

Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

<http://www.ssk.de>

Wissenschaftliche Begründung zur Stellungnahme der Strahlenschutzkommission „Mammographie-Screening in Deutschland: Bewertung des Strahlenrisikos“

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

Inhaltsverzeichnis

Abschnitt A

Epidemiologische Aspekte.....	5
1 Inzidenz und Mortalität.....	5
2 Screening und Früherkennung	7
3 Beispiele für Screening-Programme.....	8
4 Randomisierte Studien zur Bewertung des Screenings	9
HIP-Studie	11
Malmö-Studie	11
Stockholm-Studie	11
Two county study	11
Göteborg-Studie	12
Edinburgh-Studie.....	12
Kanadische Studien (NBSS 1, NBSS 2).....	12
5 Bewertung des Screenings durch Vergleich der Mortalitätsdaten nach Einführung eines nationalen Programms	13
Niederlande	13
England und Wales	14
Literatur	15

Abschnitt B

Bewertung des Strahlenrisikos infolge regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen (Screening) im Rahmen einer Brustkrebs-Früherkennung.....	17
Einführung	17
1 Epidemiologische Daten zum strahleninduzierten Mammakarzinom	19
Atombombenüberlebende	19
US-amerikanische Tbc-Patientinnen (Massachusetts).....	20
Andere Studien zum Brustkrebsrisiko nach Exposition ionisierender Strahlung.....	20
2 Quantifizierung des Risikos – Grundbegriffe	21
Normalrate, relative und absolute Rate, zusätzliche relative und absolute Rate	21
Relative Risikomodelle	21
Normalrisiko, zusätzliches absolutes Risiko	22
3 Quantifizierung des Brustkrebsrisikos nach den aktuellen Studien.....	23
Brustkrebsrisiko in der Kohorte der Atombombenüberlebenden	23
Brustkrebsrisiko in der Kohorte der US-amerikanischen Tbc-Patientinnen	24
Brustkrebsrisiko in der Schwedischen Studienkohorte der Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen (Swedish Benign Breast Disease Study, SwBBD).....	24
Brustkrebsrisiko in der Studienkohorte der Zervixkarzinom-Patientinnen.....	25

4	Das zusätzliche Risiko einer Brustkrebserkrankung infolge regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen	26
	"Nutzen" eines Mammographie-Screenings im Verhältnis zum "Risiko"	29
5	Diskussion der Risikoschätzungen	30
	Risikotransfer zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten	30
	Latenzzeiten	31
	Extrapolation in den Bereich niedriger Dosen	32
	Risiko für höhere Alter bei Exposition (Alter ≥ 40 Jahre)	32
	Wirksamkeit von weicher Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung	33
	Abschließende Bemerkung	34
	Referenzen	35

Abschnitt C

Ärztliche Qualitätssicherung in der mammographischen Diagnostik	39
--	-----------

Abschnitt D

Technische Qualitätssicherung	41
--	-----------

Abschnitt A

Epidemiologische Aspekte**1 Inzidenz und Mortalität**

Zur Zeit erkranken in Deutschland etwa 46 000 Frauen jährlich an Brustkrebs und 18 000 sterben an dieser Krankheit (Robert Koch Institut, www.rki.de). Damit ist in Deutschland Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Nach Becker [1] ist die Brustkrebssterblichkeit in Westdeutschland seit Anfang der 50er bis Ende der 80er Jahre kontinuierlich angestiegen, danach trat eine Stabilisierung bzw. ein Rückgang ein.

Diese Veränderungen sind auch in anderen europäischen und nordamerikanischen Ländern zu beobachten, allerdings setzte in einigen Ländern, z. B. in Kanada und in den USA, weitaus früher ein Rückgang der Mortalität ein. In Schweden ist schon seit den 70er Jahren ein Rückgang zu beobachten, während dies für Großbritannien erst seit Anfang der 90er Jahre gilt. Der Rückgang der Mortalität einer Krankheit kann durch Veränderungen der Prävalenz der Risikofaktoren und durch Veränderungen in Diagnostik und Therapie erklärt werden.

Tabelle 1: Brustkrebsmortalität und Inzidenz ausgewählter Länder bzw. Regionen
(Quelle: <http://www.iarc.fr>)

Land	Mortalität (Fälle/100 000 Frauen/Jahr)		Inzidenz (Fälle/100 000 Frauen/Jahr)
	Ende 1980er – Anfang 1990er	1995	1989-1992
Dänemark		26,6	
Deutschland	22,1 (1990-1991)	22,21	
England und Wales	28,4 (1990)	25,5	68,8
Finnland		17,52	65,0
Frankreich		19,94	
Italien	20,6 (1990)	20,69	
Niederlande	26,9 (1990-1991)	25,41	79,6
Ostdeutschland			48,2 (1988-1989)
Österreich	21,6 (1990-1992)	21,83	
Republik Irland	26,6 (1990-1991)	26,01	
Saarland			61,5
Schweden		17,24	
Schweiz	24,1 (1990-1992)		
Ungarn	23,2 (1990-1992)		
USA	22,3 (1988-1992)		

Eine Veränderung der Verteilung der Risikofaktoren ist auch in den Inzidenzraten erkennbar. Zahlen aus verschiedenen europäischen Krebsregistern zeigen aber, dass die Brustkrebsinzidenz nicht den gleichen Verlauf aufweist wie die Mortalität. In den meisten europäischen Ländern ist ein Rückgang der Inzidenzraten nicht zu beobachten. In einigen Ländern, dazu gehört auch Deutschland, steigt die Rate noch leicht an. Daher kann der Rückgang der Mortalität vermutlich nicht (allein) auf Veränderung der Risikofaktoren zurückgeführt werden. Becker [1] nennt zwei weitere Aspekte, die wesentlich zur Reduktion der Mortalität beigetragen haben könnten: die Einführung von bevölkerungsbezogenen Früherkennungsmaßnahmen (Mammographie oder andere) und die Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch die verbesserte Therapie.

Inwieweit die Früherkennungsmaßnahmen zu einer Reduktion beigetragen haben, lässt sich aus den Mortalitätsdaten allerdings nur schwer beurteilen. Systematische Früherkennungsprogramme wurden in einigen europäischen Ländern in den 80er Jahren eingeführt. Der Beginn der Abnahme der Mortalität liegt aber teilweise vor dieser Einführung (z. B. Schweden), teilweise zeitgleich (USA, Großbritannien, Finnland) vor. Der Rückgang ist auch in Ländern zu beobachten, in denen kein organisiertes Screening stattfindet (Deutschland, Österreich). Eine Trennung des Einflusses der Früherkennung und der Therapieverbesserung ist durch die Betrachtung von populationsbezogenen Mortalitätsraten alleine nicht möglich.

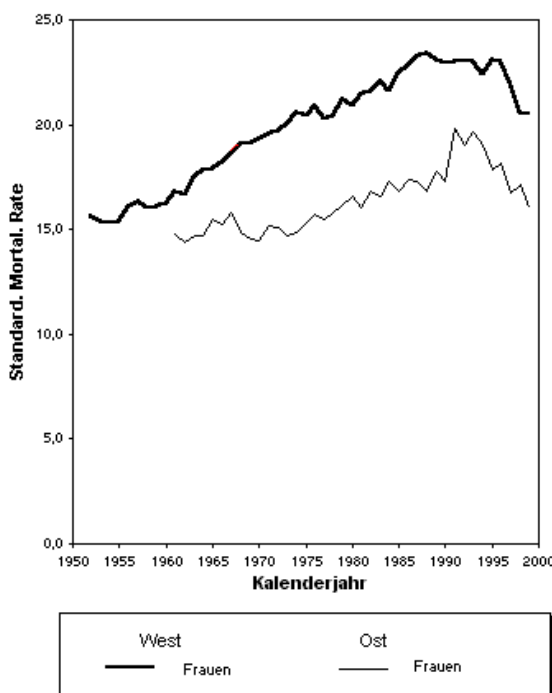


Abb. 1: Altersstandardisierte Mortalitätsrate an Brustkrebs in Deutschland, ICD 174, Fälle/100 000 Frauen/Jahr
Quelle: Krebsatlas der BRD, <http://www.dkfz.de>

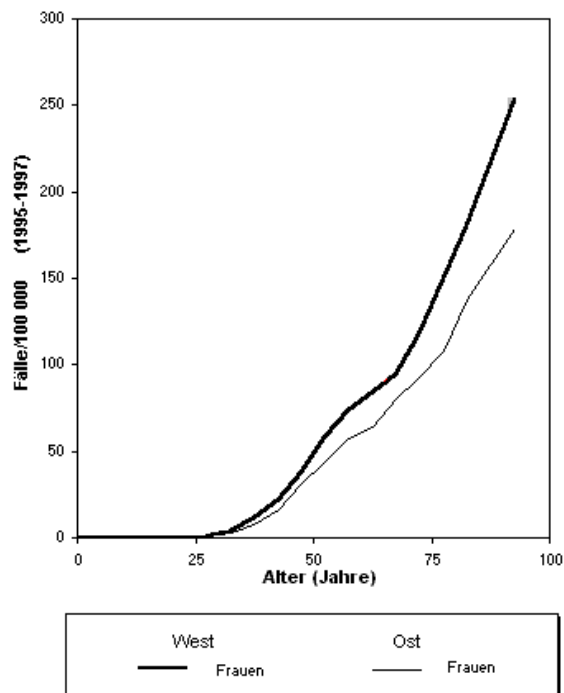


Abb. 2: Altersspezifische Mortalitätsrate an Brustkrebs in Deutschland, ICD 174, Fälle/100 000 Frauen/Jahr
Quelle: Krebsatlas der BRD, <http://www.dkfz.de>

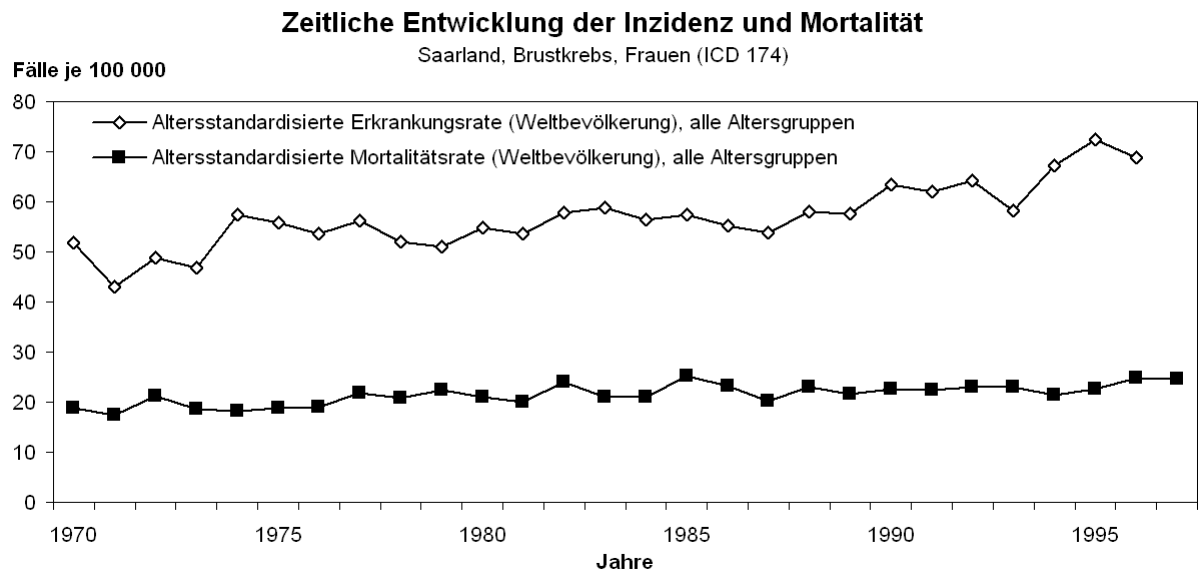


Abb. 3: Altersstandardisierte Mortalität und Inzidenz an Brustkrebs im Saarland von 1970-1997, Fälle/100 000 Frauen (Quelle: <http://www.rki.de>)

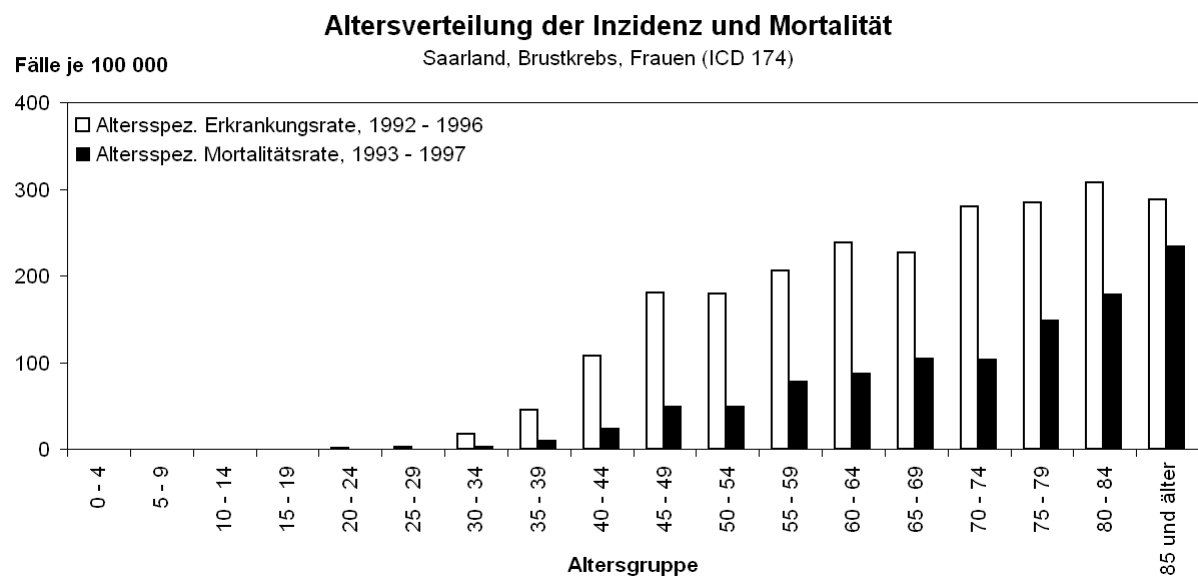


Abb. 4: Altersspezifische Mortalität und Inzidenz an Brustkrebs im Saarland, Fälle/100 000 Frauen (Quelle: <http://www.rki.de>)

2 Screening und Früherkennung

Ein effektives Screeningverfahren sollte eine einfache, nicht belastende Untersuchung sein, da vorwiegend gesunde Personen untersucht werden. Internationale Screening-Programme schließen die Mammographie als Screeningmethode oft neben der klinischen Untersuchung ein. Mit der Mammographie können Tumore bereits frühzeitig erfasst werden, d. h. zu einem Zeitpunkt, zu dem sie wegen ihrer geringen Größe bei einer Tastuntersuchung noch nicht zu entdecken gewesen wären.

Das Mammakarzinom gilt als geeignet für ein Screening-Programm, da bei Frauen zwischen 50-69 die präklinische Entwicklungsphase durchschnittlich 3-5 Jahre beträgt, also die Chance besteht, einen Tumor tatsächlich früher zu erkennen. Man geht davon aus, dass diese Phase bei Frauen zwischen 40-50 Jahren kürzer ist (ca. 2 Jahre). Eine frühzeitige Entdeckung und Behandlung des Mammakarzinoms, eventuell noch als Carcinoma in situ, führt - wie internationale klinische Studien gezeigt haben - zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Außerdem führt eine frühzeitige und schonende, weniger radikale Operation zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

Der Erfolg und die Güte von Screeningverfahren lässt sich mit den Begriffen „Sensitivität“ und „Spezifität“ beschreiben.

Die **Sensitivität** gibt den Prozentsatz der Erkrankten an, die durch das Screeningverfahren tatsächlich entdeckt wurden, sie ist damit ein Maß für die Empfindlichkeit der Methode. Wenn z.B. die Sensitivität bei der Mammographie bei ca. 90% liegt, heißt das, dass 10% der Brustkrebstumore in der Altersgruppe der 50-69-jährigen Frauen nicht bei der Mammographie entdeckt werden. Diese falsch-negativen Befunde führen zu einer Scheinsicherheit bei den Betroffenen, die unter Umständen eine frühzeitige und günstigere Behandlung verhindert.

Die Sensitivität ist abhängig von der Tumorgroße, da für Tumoren mit 1 cm Durchmesser eine geringere Sensitivität besteht als für Tumoren mit 2 cm Durchmesser.

Die **Spezifität** beschreibt den Prozentsatz aller Gesunden, die auch im Screeningverfahren als gesund eingestuft wurden, sie ist damit ein Maß für die Treffsicherheit. Je höher die **Spezifität** ist, desto weniger falsch-positive Befunde werden erwartet. Ein positiver Screeningbefund ist noch keine Diagnose, sondern muss erst durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

Screening-Programme können entweder gezielt für Hochrisikopopulationen durchgeführt werden (z. B. Frauen mit familiärer Belastung) oder für alle „unter Risiko stehenden“ Personen. Die folgenden Betrachtungen beziehen sich auf bevölkerungsbezogene Früherkennungsmaßnahmen, ausdrücklich ausgenommen werden dabei Früherkennungsprogramme für Frauen mit erblicher Belastung (z. B. BRCA 1/2-Mutationen).

3 Beispiele für Screening-Programme

In Europa gibt es in Finnland (seit 1987), Großbritannien (seit 1988), in den Niederlanden (seit 1988) und in Schweden (seit 1986) ein organisiertes nationales Screening-Programm. In Kanada (seit 1988) und USA (seit 1991) sind die Programme nicht zentralisiert. Außer in Finnland, wo ein flächendeckendes Screening schon etwa zwei Jahre, also relativ bald nach der Einführung des Programms erreicht wurde, geht man davon aus, dass in den anderen Ländern erst in den späten 90er Jahren das Screening auch flächendeckend war. Kanada und USA haben nur dezentral organisierte Screening-Programme, bei denen weniger als 25 % (Kanada) bzw. zwischen 25 % und 50 % (USA) der weiblichen Bevölkerung erreicht werden.

Exemplarisch wird hier kurz das niederländische Programm vorgestellt. Die Niederlande haben eine lange Tradition in Brustkrebs-Screening. Zunächst starteten zwei Regionen (Utrecht und Nijmegen) Mitte der 70er Jahre mit nichtrandomisierten Pilotprojekten. Seit 1990 wurde das Brustkrebs-Screening dann landesweit eingeführt (Fracheboud et al. [2]). Eingeschlossen werden alle Frauen zwischen 50 - 69 Jahren, die aus den Bevölkerungsregistern der Gemeinden ermittelt werden. Frauen werden im Abstand von 2 Jahren zum Screening eingeladen. Die

Frauen erhalten ein persönliches Anschreiben mit einem festen Untersuchungstermin, der jedoch auf Anfrage geändert werden kann. Frauen, die der ersten Einladung nicht folgen, erhalten 2-3 Monate später ein Erinnerungsschreiben. Man geht davon aus, dass Ende 1997 die gesamte Zielpopulation abgedeckt war und jede Frau zwischen 50 bis 69 Jahren bis dahin mindestens einmal eingeladen wurde. 1997 wurden rund 775 000 Frauen eingeladen; davon 25 % zum ersten Screening, die anderen schon zum 2. bis 4. Mal. Das Screening wird von neun Organisationen durchgeführt, wobei die Daten (Einladung/Untersuchung/Ergebnisse) jeweils in regionalen Informationssystemen gespeichert werden. Die Regionen sind verpflichtet, die notwendigen Daten für eine zentrale Qualitätssicherung und Evaluation an eine zentrale Institution weiterzugeben. Die Untersuchungen finden in spezialisierten Einheiten statt, von denen etwa 3-8 pro Region existieren. Ende 1997 waren 47 solcher Einheiten im Einsatz, die durchschnittlich ca. 13 000 Untersuchungen pro Jahr durchführten. Das "Nationale Evaluation Team for Breast Cancer Screening (NETB)" führt seit 1990 kontinuierlich eine Bewertung der Wirksamkeit des Programms durch. Die Untersuchungen sind standardisiert: bei der ersten Untersuchung werden Mammogramme in 2 Ebenen angefertigt, während bei den nachfolgenden Untersuchungen i. A. nur eine Mammographie in einer Ebene durchgeführt wird. Die Aufnahmen werden sofort entwickelt, um ihre technische Qualität zu beurteilen und, wenn nötig, eine zusätzliche Aufnahme anzufertigen. Alle Bilder werden zentral durch zwei Radiologen unabhängig voneinander beurteilt (Doppelbefundung). Die Frauen und ihre Allgemeinärzte werden persönlich über das Ergebnis der Untersuchung schriftlich informiert (Fracheboud et al. [2]). Im Zeitraum zwischen 1990 und 1997 wurden im Rahmen des Programms ca. 4 Mio. Einladungen verschickt und 3,128 Mio. Untersuchungen durchgeführt. Die Teilnahme rate beträgt heute fast 80 %. Pro 1000 untersuchte Frauen wurden 6,8 Biopsien durchgeführt und 4,8 Brusttumore diagnostiziert (Zeitraum 1990-1997). In verschiedenen Modellrechnungen wurden die erwarteten Reduktionen im Voraus ermittelt. Die erwarteten Reduktionen der Brustkrebsmortalität für die Jahre 1989-1996 stimmen gut mit den beobachteten Raten überein. Der Rückgang der Mortalitätsraten bei 55-74-jährigen Frauen in den Jahren 1989-1996 (5 % in 1995, 5,2 % in 1996) ist jedoch statistisch nicht signifikant, wenn sie mit den Raten von 1986-1988 – bevor das Screening-Programm eingeführt wurde – verglichen werden. Auf lange Sicht wird eine 29 %-ige Reduzierung der Brustkrebsmortalität für 55-74-jährige Frauen in den Niederlanden vorausgesagt (van den Akker-van Marle et al. [3]). Diese optimistischen Schätzungen wurden bisher aber noch nicht erreicht.

4 Randomisierte Studien zur Bewertung des Screenings

Zur Bewertung des Mammographie-Screenings wurden bisher 8 große randomisierte klinische Studien durchgeführt, davon eine Studie in den USA, eine in Großbritannien (Schottland), zwei in Kanada und die restlichen vier in Schweden. Diese Studien, an denen insgesamt etwa eine halbe Million Frauen teilnahmen, belegen, dass die Brustkrebsfrüherkennung wohl weit aus besser als viele andere Präventionsmaßnahmen evaluiert wurde. Neben den randomisierten Studien gibt es eine Reihe von Beobachtungsstudien, in denen der Effekt der Früherkennung bezogen auf die Mortalitätsraten näher untersucht wurde. Die wesentlichen Merkmale und Ergebnisse der acht randomisierten Studien sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 kurz zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zur Evaluation des Mammographie-Screenings

Studie	Start	Modalität	Alter	Intervall (Monate)	Teilnahme (%)	Follow-up (Jahre)
HIP (USA)	1963	2 Eb. +KU	40-64	12	67	10
Two County (Schweden)	1977	1 Eb	40-74	24 (<50J) 33 (50+)	89	15,2 14,2
Malmö	1976	2 Eb	45-69	18-24	74	12
Stockholm	1981	1 Eb	40-64	24	84	12
Göteborg	1982	2 Eb	39-59	18	84	12
Edinburgh	1978	2 Eb +KU	40-49	18-24	-	12,8
Kanada I	1980	2 Eb +KU	40-49	12	100	10,5
Kanada II	1980	2 Eb +Ku SU vs KU/SU	50-59	12	100	13

KU = klinische Untersuchung, Eb = Ebene, SU= Selbstuntersuchung,
(Datenzusammenstellung aus Gøtzsche and Olsen [4] und den zitierten Originalarbeiten der Einzelstudien)

Tabelle 3: Ergebnisse der randomisierten Studien zur Evaluation des Mammographie-Screenings

Studie	Umfang*		Alter	Relatives Risiko (Brustkrebsmortalität)	Konfidenz- intervall
	Mammographie	Kontrolle			
HIP (USA)	31 000	31 000	40-64	0,71	0,5-0,9
Two County** (Schweden)	38 589 38 491	18 582 37 403	40-74	0,68 0,82	0,5-0,98 0,6-1,0
Malmö	21 242	21 242	45-69	0,81	0,6-1,1
Stockholm	40 318	19 943	40-64	0,80	0,5-1,2
Göteborg	11 724	14 217	39-59	0,56	0,31-0,99
Edinburgh	22 926	21 342	40-49	0,79	0,6-1,2
Kanada I	25 214	25 216	40-49	1,14	0,8-1,6
Kanada II	19 711	19 694	50-59	1,02	0,8-1,3

Datenzusammenstellung aus Gøtzsche and Olsen [5] und den zitierten Originalarbeiten der Einzelstudien

* da die Zahlenangaben in den Publikationen leicht unterschiedlich sind, wurden hier die Werte aus Olsen und Gøtzsche [5] angegeben oder gerundet

** gemeinsame Auswertung: RR=0,71; CI95%=0,60-0,83 nach 18 Jahren Follow-up (Tabar et al. [6])

Im folgenden soll kurz auf diese Studien und einige Kritikpunkte eingegangen werden. Als Publikation für die einzelnen Studien wird jeweils eine neuere Arbeit genannt, wobei aber zu allen Studien eine Reihe von Publikationen erschienen sind.

HIP-Studie

Die erste randomisierte Studie wurde in den USA durchgeführt (HIP = Health Insurance Plan of Greater New York) und begann schon 1963 mit einem Kollektiv von ca. 62 000 Frauen im Alter von 40-64 Jahren. Der Hälfte der Frauen wurde eine jährliche Mammographie und eine klinische Untersuchung angeboten. Nach zehn Jahren wurde eine Senkung der Brustkrebsmortalität von 29 % berichtet. Nur 40 % der Karzinome bei den 40-49-jährigen Frauen und 60 % bei den 50-59-jährigen Frauen wurden ausschließlich mammographisch entdeckt, was allerdings damit erklärt werden kann, dass die Technik der Mammographie in diesen Jahren noch nicht ausgereift war (Shapiro [7]). Olsen und Gøtzsche [5] kritisieren, dass einige Kovariablen trotz Randomisierung in den beiden Gruppen nicht gleichmäßig verteilt waren, und dass die Zahl der Frauen, die nach der Randomisierung ausgeschlossen wurden, in beiden Gruppen unterschiedlich groß war. Während in der gescreenten Gruppe ca. 800 Frauen mit Verdacht auf Brustkrebs vor Studienbeginn ausgeschlossen wurden, waren es in der Kontrollgruppe nur 300. Dieser Unterschied kann zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse erheblich beitragen. Die Ergebnisse der HIP-Studie waren der Anlass zur Einführung von Screening-Programmen in verschiedenen europäischen Ländern, die Studie wird aber heute von vielen als problematisch betrachtet.

Malmö-Studie

Diese Studie begann im Jahr 1976 und umfasste insgesamt ca. 42 000 Frauen zwischen 45 und 69, die individuell randomisiert wurden. In der Untersuchungsgruppe wurde im Abstand von 18-24 Monaten eine 2-Ebenen-Mammographie durchgeführt, für die Kontrollgruppe galt das übliche Angebot zur Vorsorge. Bei einem Teil der Frauen wurde eine Doppelbefundung durchgeführt. Von Olsen und Gøtzsche [5] wird diese Arbeit als akzeptabel eingestuft. Die Studie wurde später um eine weitere Kohorte erweitert. Für alle Frauen zusammen wurde eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um etwa 20 % berichtet (Andersson et al. [8]).

Stockholm-Studie

In der Stockholm-Studie (Frisell et al. [9]) wurden insgesamt ca. 40 000 Frauen eingeschlossen, die zwischen 40 und 64 Jahre alt waren. Eine Randomisierung fand nach Geburtsdatum statt. Die Kontrollgruppe wurde im Jahre 1986 einmalig zum Screening eingeladen. Nach 13 Jahren wurde eine hohe Reduktion der Brustkrebsmortalität beobachtet ($RR=0,74$; $95\%CI = 0,5-1,1$ für die ganze Gruppe und $RR=0,62$; $95\%CI = 0,38-1,0$ für die 50-64-Jährigen). Die Reduktion ist nur bei Frauen über 50 Jahren signifikant. Ein Kritikpunkt ist, dass die Anzahl randomisierter Frauen in der Screeninggruppe im Laufe des Follow-up um 4,5 % abnimmt, während die Zahl in der Kontrollgruppe um 3,6 % ansteigt. Dieser Widerspruch kann nicht geklärt werden. Olsen und Gøtzsche [5] wiesen anhand einer in fünf Alterskategorien eingeteilten Tabelle nach, dass der Altersdurchschnitt in der Studienpopulation minimal (0,18 Jahre!) niedriger war als in der Kontrollgruppe. Sie sehen dies als einen Hinweis für eine ungeeignete Randomisierungsmethode. Allerdings kann dieser Unterschied nicht den Unterschied in den Mortalitätsdaten erklären.

Two county study

Diese Studie hat ein kompliziertes Design, insbesondere da im Laufe der Studie die Empfehlungen geändert wurden. Die Studie begann 1977 in 2 schwedischen Regionen, ca. 77 000

Frauen, die zwischen 40 und 74 Jahre alt waren, wurden zum Screening eingeladen, während ca. 56 000 Frauen zunächst keine Einladung erhielten. Da man aber etwa 7 Jahre nach Studienbeginn von einem Erfolg des Screenings ausging, wurde die Kontrollgruppe dann ebenfalls eingeladen, andererseits wurde das Screening für Frauen über 70 Jahren nicht weitergeführt. Auch wurde zunächst den jüngeren Frauen eine 1-Ebene-Mammographie im Abstand von 2 Jahren angeboten, während nach sieben Jahren eine 2-Ebenen-Mammographie jährlich empfohlen wurde. In der aktuellsten Publikation zu den Erfahrungen in den beiden Regionen berichten die Autoren (Tabar et al. [6]) von einer hohen Mortalitätsreduktion in den Jahren 1988-1996 im Vergleich zu den Jahren 1968 bis 1977, gehen aber nicht darauf ein, dass diese Reduktion auch auf eine Vielzahl von anderen Faktoren zurückgeführt werden kann. An dieser Arbeit wird klar, dass es nicht möglich ist, die Wirkung verschiedener Effekte auf die Raten zu trennen. Die von den Autoren in der Zusammenfassung genannte Reduktion (von ca. 50 %) der Brustkrebsmortalität durch Mammographie ist aus den Daten nicht nachvollziehbar.

Göteborg-Studie

Diese Studie begann erst im Jahr 1982. Eingeschlossen wurden etwa 51 500 Frauen zwischen 39 und 59 Jahren (Bjurstam et al. [10]). Die Randomisierung erfolgte teilweise durch Cluster-randomisierung nach dem Geburtsdatum (18 %), teilweise individuell. Die Autoren berichten eine nichtsignifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität um 27 % nach sieben Jahren. Nach 12 Jahren wurde eine Reduktion von 44 % beobachtet, die dann auch statistisch signifikant ist. Olsen und Gøtzsche [5] kritisieren, dass die Randomisierungsverhältnisse aus den Publikationen nicht klar hervorgehen und dass es Altersunterschiede zwischen den Studiengruppen gibt, diese sind aber gering.

Edinburgh-Studie

Die Studie begann 1987, es wurden 87 Praxen von Allgemeinärzten randomisiert (Clusterrandomisierung). Ca. 44 000 Frauen zwischen 45 und 64 wurden in die Studie eingeschlossen, davon wurde die Hälfte zum jährlichen Screening eingeladen, das eine Mammographie und eine klinische Untersuchung beinhaltete. Das Intervall wurde später auf zwei Jahre verlängert. Nach sieben Jahren wurde eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 17 % beobachtet (nicht signifikant). Kritisch ist anzumerken, dass die Beteiligungsrate relativ niedrig war, zu Anfang nahmen 61 % der eingeladenen Frauen an der Untersuchung teil, später nur noch 50 %. Es bestand auch eine unterschiedliche Verteilung verschiedener sozioökonomischer Variablen, die vermutlich durch die Clusterrandomisierung erklärt werden kann. Die Edinburgh-Studie ist Teil des Projektes in Großbritannien zur Untersuchung der Effektivität von Screening-Programmen, das aber in anderen Regionen als nichtrandomisierte Studie durchgeführt wurde (siehe unten) (Alexander et al. [11]).

Kanadische Studien (NBSS 1, NBSS 2)

Es handelt sich hier um zwei getrennte Studien, die jeweils andere Altersgruppen betrachteten und die nur solche Frauen einschlossen, die bereits vor der Randomisierung ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gaben (Miller et al. [12]). Eine zentrale Einladung über Einwohnermeldeämter oder ähnliches wurde im Gegensatz zu den skandinavischen Studien nicht durchgeführt. Die erste Studie (NBSS 1) begann 1980 mit ca. 50 000 Frauen zwischen 40 und 49 Jahren. Frauen aus der Studiengruppe wurde eine jährliche Mammographie und eine klini-

sche Untersuchung angeboten, während die Kontrollgruppe nur einmalig klinisch untersucht wurde. In der zweiten Studie (NBSS 2) wurden ca. 40 000 Frauen zwischen 50 und 59 eingeschlossen. Das Untersuchungsschema für die Studiengruppe war wie bei der NBSS 1, jedoch erhielt die Kontrollgruppe ebenfalls klinische Brustuntersuchungen in jährlichem Abstand. Weder für die jüngeren noch für die älteren Altersgruppen konnte eine Reduktion der Mortalität durch die zusätzliche Mammographie gefunden werden. Während Olsen und Gøtzsche [5] dieser Studie eine hohe Qualität bescheinigen, wird von anderen Autoren (siehe z. B. Schreer [13]; Baines CJ [14]) darauf hingewiesen, dass die Hälfte der Mammographien eine unzureichende Qualität aufweise. Zu beachten ist, dass die Fragestellung in der NBSS 2 sich von den anderen randomisierten Studien unterscheidet, da hier untersucht wurde, ob die Mammographie zusätzlich zur klinischen Untersuchung einen Effekt hat. Nicht untersucht wurde, ob die Früherkennung generell wirksam ist. Die Methode der Mammographie-Untersuchung plus Palpation zur Brustkrebs-Früherkennung war in dieser Studie nicht signifikant wirksamer als die Methode der hochqualifizierten Palpation alleine.

5 Bewertung des Screenings durch Vergleich der Mortalitätsdaten nach Einführung eines nationalen Programms

Aus den zahlreichen Arbeiten, die nationale oder regionale Brustkrebsmortalitätsraten vor und nach der Einführung eines regionalen oder nationalen Screening-Programms untersuchen, werden hier einige Arbeiten exemplarisch beschrieben. Die Schwierigkeit, den Effekt von Screening-Programmen an Hand der nationalen Raten zu beschreiben, wurde im ersten Abschnitt skizziert. Durch eine Reihe von möglicherweise parallel laufenden Entwicklungen, wie z. B. Therapieverbesserungen, Verschiebung der Prävalenz von Risikofaktoren, ist eine Trennung der Wirkung einzelner Faktoren aus nationalen Mortalitätsraten nicht ableitbar.

Niederlande

Das niederländische Screening-Programm begann in zwei Versuchsregionen. In Utrecht startete das Screening 1974 und schloss ca. 15 000 Frauen zwischen 50 und 64 Jahren ein. Den Frauen wurde zunächst jährlich, später in größer werdenden Abständen eine Mammographie und eine klinische Untersuchung angeboten. Die Mortalität reduzierte sich um fast 50 %. Ein ähnliches Programm startete 1975 in Nijmegen, allerdings wurden hier Frauen ab dem 35. Lebensjahr eingeladen. Die Beteiligungsrate bei den Frauen über 70 Jahren war sehr gering (22 %), nur bei den Frauen unter 50 Jahren konnte die gewünschte Beteiligung von 70 % erreicht werden. Insgesamt konnte aber für die jüngeren Frauen eine Reduktion der Mortalität nicht gezeigt werden, während bei den 50-74-jährigen eine signifikante Abnahme der Brustkrebsmortalität beobachtet wurde. 1990 wurde ein Programm in den gesamten Niederlanden eingeführt. Bis 1997 wurden alle Frauen zwischen 50 und 69 Jahren mindestens einmal zum Screening bestellt. Zur Zeit werden jedes Jahr etwa 800 000 Frauen gescreent (de Koning [15]). Im Laufe der Untersuchungszeit wurden folgende Auswirkungen auf die Entwicklung der Inzidenz und der Mortalität festgestellt: In den Niederlanden wurde in den frühen 90er Jahren Brustkrebs bei Frauen über 50 Jahren aufgrund des Screenings eher entdeckt als in der Vergangenheit. Anhand der Laborbefunde konnte gezeigt werden, dass die Tumore durchschnittlich kleiner sind als vor der Einführung des Screenings (de Koning [15]). Vor der Einführung des Screening-Programms wurde erwartet, dass sich die Brustkrebsmortalität bis 1997, d. h. 8 Jahre nach der Einführung des Screenings, derart verringert, dass die Abnahme als ein Effekt des Screening-Programms angesehen werden kann. Bis zu dieser Zeit konnte keine statistisch signifikante Abnahme der Brustkrebsmortalität beobachtet werden. Mittler-

weile sinkt die Brustkrebsmortalität für niederländische Frauen zwischen 60 und 69 Jahren. Bei einem wirklich effektiven Screening-Programm sollte sich die Brustkrebsmortalität in den nächsten Jahren weiterhin reduzieren (de Koning [15]).

England und Wales

In Großbritannien wurde 1979 in verschiedenen Regionen mit Modellversuchen und Studien begonnen, außer in Edinburgh wurden aber keine randomisierten Studien durchgeführt. In zwei von insgesamt vier Studienregionen wurden Frauen zwischen 45 und 64 Jahren Mammographien und klinische Untersuchungen angeboten. In den beiden anderen Regionen wurde Frauen zur Selbstuntersuchung motiviert. Die Mortalität in diesen vier Regionen wurde mit den Daten aus vier Kontrollregionen verglichen. Nur in den beiden erstgenannten Regionen konnte ein Effekt nachgewiesen werden (27 %ige Reduktion der Brustkrebsmortalität), in den Regionen mit Selbstuntersuchungszentren wurde kein Effekt beobachtet. Auf Grund der Studienergebnisse wurde landesweit in England und Wales 1988 das Mammographie-Screening eingeführt. 1992 war die altersstandardisierte Inzidenzrate an Brustkrebs um 40 % höher als 1979. Dieser Anstieg wurde hauptsächlich in der Altersgruppe der gescreenten Frauen (50-64-jährige) festgestellt, nicht jedoch in den anderen Altersgruppen. Dieser Effekt ist nach Einführung des Programms zu erwarten, da Tumoren frühzeitiger entdeckt werden. Nach 1992 erreichte die altersstandardisierte Inzidenzrate ein Niveau, das etwa 25 % höher lag als der Wert im Jahr 1987 (Quinn & Allen [16]).

Die Brustkrebsmortalität hat in Großbritannien seit den 50er Jahren bis etwa Mitte der 80er Jahre stetig zugenommen, seitdem sinken die Mortalitätsraten in allen Altersgruppen. Insbesondere ist in der Altersgruppe der 55-69-jährigen Frauen etwa 3 Jahre nach der Einführung des Screening-Programms ein klarer Rückgang zu beobachten (Blanks et al. [17]). Es wird aber vermutet, dass dieser Effekt nicht allein auf das Screening-Programm zurückgeführt werden kann, sondern dass in England und Wales die weitverbreitete Anwendung von Tamoxifen und anderen adjuvanten Therapien in dieser Zeit einen bedeutenden Einfluss auf die Entwicklung der Mortalitätsraten ausgeübt hat. Blanks et al. [17] modellierten den potentiellen Verlauf der Mortalität ohne Screening-Programm bis zum Jahr 2000 und verglichen diesen mit der tatsächlichen Entwicklung der Mortalität. Sie kommen zu dem Schluss, dass von 1990-1998 die Mortalität in der Altersgruppe der 55-69-jährigen Frauen um 21,3 % abgenommen hat. Davon sind nach ihrem Modell 6,4 % auf das Screening-Programm zurückzuführen und 14,9 % den verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und den anderen oben genannten Faktoren zu verdanken.

Zusammenfassung:

Bisher wurde allgemein davon ausgegangen, dass für die 50-69-jährigen Frauen eine etwa 10%-30%ige Reduktion der Brustkrebsmortalität erreicht werden kann. In acht randomisierten kontrollierten Studien wurde untersucht, ob die Früherkennung einen Effekt auf die Brustkrebsmortalität hat. Zwei von acht Studien konnten keine Reduktion der Brustkrebsmortalität zeigen. In sechs von acht Studien konnte eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von 18% bis 44% gezeigt werden. Die Kritik von Olsen und Gøtzsche [5] hat Zweifel an der Qualität einiger dieser Studien aufkommen lassen. So wurde z.B. die Frage gestellt, ob die Randomisierung tatsächlich zu einer gleichen Verteilung von wichtigen Risikofaktoren in der Studien- und Kontrollgruppe geführt hat. Außerdem wurde kritisiert, dass in einigen Studien möglicherweise die Beurteilung der Todesursache nicht verblindet vorgenommen wurde, was zu einer Fehlklassifikation von Todesursachen geführt haben könnte. Das Ausmaß der Mortali-

tätsreduktion durch Mammographie ist noch umstritten und von vielen Faktoren abhängig. Die Autoren der Originalstudien und eine Reihe von anderen Epidemiologen haben die Kritik von Olsen und Gøtzsche entschärft, aber noch nicht widerlegen können. Eine Quantifizierung sollte aber bei erneuter Reanalyse der Studien, durch neue Studien oder weitere Auswertungen der Erfahrungen in Ländern mit Früherkennungsprogrammen möglich sein.

Literatur

1. Becker N. Entwicklung der Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs. *Der Radiologe* 41:337-343 (2001)
2. Fracheboud J, Koning HJ de, Beemsterboer PMM et al. Nation-wide breast cancer screening in the Netherlands: results of initial and subsequent screening 1990-1995. *Int. J. Cancer* 75: 649-698 (1998)
3. Van den Akker-van Merle E, Koning Hjde, Boer R, Maas PJ Van der. Reduction in breast cancer mortality due to the introduction of mass screening in the Netherlands: Comparison with the United Kingdom. *J. Med. Screen* 6:30-34 (1999)
4. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129-134 and Correspondence in *Lancet* 355: 747-752 (2000)
5. Olsen O, Gøtzsche PC. Cochran review on screening for breast cancer with mammographie. *The Lancet* 358/9290: 1340-1342 (2001)
6. Tabár L, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Dean PB, Smith AR. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study. *Lancet* 355:429-433 (2000)
7. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: The HIP randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 22:27-30 (1997)
8. Andersson I, Janzon L. Reduced Breast Cancer Mortality in Women Under Age 50: Updates Results From the Malmö Mammographic Screening Program 22:63-67 (1997)
9. Frisell J, Libbrink E, Hellstrom L, Rutquist, LE. Follow up after 11 years; update mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 45:263-70 (1997)
10. Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW et al. The Gothenburg breast screening trial. First results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomisation. *Cancer* 80:2091-2099 (1997)
11. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK et al. 14 years follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 353:1903-1908 (1999)
12. Miller AB, To C, Baines JC, Wall C. Canadian National Screening Study 2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 (years). *J Natl Cancer Inst* 92:1490-1499 (2000)

13. Schreer I. Screening. In: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM (eds). Textbook of breastcancer, 2nd ed. Dunitz Publishers, London: 19-31 (2001)
14. Baines CJ. The Canadian National Breast Screening Study: a prespective on criticism. *Ann Intern Med* 120: 193-99 (1994)
15. De Konig HJ. Assessment of nationwide cancer-screening programmes, commentary, *Lancet* 355:80-81 (2000)
16. Quinn M, Allen E. Changes in incidence of an mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *BMJ* 311:1391-1395 (1995)
17. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS cancer screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 321:665-669 (2000)

Abschnitt B

Bewertung des Strahlenrisikos infolge regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen (Screening) im Rahmen einer Brustkrebs-Früherkennung

Einführung

Die Diskussion für und wider regelmäßige Mammographie-Untersuchungen (Screening) hat komplexere Aspekte als nur die Gegenüberstellung von Nutzen und Risiko im Sinne verhinderter und möglicherweise strahleninduzierter Todesfälle infolge von Brustkrebs. Jedoch kann und muss eine – wenn auch mit Unsicherheiten behaftete – numerische Abschätzung dieses Verhältnisses als Orientierungshilfe dienen. Sie wird in einfachster Form präsentiert, bevor die folgenden Abschnitte die heutigen wissenschaftlichen Erkenntnisse im Detail darlegen.

Ein qualitätsgesichertes Mamma-Screening mittels regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen ("Mammographie-Screening") ermöglicht für bestimmte Altersgruppen in der Regel die frühzeitige Diagnosestellung einer Brustkrebserkrankung und sollte somit den Erfolg einer Therapie, insbesondere die Überlebenswahrscheinlichkeit, erhöhen. Dem Nutzen eines Screenings steht die mögliche Induktion zusätzlicher Brustkrebsfälle durch die mit den Mammographie-Untersuchungen verbundenen Strahlenexposition gegenüber. Die Anzahl der möglicherweise so verursachten Todesfälle ist der angenommenen Reduktion der Todesfälle gegenüber zu stellen.

Mit N_0 werde die Anzahl der normalerweise beobachteten ("spontanen") Brustkrebsfälle bezeichnet, mit N_x die geschätzte Anzahl der durch eine Strahlendosis, D , induzierten Brustkrebsfälle. Das sogenannte zusätzliche relative Risiko (excess relative risk, ERR) ist die Anzahl der induzierten, also zusätzlichen, Fälle pro spontan auftretendem Fall:

$$ERR = \frac{N_x}{N_0}.$$

Üblicherweise liegt eine Schätzung für das zusätzliche relative Risiko, ERR , pro Sv (oder Gy) vor. Obige Größe berechnet sich dann durch Multiplikation mit D :

$$ERR / \text{Sv} \cdot D = \frac{N_x}{N_0}$$

M/I bezeichne den Bruchteil der Brustkrebsfälle, die zum Tode führen, falls kein Mammographie-Screening stattfindet. Es sei angenommen, dass das Screening den Bruchteil Δ der Brustkrebs-Todesfälle verhindert, dass also bei Mammakarzinomen, die mittels Screening – d.h. im Durchschnitt früher – entdeckt werden, lediglich der Bruchteil $M/I \cdot (1-\Delta)$ der Fälle zum Tode führt.

Der **Nutzen-Risiko-Faktor**, ρ , also die geschätzte Anzahl der vermiedenen Brustkrebs-Todesfälle, $N_0 \cdot M/I \cdot \Delta$, zur geschätzte Anzahl der bei einer Dosis, D , induzierten Brustkrebs-Todesfälle, $N_X \cdot M/I^1$, lautet unter Annahme einer linearen Dosisabhängigkeit:

$$\rho = \frac{N_0 \cdot M/I \cdot \Delta}{N_X \cdot M/I} = \frac{1}{ERR/Sv} \cdot \frac{\Delta}{D}.$$

Das Mammographie-Screening wäre nicht nur sinnlos, sondern auch schädlich, falls ρ einen geringeren Wert hätte als 1. Ein notwendiges Kriterium, um die Durchführung eines Mammographie-Screenings zu rechtfertigen, ist also:

$$\frac{1}{ERR/Sv} \cdot \frac{\Delta}{D} > 1 \quad \text{oder} \quad \frac{\Delta}{D} > ERR/Sv$$

Wird ein Mammographie-Screening über einen Zeitraum von 20 Jahren angenommen und eine mittlere Parenchymdosis von 4 mSv bzw. von 10 mSv pro Untersuchung (in 2 Ebenen) angesetzt, so beläuft sich die kumulierte Dosis, D , im Falle eines im zweijährigen Abstand durchgeführten Screenings auf 0,04 Sv bzw. auf 0,1 Sv. Bei dem heutigen Stand der Technik sollte jedoch eine Dosis von 4 mSv pro 2-Ebenen-Mammographie nicht überschritten werden. Wird zunächst vereinfachend angenommen, dass ERR/Sv einen altersunabhängigen, also für jedes Alter (bei Exposition) konstanten, Wert hat, so lässt sich für verschiedene Dosen, D , und verschiedene Δ auf einfache Weise der Nutzen-Risiko-Faktor, ρ , bestimmen.

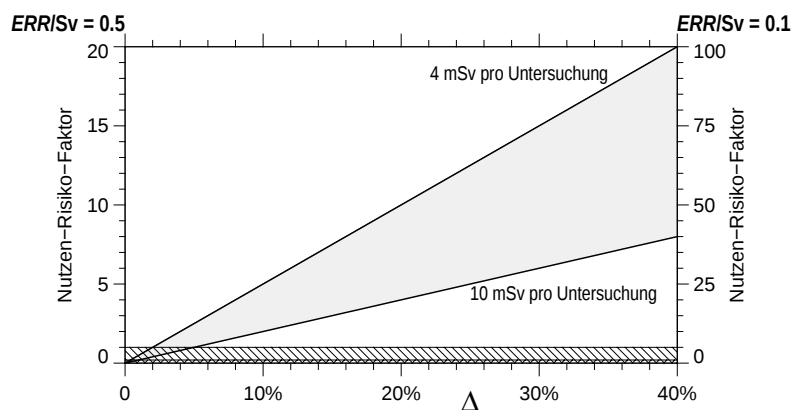


Abb.1: Möglicher "Nutzen" ("verhinderte" Brustkrebs-Todesfälle) eines Mammographie-Screenings im Verhältnis zum theoretischen "Risiko" ("strahleninduzierte" Brustkrebs-Todesfälle) in Abhängigkeit von Δ , d.h. der Mortalitätsreduktion durch ein Screening. **Annahmen: 10 Screening-Runden**, Dosis pro Runde: **4 mSv** (obere Linie) – **10 mSv** (untere Linie); zusätzliches relatives Risiko, **ERR pro Sv = 0,5** (linke Ordinate) bzw. **ERR pro Sv = 0,1** (rechte Ordinate)

1 Würde ein Mammographie-Screening bis zum Lebensende stattfinden, so wäre die geschätzte Anzahl der induzierten Brustkrebs-Todesfälle $N_X \cdot M/I \cdot (1-\Delta)$. Ein Screening wird jedoch meist nur bis zum 70. Lebensjahr durchgeführt. So gilt nur für einen Teil der theoretisch induzierten Fälle die reduzierte Mortalität. Da es sich hierbei um eine unbekannte Größe handelt, wird im Sinne einer konservativen Abschätzung mit $N_X \cdot M/I$ gerechnet.

Für Deutschland wird zur Zeit ein Mamma-Screening ab 50 bis zum 70. Lebensjahr mit Mammographie-Untersuchungen im Abstand von zwei Jahren diskutiert. Tatsächliche Erhöhungen des Brustkrebsrisikos durch Strahlenexpositionen im Alter von 50 Jahren und darüber wurden bisher nicht aufgezeigt. Extrapolierte Schätzungen des zusätzlichen relativen Risikos, ERR , pro Sv liegen im Mittel deutlich unterhalb von 1 (siehe Abbildungen 2 und 3). In Abb.1 (linke Ordinate) ist unter der vorsichtigen Annahme eines ERR/Sv von 0,5 der Nutzen-Risiko-Faktor, ρ , für verschiedene Werte, Δ , einer Mortalitätsreduktion gegeben. Selbst in dieser einfachen Quantifizierung deutet sich beispielsweise unter Annahme einer Reduktion der Brustkrebsmortalität, Δ , von 20 % und für eine kumulierte Dosis von 0,04 Sv ein Nutzen-Risiko-Faktor, ρ , von 10 an. Da auch ein ERR/Sv von 0,1 nicht unrealistisch erscheint, ist auf der rechten Ordinate der Nutzen-Risiko-Faktor für $ERR/Sv=0,1$ in Abhängigkeit von Δ gegeben. Unter dieser Annahme beträgt der Nutzen-Risiko-Faktor, ρ , das fünffache, liegt also bei Annahme von $\Delta=20\%$ und 0,04 Sv bei 50.

1 Epidemiologische Daten zum strahleninduzierten Mammakarzinom

Es existieren zahlreiche Studien zum Brustkrebsrisiko nach Exposition mit ionisierender Strahlung. Die wichtigsten Studienkollektive sind die sogenannte Life Span Study(LSS)-Kohorte der japanischen Atombombenüberlebenden und die Kohorten ehemaliger Tuberkulose(Tbc)-Patientinnen (aus Kanada und den USA), die in den 20er bis 50er Jahren im Rahmen einer Pneumothorax-Therapie zahlreiche Kontrolluntersuchungen mittels Röntgendurchleuchtungen erfuhren.

Atombombenüberlebende

Die Hauptquelle unseres derzeitigen Wissens über Strahlenrisiken sind die Daten der japanischen Atombombenüberlebenden. Die LSS-Kohorte wurde zur maßgeblichen Basis heutiger Strahlenrisikoschätzungen, da sie eine sehr umfangreiche Studiengruppe (etwa 80 000 Personen mit vorhandenen Dosisangaben; hiervon ca. 60 % Frauen) mit breitem Alters- und Dosispektrum, langer Beobachtungsdauer (bis zu 45 Jahre Follow-up) und interner Kontrollgruppe ist. Es existieren Daten sowohl zu Krebsmortalität als auch zu Inzidenz. Die Atombombenüberlebenden waren akuten Expositionen von γ - (und zu einem gewissen Teil Neutronen-) Strahlung ausgesetzt.

Studie zur Krebsmortalität [1]: Im Zeitraum 1950 bis 1990 wurden in dem 50 900 Frauen umfassenden Studienkollektiv 211 Todesfälle infolge von Brustkrebs registriert, hiervon in der Expositionsgruppe (≥ 5 mGy, 29 000 Frauen) 140 Fälle. Die geringe Anzahl der Fälle spiegelt die niedrigen japanischen Normalraten für Brustkrebs wieder. Die Schätzungen des relativen Risikos für Brustkrebsmortalität liegen in der gleichen Größenordnung wie die für Brustkrebsinzidenz. Da die Daten für Mortalität wegen der geringen Fallzahl – insbesondere für höhere Alter bei Exposition – mit größeren Unsicherheiten behaftet sind als die Schätzungen, die sich aus den Inzidenzdaten ableiten, wird nachfolgend vor allem auf die Ergebnisse der LSS-Inzidenzstudien eingegangen.

Studien zur Krebsinzidenz [2, 3]: Es existieren zwei Studien zur Brustkrebsinzidenz der Atombombenüberlebenden. Datenquelle der Studie I [2] sind die Tumorregister der Städte Hiroshima und Nagasaki, die 1958 ihre Arbeit aufnahmen². Der Beobachtungszeitraum be-

2 Die Daten können direkt über Internet geladen werden; siehe <http://www.rerf.or.jp/eigo/experhp/rerfhome.htm> "Scientific Archives"

ginnt entsprechend 1958 und endet zur Zeit mit 1987. Die Kohorte besteht aus 47 000 Frauen, hiervon werden 22 200 der Expositionsgruppe zugerechnet (≥ 10 mGy, mittlere Organdosis für das Brustgewebe: 0,28 Gy). Trotz der geringen japanischen Normalraten ist die beobachtete Anzahl von Mammakarzinomen relativ hoch: Die 529 Fällen entsprechen 11 % aller soliden bösartigen Erkrankungen bei den weiblichen Atombombenüberlebenden; 289 Brustkrebsfälle traten in der Expositionsgruppe auf. Das mittlere Alter bei Bestrahlung beträgt bei den weiblichen Atombombenüberlebenden 29 Jahre.

Die Daten der Studie II [3] stammen aus dem Tumor and Tissue Registry Office der Radiation Research Effects Foundation (RERF). Der Beobachtungszeitraum beläuft sich hier auf die Jahre 1950 bis 1985. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen im wesentlichen mit denen der Studie I überein. Die Daten der Studie II sind allerdings – im Gegensatz zu den Daten der Studie I – für die Öffentlichkeit nicht verfügbar.

US-amerikanische Tbc-Patientinnen (Massachusetts)

Die Expositionsgruppe der amerikanischen Studie [4] besteht aus rund 2 600 Frauen (147 Brustkrebsfälle), die in den Jahren 1925 bis 1954 mittels Lungenkollapstherapie gegen ihre Tbc behandelt wurden. Die Vergleichsgruppe setzt sich aus etwa 2400 konventionell behandelten Tbc-Patientinnen (47 Fälle) zusammen. Die meisten Frauen waren bei der Tbc-Behandlung zwischen 15 und 40 Jahre alt, nur ein geringer Teil (6 %) der Frauen war älter als 40 Jahre (im Mittel 26 Jahre). Die mittlere kumulierte Dosis betrug 0,79 Gy. Bei einer typischen Brustkorbdurchleuchtung zwischen 1930 und 1950 betrug die Dosis etwa 9 mGy, im Mittel fanden 88 Durchleuchtungen im Laufe von 3 bis 5 Jahren statt.

Andere Studien zum Brustkrebsrisiko nach Exposition ionisierender Strahlung

Andere Kohorten von Frauen, die aus medizinischen (diagnostischen oder therapeutischen) Gründen strahlenexponiert wurden, tragen weitere Erkenntnisse zum Brustkrebsrisiko (Mortalität, *M*, und Inzidenz, *I*) nach Bestrahlung bei:

- Studienkohorten bestehend aus im Kindes- oder juvenilen Alter strahlenexponierten Personen
- Kanadische Tbc-Patientinnen (*M*) [5]
- Patientinnen mit einer postpartalen Mastitis, New York (*I*) [6]
- Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen, Schweden (*I*) [7]
- Brustkrebspatientinnen (Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms, *I*) [8, 9]
- Morbus-Hodgkin-Patientinnen (*I*) [10]
- Zervixkarzinom-Patientinnen (*I*) [11].

Zudem existieren Studien zum Brustkrebsrisiko beruflich exponierter Frauen:

- Radiologen und technisches Personal im Bereich der Röntgendiagnostik, China (*I*) [12]
- Technisches Personal im Bereich der Radiologie, USA (*I*) [13].

Von den oben aufgezählten Studien besonders hervorzuheben sind die schwedische Studie zur Brustkrebsinzidenz nach Strahlenbehandlung einer gutartigen Brusterkrankung (zumeist Fi-

Fibroadenome) [7] und die Fall-Kontroll-Studie zur Brustkrebsinzidenz nach Strahlentherapie eines Zervixkarzinoms [11].

2 Quantifizierung des Risikos – Grundbegriffe

Normalrate, relative und absolute Rate, zusätzliche relative und absolute Rate

In der Regel wird für die Modellierung erhöhter Krebsraten, r , infolge einer Strahlenexposition von einem relativen Risikomodell ausgegangen. Dabei wird angenommen, dass sich die strahlenbedingte Erhöhung der Krebsraten in Bezug auf Alter bei Diagnose proportional zu den Normalraten, r_0 , verhält:

$$r = r_0 \cdot rr = r_0 \cdot (1 + err) = r_0 + r_0 \cdot err = r_0 + ear$$

rr : relative Rate

err : zusätzliche relative Rate (excess relative rate)

ear : zusätzliche absolute Rate (excess absolute rate)

Eine relative Rate, rr , von 2 bedeutet eine Verdoppelung der "Normalrate", r_0 , und entspricht einer zusätzlichen relativen Rate, err , von 1. Die altersspezifische "Normalrate" oder "Spontanrate", $r_0(a)$, gibt an, bei wie vielen Personen (pro 100 000) im Alter, a , eine Krebserkrankung diagnostiziert wird. Üblicherweise wird r_0 aus den Daten einer nichtexponierten Vergleichsgruppe geschätzt oder aus den Daten eines geeigneten Krebsregisters ("Normalbevölkerung").

Relative Risikomodelle

Bei Brustkrebs wird im Einklang mit den vorliegenden epidemiologischen Beobachtungen von einer linearen Dosis-Effekt-Beziehung ausgegangen, also einer linearen Abhängigkeit der zusätzlichen relativen Rate, err , von der Dosis, D :

$$err = \alpha \cdot D .$$

Ist die Dosis, D , in Sv angegeben, so hat err/Sv hier also den Wert α . Da err in der Regel nicht nur von der Dosis, D , sondern auch von anderen Parametern, wie Alter bei Exposition, e (age at exposure), oder Lebensalter (bei Diagnose), a (attained age), abhängig ist, ist die Angabe eines über alle Alter "gemittelten" Wertes für err eine grobe Vereinfachung; eine solche Größe kann aber als ein erstes "Risikomaß" oder beispielsweise als Hilfsmittel oder Anhaltspunkt für Vergleiche unterschiedlicher Kohorten mit ähnlicher Verteilung in Alter und Alter bei Exposition herangezogen werden.

Age-at-exposure-Modell: Geht bei der Risikomodellierung neben der Dosis, D , auch Alter bei Exposition, e , ein, so wird häufig eine von e abhängige (fallende) Exponentialfunktion, $f(e)$, angenommen:

$$err = D \cdot f(e) = D \cdot \alpha \cdot \exp(-\beta \cdot (e - 30)) \quad (\beta > 0).$$

Im Falle dieses "konventionellen" Age-at-exposure-Modelles ist α die zusätzliche relative Rate, err , pro Sv einer Person, die im Alter von 30 Jahren strahlenexponiert wurde.

Age-attained-Modell: Insbesondere bei Brustkrebs lässt sich die zusätzliche relative Rate meist genauso gut oder besser in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter, a , beschreiben:

$$err = D \cdot g(a) = D \cdot \alpha \cdot \exp(-\beta \cdot (a - 50)) \quad (\beta > 0).$$

Hier ist α die zusätzliche relative Rate, err , pro Sv einer 50-jährigen Person (die zuvor in einem beliebigen Alter strahlenexponiert wurde).

Nach dem Age-at-exposure-Modell hat eine Person eine umso höhere Strahlensensitivität je jünger sie ist – mit einer konstant erhöhten relativen Rate nach Bestrahlung (bis zum Lebensende). Das Age-at-exposure-Modell wird daher auch konstantes relatives Risikomodell genannt. Das sogenannte Age-attained-Modell besagt dagegen, dass das zusätzliche relative Risiko in einem bestimmten Lebensalter nicht davon abhängt, in welchem Alter eine vorherige Strahlenexposition stattgefunden hat; das zusätzliche relative Risiko nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab.

Mehrfachexposition: Unter der Annahme, dass mehrere Strahlenexpositionen voneinander unabhängig wirken, wird die zusätzliche relative Rate, err , auf additive Weise erhöht. Beispielsweise lautet das bis zum jeweiligen Alter, a , aufsummierte zusätzliche relative Risiko, Σerr , nach 3 Expositionen im Alter von 50, 52 und 54 Jahren und bei Annahme einer minimalen Latenzzeit von 5 Jahren (d. h. bei Annahme, dass innerhalb der ersten 5 Jahre, die einer Strahlenexposition folgen, keine strahleninduzierten Krebserkrankungen auftreten):

- bei Annahme eines Age-at-exposure-Modells:

$$\Sigma err(55) = D \cdot f(50)$$

$$\Sigma err(56) = D \cdot f(50)$$

$$\Sigma err(57) = D \cdot (f(50) + f(52))$$

$$\Sigma err(58) = D \cdot (f(50) + f(52))$$

$$\Sigma err(59) = D \cdot (f(50) + f(52) + f(54))$$

$$\Sigma err(60, 61, \dots) = D \cdot (f(50) + f(52) + f(54))$$

- bei Annahme eines Age-attained-Modells:

$$\Sigma err(55) = D \cdot g(55)$$

$$\Sigma err(56) = D \cdot g(56)$$

$$\Sigma err(57) = 2 \cdot D \cdot g(57)$$

$$\Sigma err(58) = 2 \cdot D \cdot g(58)$$

$$\Sigma err(59) = 3 \cdot D \cdot g(59)$$

$$\Sigma err(60, 61, \dots) = 3 \cdot D \cdot g(60, 61, \dots)$$

Die zusätzliche absolute Rate, ear , nach Mehrfachexposition lautet entsprechend:

$$ear = r_0 \cdot \Sigma err$$

Normalrisiko, zusätzliches absolutes Risiko

Das Risiko, R , innerhalb eines gewissen Zeitraumes an Krebs zu erkranken, berechnet sich aus der über die Zeit integrierte (summierte) Rate, r . Um konkurrierende Risiken zu berücksichtigen, sollte die altersspezifische Rate, $r(a)$, mit der Überlebensfunktion, $S(a)$, multipliziert werden. Risiken werden im folgenden mit Großbuchstaben bezeichnet.

Das "Normalrisiko" einer 50-Jährigen, bis zum Alter, a , an Brustkrebs zu erkranken, lässt sich wie folgt abschätzen:

$$\begin{aligned} R_0(a) &= \sum_{k=50 \dots a} r_0(k) \cdot S_{50}(k) \\ &= r_0(50) \cdot S_{50}(50) + r_0(51) \cdot S_{50}(51) + r_0(52) \cdot S_{50}(52) + \dots + r_0(a) \cdot S_{50}(a) \end{aligned}$$

In diesem Fall werden durch Einberechnung der Überlebensfunktion einer 50-Jährigen, S_{50} , konkurrierende (lebenszeitverkürzende) Risiken berücksichtigt.

Das zusätzliche absolute Risiko, bis zum Alter, a , an Krebs zu erkranken, $EAR(a)$, berechnet sich bei einer Erstexposition im Alter von 50 Jahren entsprechend:

$$\begin{aligned} EAR(a) &= \sum_{k=50+lag \dots a} ear(k) \cdot S_{50}(k) \\ &= ear(50+lag) \cdot S_{50}(50+lag) + ear(51+lag) \cdot S_{50}(51+lag) + \dots + ear(a) \cdot S_{50}(a). \end{aligned}$$

3 Quantifizierung des Brustkrebsrisikos nach den aktuellen Studien

Brustkrebsrisiko in der Kohorte der Atombombenüberlebenden

Die Daten der Atombombenüberlebenden sind zwar die grundlegende Basis heutiger Strahlenrisikoschätzungen, jedoch sind sie gerade im Hinblick auf Risikoberechnungen im Zusammenhang mit einem Mammographie-Screening in zweierlei Hinsicht mit Unsicherheiten behaftet, zum einen wegen der unterschiedlichen Strahlenqualität (siehe Abschnitt 5, "Wirksamkeit von weicher Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung"), zum anderen, da die japanische Bevölkerung sehr viel niedrigere Brustkrebs-Normalraten hat als eine westliche Bevölkerung (siehe Abschnitt 5, "Risikotransfer"). Im Sinne einer vollständigen Präsentation der wichtigsten strahlenepidemiologischen Studien werden jedoch im Folgenden auch Risikomodelle, die aus den Daten der Atombombenüberlebenden ermittelt wurden, diskutiert.

In den Risikoanalysen der LSS-Daten [1, 2, 3] zeigt die Dosisabhängigkeit der zusätzlichen relativen Rate, err , für Brustkrebs keine Abweichungen von Linearität. Der geschätzte lineare err -Koeffizient nimmt mit 1,59 pro Gy (95%-Konfidenzintervall $CI_{95\%}=[1,09-2,19]$) den höchsten Wert unter den Risikoschätzungen aller betrachteten soliden Tumoren an. Wie in den meisten anderen Studien zu strahleninduziertem Brustkrebs zeigt sich eine ausgeprägte Abhängigkeit des zusätzlichen relativen Risikos vom Alter bei Exposition und vom erreichten Lebensalter – mit den höchsten Werten für die geringsten Alter. Für Expositionsalter oberhalb von 40 Jahren erreichen die Risikoschätzungen nicht mehr statistische Signifikanz. Lediglich 92 Fälle wurden in dieser Alterskategorie beobachtet, hiervon nur 29 Fälle in der Gruppe der Frauen, die bei Bestrahlung 50 Jahre und älter waren. Da die Frauen mit höheren Expositionsaltern bereits 1987 ein beträchtliches Lebensalter erreicht haben, werden auch weitere Follow-up-Jahre keine genaueren Aussagen bezüglich der Risikoschätzungen ermöglichen.

Thompson et al. geben keine stetige Funktion für die zusätzliche relative Rate, err , in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , an (lediglich die Werte für vier Alterskategorien). Mit Hilfe der frei verfügbaren Inzidenzdaten (Follow-up 1958 bis 1987 ^{siehe Fußnote 2)} lassen sich jedoch die Parameter für ein "konventionelles" Age-at-exposure-Risikomodell schätzen:

$$(LSS\ 1) \quad err(D,e) = D \cdot 1,20 \cdot \exp(-0,042 \cdot (e - 30))$$

Die entsprechende bei Tokunaga et al. [3] gegebene Risikofunktion lautet

$$(LSS\ 2) \quad err(D,e) = D \cdot 1,17 \cdot \exp(-0,037 \cdot (e - 30)).$$

Die beiden Funktionen unterscheiden sich in ihrem Kurvenverlauf – insbesondere für $e \geq 40$ – nur geringfügig.

Tokunaga et al. [3] geben zudem zwei Age-attained-Modelle an:

$$(LSS\ 3) \quad err(D,a) = D \cdot 1,65 \cdot \exp(-0,047 \cdot (a - 50)) \quad \text{und}$$

$$(LSS\ 4) \quad err(D,a) = D \cdot 1,52 \cdot \exp(-0,032 \cdot (a - 50) + 1,64 \cdot I_{<35}(a))$$

$$(I_{<35}(a) = 1 \text{ für } a < 35 \text{ Jahre und } I_{<35}(a) = 0 \text{ für } a \geq 35 \text{ Jahre}).$$

Modell *LSS 4* resultiert aus der Beobachtung von Tokunaga et al., dass für die Gruppe mit Diagnosealtern unterhalb von 35 Jahren die relative Rate besonders hoch ist. Für diese Untergruppe wird die Risikofunktion $D \cdot 1,52 \cdot \exp(-0,032 \cdot (a-50))$ daher mit dem Wert $\exp(1,64) = 5,2$ multipliziert. Als Grund für diesen vergleichsweise hohen Wert von *err* für junge Diagnosealter halten die Autoren unter anderem die Existenz einer Untergruppe mit überdurchschnittlich vielen besonders strahlenempfindlichen Personen für möglich. Da sowohl an die Daten der unter 35-Jährigen als auch die der Älteren für die altersabhängige Exponentialfunktion, $g(a)$, ein gemeinsamer Koeffizient, β , angepasst wurde, muss die Parameterschätzung für β ($=0,032$) nicht unbedingt repräsentativ für höhere Alter sein. Aus diesem Grunde wird Modell *LSS 4* als ungeeignet für die Abschätzung des Strahlenrisikos infolge eines Mammographie-Screenings 50- bis 69-jähriger Frauen angesehen.

Was die auffällig hohe relative Brustkrebsrate in der Gruppe der bei Diagnose höchstens 35-Jährigen betrifft, so liefert die Analyse der frei verfügbaren Inzidenzdaten (Follow-up 1958 bis 1987 ^{siehe Fußnote 2)} kein analoges Bild. Die Anpassung eines konventionellen Age-attained-Modells an diese Daten ergibt:

$$(LSS\ 5) \quad err(D,a) = D \cdot 1,78 \cdot \exp(-0,058 \cdot (a - 50)).$$

Dieses Modell entspricht wiederum weitgehend Modell *LSS 3*.

Im folgenden werden die Modelle *LSS 1* und *LSS 5* verwendet. Da es sich bei der Kohorte der japanischen Atombombenüberlebenden um eine Gruppe mit im Vergleich zu westlichen Bevölkerungen sehr niedrigen Normalraten für Brustkrebs handelt, wird üblicherweise das zusätzliche relative Risiko nicht direkt übertragen, sondern ein "Transferfaktor" eingerechnet, wenn das Risiko auf eine westliche Population übertragen werden soll. Ein solcher Transferfaktor für die Modelle *LSS 1* und *LSS 5* kann mit $\frac{1}{2}$ angesetzt werden (siehe Abschnitt 5, "Risikotransfer"). Im Sinne einer konservativen Schätzung ist jedoch in den nachfolgenden Abbildungen und Tabellen dieser Transferfaktor von $\frac{1}{2}$ nicht berücksichtigt.

Brustkrebsrisiko in der Kohorte der US-amerikanischen Tbc-Patientinnen

Wie bei der *LSS*, besteht auch in dieser Studie [4] eine deutlich lineare Dosis-Effekt-Beziehung und eine starke Abhängigkeit der zusätzlichen relativen Brustkrebsrate, *err*, von Alter bei Exposition.

Der lineare *err*-Koeffizient wird auf 0,61 pro Gy ($CI_{95\%}=[0,30-1,01]$) geschätzt. Das von den Autoren angegebene Age-at-exposure-Risikomodell lautet:

$$(MasTbc) \quad err(D,e) = D \cdot 0,38 \cdot \exp(-0,074 \cdot (e - 30))$$

Brustkrebsrisiko in der Schwedischen Studienkohorte der Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen (Swedish Benign Breast Disease Study, SwBBD)

Die rund 1200 Personen umfassende schwedische Studienkohorte [7] besteht zu 50% aus Frauen, die nach ihrem 40. Lebensjahr bestrahlt wurden. Allerdings waren die kumulierten Dosen sehr hoch (im Mittel 5,8 Gy). Auch in dieser Studie wurde eine lineare Dosis-Effekt-

Beziehung (unterhalb einer Dosis von 5 Gy) und die starke Abhängigkeit des zusätzlichen relativen Brustkrebsrisikos, *ERR*, von Alter bei Bestrahlung bestätigt. Mattson et al. [7] geben folgendes Age-at-exposure-Modell an:

$$(SwBBD) \quad err(D,e) = D \cdot 1,26 \cdot \exp(-0,060 \cdot (e - 30))^3$$

Brustkrebsrisiko in der Studienkohorte der Zervixkarzinom-Patientinnen

Basis für die Fall-Kontroll-Studie zur Brustkrebsinzidenz nach Strahlentherapie eines Zervixkarzinoms [11] ist eine umfangreiche Studie zur Inzidenz von Sekundärkarzinomen, an der 20 Onkologiezentren und 19 Krebsregister aus 14 Ländern beteiligt sind. Die ursprüngliche Studie umfasst 150 000 Zervixkarzinompatientinnen, von denen 85% mittels Strahlentherapie behandelt wurden (Radiumapplikator oder γ -Bestrahlung). Das mittlere Alter bei Zervixkarzinomdiagnose beträgt 50 Jahre, die Dosen für das Brustgewebe liegen unterhalb von 1 Gy (im Mittel bei 0,31 Gy). Zum Teil ging die Therapie mit einer Ovariectomie oder – infolge der hohen Strahlenbelastung im Beckenbereich – Ovarialinsuffizienz einher. Wohl aufgrund des damit verbundenen protektiven Effekts in Bezug auf Brustkrebs hatte dies eine Verringerung des Brustkrebsrisikos nach Strahlentherapie zufolge. Für Frauen, bei denen vor Zervixkarzinomdiagnose oder innerhalb eines Jahres danach eine Ovariectomie vorgenommen worden war, wurde daher – aufgrund der niedrigeren Brustkrebs-Normalraten unabhängig von der Strahlentherapie – eine getrennte Analyse durchgeführt (mittlere Brustdosis 0,27 Gy). In dieser Gruppe wurde ein geringfügig (nicht signifikant) erhöhtes Brustkrebsrisiko nach Bestrahlung festgestellt. Die Autoren geben – mit dem Hinweis auf die bestehenden Unsicherheiten – folgende Schätzung des zusätzlichen relativen Risikos an:

$$(CervixCa) \quad err(D) = 0,27 \cdot D.$$

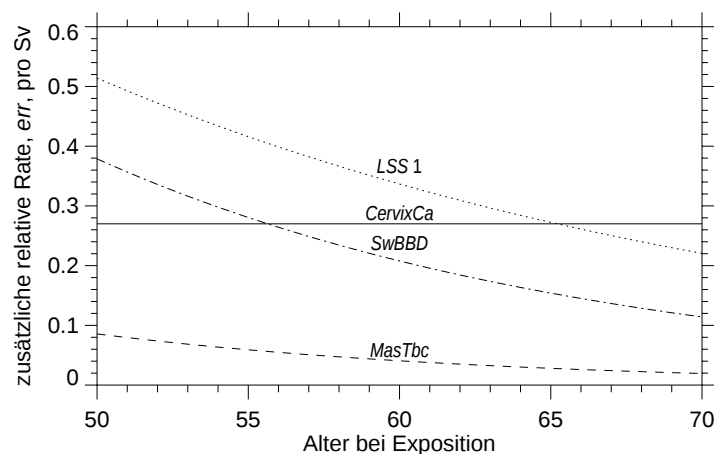


Abb. 2: Zusätzliche relative Rate, *err*, pro Sv für Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit von Alter bei Exposition nach obigen Age-at-exposure-Risikomodellen *LSS 1* (Atombombenüberlebende), *MasTbc* (Massachusetts Tbc-Kohorte), *SwBBD* (Schwedische Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen) und *CervixCa* (Zervixkarzinom-Patientinnen).

In Abb. 2 sind die geschätzten zusätzlichen relativen Raten, *err*, pro Sv in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, *e*, nach den oben angegebenen Age-at-exposure-Risikomodellen aufge-

³ Das Risikomodell enthält den zusätzlichen Term $\exp(-0,054 \cdot D)$, der jedoch nur bei hohen Dosiswerten relevant ist.

tragen und in Abb.3 die Schätzungen für err pro Sv in Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter, a , nach dem Age-attained-Modell LSS 5.

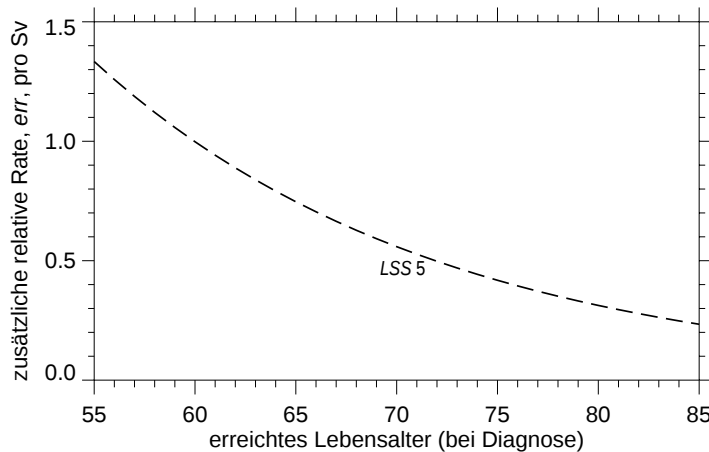


Abb. 3: Zusätzliche relative Rate, err , pro Sv für Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter nach obigem Age-attained-Risikomodell LSS 5 (Atombombenüberlebende).

Die Risikomodelle MasTbc und SwBBD beziehen sich unmittelbar auf westliche Studienkohorten und darüber hinaus auf Röntgenstrahlung. Ihre Anwendung unterliegt daher weder den Unsicherheiten einer Umrechnung von den geringen japanischen Brustkrebsraten auf die höheren westlichen Raten (siehe Abschnitt 5, "Risikotransfer") noch der Unsicherheit durch den Vergleich harter γ -Strahlung mit relativ niederenergetischer Röntgenstrahlung (siehe Abschnitt 5, "Wirksamkeit von weicher Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung"). Sie können daher – im Einklang mit der Arbeitsgruppe "Vergleichende Bewertung der Risiken von Photonen-, Elektronen- und Neutronenstrahlung" des Ausschusses "Strahlenrisiko" der SSK – als hauptsächliche Grundlage der Risikobewertung von Mammographiestrahlung dienen.

4 Das zusätzliche Risiko einer Brustkrebserkrankung infolge regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen

Bei den nachfolgend präsentierten Risikoberechnungen wird von einem Screening für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren mit Mammographie-Untersuchungen im Abstand von 2 Jahren ausgegangen (wie dies aktuell bei den drei Pilotprojekten zum qualitätsgesicherten Brustkrebs-Screening in Bremen, in der Region Weser-Ems und im Wiesbaden/Rheingau-Taunus-Kreis der Fall ist). Als Parenchymdosis infolge einer Zwei-Ebenen-Mammographie werden 4 mSv – 10 mSv angenommen. Wie bereits erwähnt sollte jedoch bei dem heutigen Stand der Mammographie-Technik eine Dosis von 4 mSv nicht überschritten werden. Als minimale Latenzperiode werden 5 Jahre angesetzt, d. h. es wird davon ausgegangen, dass innerhalb der ersten 5 Jahre, die einer Strahlenexposition folgen, keine strahleninduzierten Krebserkrankungen auftreten (vgl. auch Abschnitt 5 "Latenzzeiten").

Für die Berechnung der zusätzlichen absoluten Rate (absolute Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle pro 100 000) bzw. des zusätzlichen absoluten Risikos auf Grundlage der oben angegebenen Risikoschätzungen ist die Annahme einer Brustkrebsnormalrate, r_0 , notwendig. Da

für Deutschland keine flächendeckende Krebsregistrierung besteht, ist man auf Schätzungen der Brustkrebsinzidenz angewiesen. Für die hier vorgenommenen Analysen wurde die Schätzung der deutschen Brustkrebsrate von Ferlay et al. [14] verwendet (siehe Abb. 4).

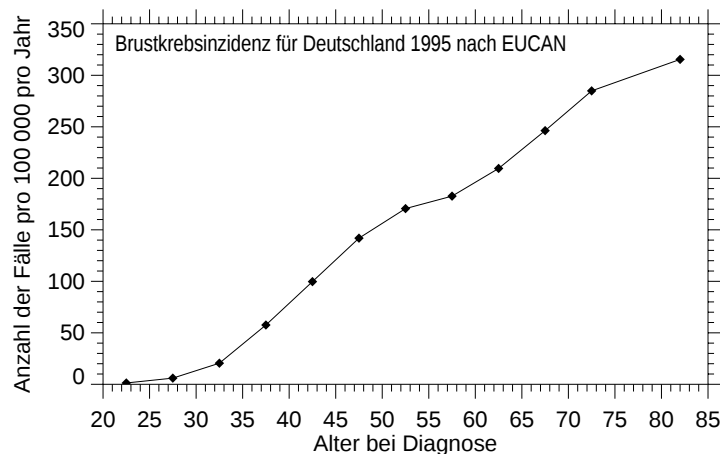


Abb. 4: Altersspezifische jährliche Normalrate, $r_0(a)$, für Brustkrebsinzidenz (Anzahl der Fälle pro 100 000 Frauen pro Jahr) nach [14]

Mit Hilfe der Bevölkerungszahl für Deutschland von beispielsweise 1997 und dieser Normalrate lässt sich die Anzahl der Brustkrebsneuerkrankungen abschätzen: Demnach wäre 1997 bei rund 46 900 Frauen eine Brustkrebsneuerkrankung diagnostiziert worden und hiervon 37 500 Fälle bei Frauen im Alter von 50 Jahren oder älter. Diese Gesamt-Schätzung der Brustkrebsinzidenz weicht kaum von der Schätzung des Robert-Koch-Institutes ab: für das Jahr 1998 nennt das Robert-Koch-Institut 46 295 Fälle. Das Risiko für eine Frau, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken, beträgt nach der verwendeten Brustkrebsnormalrate – unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken – 8,9% (nach dem 50. Lebensjahr: 7,7%). Die für letztgenannte Größen einberechnete Überlebensfunktion, $S(a)$, ist dem Statistischen Jahrbuch für Deutschland des Jahres 1998 entnommen [15].

In Abb. 5 ist für die oben angegebenen Risikomodelle⁴ *LSS 1*, *LSS 5*, *MasTbc*, *SwBBD* und *CervixCa* die jeweilige Anzahl der geschätzten zusätzlichen Brustkrebsfälle, $ear(a)$, (pro 100 000 pro Jahr) bei Annahme einer Dosis von **4 mSv** pro Screening-Runde (rechte Ordinate) und von **10 mSv** pro Screening-Runde (linke Ordinate) aufgetragen. Offensichtlich bestehen größere Unterschiede je nach Risikomodell und Studienkohorte. Würde bei den Modellen *LSS 1* und *LSS 5*, die aus den Daten der japanischen Studienkohorte hervorgehen, der oben erwähnte Transferfaktor von $\frac{1}{2}$ einberechnet werden, wären die Unterschiede weniger deutlich. In jedem Fall handelt es sich bei der geschätzten zusätzlichen Rate um eine Größenordnung, die im Vergleich zur Normalrate gering ist, d.h. im Bereich der natürlichen statistischen Schwankung liegt (vgl. auch Abb. 6).

⁴ *LSS 1*: Atombombenüberlebende Age-at-exposure-Modell; *LSS 5*: Atombombenüberlebende Age-attained-Modell; *MasTbc*: Massachusetts Tbc-Kohorte; *SwBBD*: Schwedische Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen; und *CervixCa*: Zervixkarzinom-Patientinnen

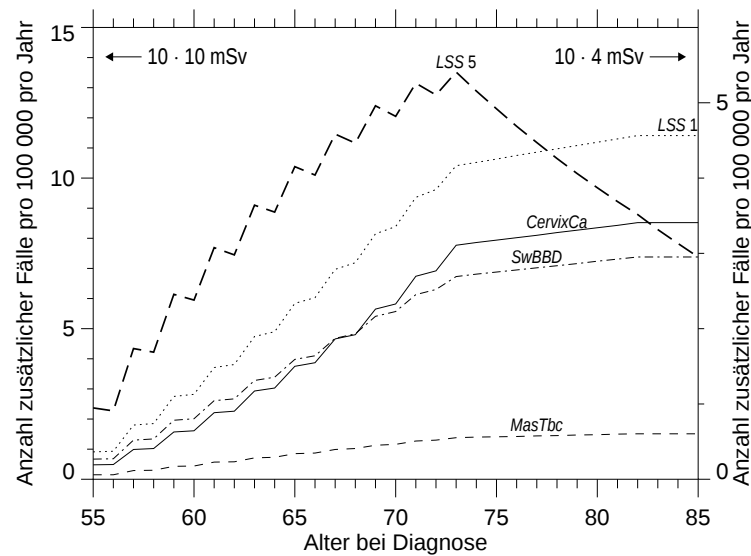


Abb. 5: Geschätzte Anzahl zusätzlicher Fälle, $ear(a)$, pro 100 000 pro Jahr für Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit von Alter bei Diagnose bei Annahme eines Screenings in 2-jährlichem Abstand für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren nach obigen Risikomodellen ⁴ ohne Berücksichtigung von Transferfaktoren; linke Ordinate: Dosis pro Screening-Runde: 10 mSv; rechte Ordinate: Dosis pro Screening-Runde: 4 mSv

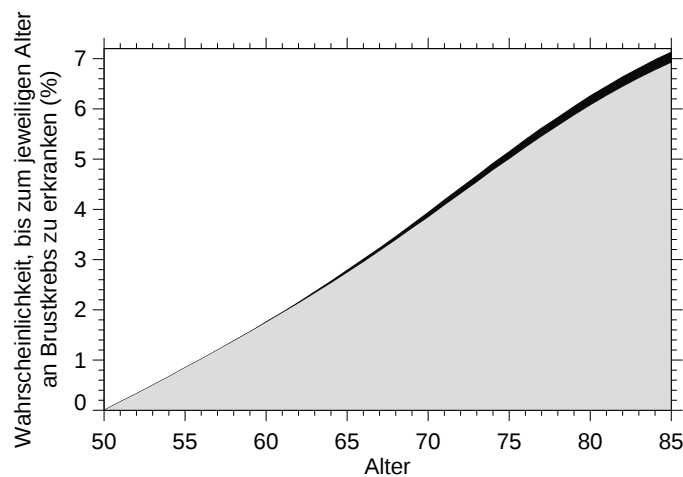


Abb. 6: Risiko, $R_0(a)$, einer 50-jährigen Frau, an Brustkrebs zu erkranken (graue Fläche) nach der Normalrate, $r_0(a)$, in Abb.4 und geschätztes erhöhtes Risiko, $R(a)$, bei Annahme eines Screenings in **2-jährlichem Abstand für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren** nach Risikomodell LSS 5 (schwarzes Band) ohne Berücksichtigung eines Transferfaktors. Dosis pro Screening-Runde: **10 mSv**. Bei Annahme einer Dosis von **4 mSv** wäre das schwarze Band entsprechend schmaler (40% der Fläche). Das erhöhte Risiko nach den übrigen Modellen liegt innerhalb des schwarzen Bandes.

Abbildung 6 verdeutlicht das geringe Ausmaß einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos infolge eines Mammographie-Screenings relativ zum Risiko, $R_0(a)$, einer 50-jährigen Frau, "spontan" an Brustkrebs zu erkranken. Es wird lediglich das erhöhte Brustkrebsrisiko, $R(a)$, nach Modell LSS 5 (ohne Berücksichtigung eines Transferfaktors) gezeigt, da dieses das höchste Risiko

postuliert (Annahme eines Screenings ab dem 50. Lebensjahr in zweijährlichem Abstand; 10 Screening-Runden á 10 mSv). Der Unterschied des theoretisch erhöhten Risikos zum "Normalrisiko" ist so klein, dass die graphische Darstellung für die anderen Modelle oder für eine Dosis von 4 mSv schwierig ist.

Tab.1: Zusätzliches Risiko (in Prozent) gemäß obiger Risikomodelle (ohne Berücksichtigung von Transferfaktoren), nach dem 50. Lebensjahr bis zum Lebensende an Brustkrebs zu erkranken (excess absolute risk, *EAR*). R_0 : Risiko, "spontan" an Brustkrebs zu erkranken entsprechend der Normalrate in Abb. 4 (7,7%)

Screening in zweijährlichem Abstand für 50–69-Jährige (4–10 mSv pro Screening-Runde)		Modell				
		<i>LSS 1</i>	<i>MasTbc</i>	<i>SwBBD</i>	<i>CervixCa</i>	<i>LSS 5</i>
<i>EAR</i> (ab 50. Lebensjahr)	4 mSv	0,08%	0,01%	0,05%	0,06%	0,10%
<i>EAR</i> (ab 50. Lebensjahr)	10 mSv	0,20%	0,03%	0,13%	0,14%	0,24%
Verhältnis <i>EAR</i> / R_0	4 mSv	1 / 99	1 / 718	1 / 150	1 / 140	1 / 81
Verhältnis <i>EAR</i> / R_0	10 mSv	1 / 40	1 / 287	1 / 60	1 / 56	1 / 33

Zur weiteren Veranschaulichung der Größenordnung des erhöhten Risikos infolge eines Screenings sind in Tab. 1 für die verschiedenen Risikomodelle die Werte für das zusätzliche Brustkrebsrisiko (Lebenszeitrisko ab dem 50. Lebensjahr unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken) nach den unterschiedlichen Risikomodellen angegeben und jeweils das Verhältnis zum Normalrisiko.

Wie schon aus den Abbildungen 2 und 5 ersichtlich, sind die geschätzten zusätzlichen Risiken bei Annahme eines zweijährlichen Screenings zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr gemäß Modell *MasTbc* verhältnismäßig gering: Das Risiko, nach dem 50. Lebensjahr bis zum Lebensende an Brustkrebs zu erkranken, würde demnach unmerklich (je nach Dosis um $1/718=0,1\%$ – $1/287=0,3\%$) ansteigen. Dabei wurde die Schätzung des zusätzlichen relativen Risikos einer westlichen Studienkohorte (Tbc-Patientinnen aus Massachusetts) mit vergleichsweise hohen Brustkrebsnormalraten zugrunde gelegt. Da die Brustkrebsnormalraten der amerikanischen Bevölkerung höher sind als die der deutschen Bevölkerung, könnte hier ein Transferfaktor von 1,5 berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5 "Risikotransfer"), der Anstieg belief sich dann auf 0,2% – 0,5%. Basis der Risikoschätzungen der Modelle *LSS 1* und *LSS 5* ist dagegen die Studienkohorte der japanischen Atombombenüberlebenden (vergleichsweise niedrige Normalraten). Hier macht der mögliche Anstieg der Brustkrebsinzidenz infolge eines Screenings (wie oben beschrieben) je nach Dosis und Modell $1/99=1\%$ – $1/33=3\%$ aus, falls man keinen Transferfaktor ($1/2$) berücksichtigt, ansonsten 0,5% – 1,5%.

"Nutzen" eines Mammographie-Screenings im Verhältnis zum "Risiko"

Für die Modelle *LSS 1*, *LSS 5*, *MasTbc*, *SwBBD* und *CervixCa* ist in Tabelle 2 der mögliche "Nutzen" eines Mammographie-Screenings, das für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr in zweijährlichem Abstand stattfindet, dem möglichen "Risiko" gegenübergestellt.

Tab. 2: Verhältnis "geretteter Leben" infolge eines Screenings zu "verursachten Todesfällen" infolge eines erhöhten Brustkrebsrisikos nach obigen Risikomodellen (ohne Berücksichtigung von Transferfaktoren). Δ : angenommene Reduktion der Mortalität infolge eines Brustkrebs-Screenings. Der jeweils obere Wert (fett) bezieht sich auf 4 mSv, der jeweils untere Wert auf 10 mSv.

Screening in zweijährlichem Abstand für 50–69-Jährige (4–10 mSv pro Screening-Runde)	Modell				
	<i>LSS 1</i>	<i>MasTbc</i>	<i>SwBBD</i>	<i>CervixCa</i>	<i>LSS 5</i>
$\Delta = 10\%$	10 4	72 29	15 6	14 6	8 3
$\Delta = 15\%$	15 6	108 43	22 9	21 8	12 5
$\Delta = 20\%$	20 8	144 57	30 12	28 11	16 7
$\Delta = 25\%$	25 10	180 72	37 15	35 14	20 8
$\Delta = 30\%$	30 12	215 86	45 18	42 17	24 10

Der "Nutzen" ist dabei als Anzahl "geretteter Leben" (vermiedener Todesfälle) infolge eines Screenings definiert, das "Risiko" als Anzahl der "verursachten Todesfälle" infolge eines durch die Strahlenexposition induzierten Brustkrebses.

5 Diskussion der Risikoschätzungen

Risikotransfer zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten

Brustkrebs-Normalraten unterschiedlicher Bevölkerungen weichen zum Teil erheblich voneinander ab. So sind gegenwärtig die Brustkrebs-Normalraten der japanischen Bevölkerung – je nach Alter bei Diagnose – um einen Faktor bis zu 6 niedriger als die entsprechenden Raten westlicher Populationen (durchschnittlich um den Faktor 2,5 bei Vergleich der japanischen Registerdaten von Hiroshima und Nagasaki mit den saarländischen Registerdaten 1988 bis 1992 und um den Faktor 3,5 bei Vergleich mit den US-amerikanischen Daten des SEER-Registers) [16].

Auch die Risikokoeffizienten für strahleninduzierten Brustkrebs unterscheiden sich beträchtlich, je nachdem, welches Studienkollektiv und welches Risikomodell betrachtet wird. In obigen Risikoabschätzungen wurden ausschließlich relative Risikomodelle berücksichtigt. So wurde beispielsweise mit den Modellen *LSS 1* und *LSS 5* die zusätzliche relative Rate des japanischen Kollektivs der Atombombenüberlebenden verwendet, um strahleninduzierte Brustkrebsfälle für die deutsche Bevölkerung zu ermitteln (sogenanntes multiplikatives Transfermodell). Wäre dagegen die geschätzte absolute Anzahl strahleninduzierter Fälle, *EAR*, in der japanischen *LSS*-Kohorte als Risikomaß betrachtet worden (sogenanntes additives Transfermodell), so hätte sich wegen der vergleichsweise niedrigen japanischen Normalraten für die deutsche Population eine geringere Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle ergeben.

Üblicherweise werden bei der Abschätzung von Strahlenrisiken westlicher Populationen die zusätzlichen relativen Raten, die sich aus den Daten der japanischen *LSS*-Kohorte ableiten, mit einem Korrekturfaktor für den Risikotransfer multipliziert. Beispielsweise setzen Mettler

et al. [17], die das strahlenbedingte zusätzliche Risiko infolge regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen für die US-Bevölkerung berechnen, einen solchen Korrekturfaktor (altersabhängig) mit 1/6 bis 1/3 an.

Land [18] verwendet für die Abschätzung von Lebenszeitrissen für die weibliche Population der Vereinigten Staaten das Verhältnis der kumulativen Brustkrebsraten zwischen dem 36. und 65. Lebensjahr von Hiroshima und Nagasaki (1,96%) und den USA (5,85%), also den Faktor 1/3, zur Modifizierung der zusätzlichen relativen Raten des japanischen LSS-Kollektivs. Dies entspricht im wesentlichen auch dem von UNSCEAR⁵ empfohlenen Ansatz [19].

Analog zu dem von Land gewählten Ansatz könnte für das Beispiel eines Mammographie-Screenings zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr ein Transferfaktor für Deutschland wie folgt berechnet werden: Die kumulative Brustkrebsinzidenz zwischen 50 und 80 Jahren beläuft sich für Hiroshima und Nagasaki auf 2,4% (nach den Krebsregisterdaten von Hiroshima 1986-1990 und Nagasaki 1988-1992 [16]) und für Deutschland (nach der Normalrate von EUCAN [14], Abb. 4) auf 7,6%; das Verhältnis der beiden Risikogrößen zueinander beträgt somit etwa 1/3. Umgekehrt sind die Brustkrebs-Normalraten der US-Bevölkerung um etwa den Faktor 1,5 höher als die Brustkrebs-Normalraten der deutschen Bevölkerung. Bildet also die Tbc-Kohorte aus Massachusetts die Basis für Risikokoeffizienten (Modell *MasTbc*), so ließe sich für den Fall einer Risikoübertragung von der amerikanischen auf die deutsche Bevölkerung ein Transferfaktor von 1,5 ansetzen.

Die Frage der Übertragbarkeit von Risikoschätzungen zwischen unterschiedlichen Populationen kann trotz ihrer kritischen Bedeutung nicht verlässlich beantwortet werden. Vergleichende Analysen wurden insbesondere vom BEIR⁶ V-Komitee [20] durchgeführt, sowie von Howe und McLaughlin [21] und von Little und Boice [22]. Jedoch liefern die Untersuchungen zu dieser Problematik kein einheitliches Bild. Beide Übertragungsmethoden – multiplikativ wie additiv – müssen als Vereinfachungen angesehen werden, der "wahre" Ansatz dürfte wohl irgendwo in der Mitte liegen. Entsprechend könnte als tentative Lösung für die Übertragung der zusätzlichen relativen Rate der japanischen auf die deutsche Bevölkerung ein **Transferfaktor von ½** angenommen werden. Dies würde im wesentlichen einer "Mittelung" der zusätzlichen relativen Raten nach Modell *LSS 1* und nach Modell *MasTbc* entsprechen.

Latenzzeiten

Bei der Diskussion um potentielle durch Mammographien induzierte Mammakarzinome sollte ein wesentlicher Aspekt nicht unberücksichtigt bleiben: Wird durch regelmäßige Mammographie-Untersuchungen ein Brustkrebsfall frühzeitig erkannt, also in einem prognostisch günstigen Stadium, so profitiert hiervon die Betroffene zumeist unmittelbar, d.h. ein daraus resultierender "Lebenszeitgewinn" betrifft die Zeitspanne, die einer solchen Früherkennungsmaßnahme direkt folgt. Dagegen ist es **sehr unwahrscheinlich, dass ein strahleninduzierter Brustkrebs sich früher als 10 bis 15 Jahre nach Exposition manifestiert** (zumal für höhere Expositionsalter, bei denen von einer langsameren Zellproliferation ausgegangen werden kann). In den bekannten Studien zum Brustkrebsrisiko nach Strahlenexposition wurden signifikant erhöhte Raten 10 bis 19 Jahre nach Bestrahlung registriert. In obigen Rechnungen wurde jedoch vorsorglich von einer minimalen Latenzzeit, *lag*, von 5 Jahren ausgegangen. Bei

5 UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

6 BEIR: Biological Effects of Ionizing Radiation

Annahme eines höheren lag verringert sich das zusätzliche Brustkrebsrisiko – **die Werte für den Nutzen-Risiko-Faktor erhöhen sich entsprechend: bei lag=10 Jahre um 22 bis 48%, bei lag=15 Jahre um 60 bis 135%** (je nach Risikomodell).

Extrapolation in den Bereich niedriger Dosen

In den Berechnungen wurde von einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ausgegangen. Für Brustkrebs wurden **bei höheren Dosiswerten** ($> 0,2$ Gy), bei denen statistisch signifikante Effekte gesehen wurden, **kaum Abweichungen von Linearität** beobachtet. **Für den niedrigen Dosisbereich lassen sich jedoch 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. Bei der Annahme einer Dosisproportionalität sollte man sich jedoch des hypothetischen Charakters bewusst sein. Die Kanzerogenese ist ein komplexes Geschehen, in das vielfältige Faktoren auf unterschiedliche Weise eingreifen. Insbesondere bei Brustkrebs existiert eine Reihe nachgewiesener Risikofaktoren (wie frühe Menarche, Kinderlosigkeit und positive Familienanamnese), die das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, in sehr viel stärkerem Maße beeinflussen dürften als geringe Dosen ionisierender Strahlung. Es wäre eine grobe Vereinfachung, hier von Krebsfällen zu sprechen, die von geringen Dosen *verursacht* sind; besser wäre hingegen die Terminologie "*mögliche Erhöhungen der Krebsraten durch kleine Strahlendosen*" [23].

Selbst für eine große Anzahl von Personen, die geringen Dosen von einigen mSv ausgesetzt sind, sind stochastische Strahlenwirkungen, wie eine strahlenbedingte Erhöhung der Krebshäufigkeit, statistisch nicht nachweisbar. Boice et al. [13] untersuchten das Brustkrebsrisiko in einer Gruppe von 79 000 Frauen, die beruflichen Expositionen ionisierender Strahlung ausgesetzt waren. In ihrer Fall-Kontroll-Studie (528 Brustkrebsfälle, 2628 Kontrollen) ließ sich Strahlung als Risikofaktor nicht aufzeigen. Weder waren Arbeitsbereiche wie Strahlentherapie, Anwendung von Radioisotopen oder Umgang mit Durchleuchtungsgeräten noch Strahlenbelastungen wegen Röntgenuntersuchungen infolge eigener Erkrankungen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden. Dagegen ließ sich für andere bekannte Risikofaktoren eine Erhöhung der Brustkrebsrate nachweisen.

Hypothesen über Strahleneffekte im Niedrigdosisbereich reichen von "nicht vorhanden" über eine lineare Extrapolation aus dem höheren Dosisbereich bis hin zu der Annahme, dass – relativ zur Dosis – der Effekt umso größer ist, je geringer die Dosis ist. Von der internationalen Strahlenschutzkommission, ICRP, wird für Dosiswerte unterhalb von 0,2 Gy ein Reduktionsfaktor, der sogenannte Dose and Dose Rate Effectiveness Factor (DDREF), von 2 angenommen [24].

Risiko für höhere Alter bei Exposition (Alter ≥ 40 Jahre)

Das strahlenbedingte relative Brustkrebsrisiko hängt im starken Maße vom Alter bei Exposition ab, wobei es mit zunehmendem Bestrahlungsalter immer mehr abnimmt. In der Studie der Atombombenüberlebenden (Inzidenzdaten 1958-1987 [2]) ist ein **signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko weder für die bei Exposition 40- bis 49-Jährigen noch für die ältere Gruppe nachweisbar**. Wegen der niedrigen Normalraten in der japanischen Bevölkerung, insbesondere bei den älteren Jahrgängen (um die Jahrhundertwende und davor Geborene), ist die Anzahl der Brustkrebsfälle sehr gering: von den insgesamt 529 Brustkrebsfällen sind lediglich 92 (17%) in der Gruppe der bei Exposition älter als 40-Jährigen und nur 29 Fälle (5%) in der Gruppe der bei Exposition über 50-Jährigen. Die statistische Aussagekraft für

diese Subkohorten ist daher beschränkt. Auch bei den Tbc-Kohorten [4, 5] war nur ein geringer Teil der Studienteilnehmerinnen bei Bestrahlung älter als 40 Jahre. In der schwedischen Studienkohorte [7] ist zwar der Anteil der bei Bestrahlung mehr als 40-Jährigen vergleichsweise hoch, jedoch traten nur 8% der Brustkrebsfälle bei Frauen auf, die bei Exposition beziehungsweise bei Diagnose der ursprünglichen Erkrankung 50 Jahre oder älter waren. So liefert die schwedische Studienkohorte zwar wertvolle Information zum zusätzlichen Brustkrebsrisiko für höhere Bestrahlungsalter ($e \geq 40$), jedoch sind auch hier die Risikoschätzungen für Personen, die postmenopausal bestrahlt wurden, mit großen Unsicherheiten behaftet.

Das zusätzliche Brustkrebsrisiko für höhere Expositionsalter lässt sich somit aus aktuellen epidemiologischen Studien nicht quantifizieren, jedoch lässt sich dessen Existenz auch nicht widerlegen. Wird das Risiko für höhere Expositionsalter mit Hilfe eines Age-at-exposure-Modells (wie *LSS 1*, *MasTbc* und *SwBBD*) ermittelt, so muss betont werden, dass es sich um Abschätzungen handelt, die durch die angenommene Funktion (also eine Exponentialfunktion) festgelegt werden, die im wesentlichen von Daten früher Expositionsalter bestimmt ist und in einen Bereich hoher Bestrahlungsalter fortgeführt wird, in dem die Datenlage mager ist.

Wirksamkeit von weicher Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung

Die Personen in den oben beschriebenen Studienkollektiven waren γ -Strahlung bzw. Röntgenstrahlung unterschiedlicher Qualität ausgesetzt. Die internationale Strahlenschutzkommission, **ICRP**, gibt aus Gründen der Praktikabilität für Photonen aller Energien einen gemeinsamen **Strahlenwichtungsfaktor von 1** an [24], um die Energiedosis (Gy) in die Äquivalentdosis (Sv) umzurechnen, obgleich strahlenbiologische Experimente (insbesondere Untersuchungen zu Chromosomenabberationen und Zelltransformationen) gezeigt haben, dass Photonen unterschiedlicher Energien unterschiedlich wirksam sein können.

Insbesondere erregt zur Zeit die Diskussion um eine höhere relative biologische Wirksamkeit, RBW, von weicher Röntgenstrahlung ("Mammographie-Röntgenstrahlung") im Vergleich zu harter Röntgen- oder γ -Strahlung Aufmerksamkeit: Frankenberg et al. [25] berichten in einem Bericht zur 32. Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz von einer um mindestens den Faktor 7 höheren Effektivität von 29 kVp-Röntgenstrahlung (ähnlich der für Mammographie-Untersuchungen verwendeten Strahlung) gegenüber Co-60- γ -Strahlung bezüglich CGL1⁷-Zell-Transformationen. (Dagegen variierte die RBW von 1,1 bis 2 mit abnehmender Dosis für das Überleben von CGL1-Zellen.) Die Autoren kommen daraufhin zu dem Schluss, dass die Risikoschätzungen für Brustkrebsinduktion (die ja im wesentlichen auf den Daten der japanischen LSS-Kohorte beruhen) um mindestens den Faktor 7 zu niedrig angesetzt seien, falls sie zur Berechnung des Strahlenrisikos nach Mammographie-Untersuchungen verwendet würden. Es muss betont werden, dass sich die experimentellen Daten von Frankenberg et al. auf den Dosisbereich 1 bis 5 Gy beziehen.

Hieber et al. [26] nennen einen RBW-Faktor von 1,3 (für Zelltransformation und Zellüberleben von C3H10T1/2⁸-Zellen) von weicher Röntgenstrahlung im Vergleich zu Co-60- γ -Strahlung für den Dosisbereich zwischen 1,5 und 5 Gy. Borek et al. [27] geben einen RBW-Wert von 2 für (harte) 200 kVp-Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung an (SHE-

⁷ menschliche Hybridzelllinie

⁸ Mäuseembryo-Fibroblasten

Zellen⁹, Dosisbereich 0,03 bis 1,5 Gy); der Faktor 2 bezieht sich dabei auf die Messpunkte bei 0,03 Gy, wobei sich die angegebenen 95%-Konfidenzintervalle für den Dosiswert 0,03 Gy und für die 4 anderen betrachteten Dosiswerte überlappen.

Im BEIR V-Report [20] wird die Berücksichtigung einer höheren biologischen Wirksamkeit von Röntgenstrahlung gegenüber γ -Strahlung nicht ausdrücklich empfohlen. Das BEIR V-Komitee weist jedoch unter Berufung auf den ICRU-Bericht von 1986 [28] auf die Möglichkeit hin, dass ein solcher Faktor in der Größenordnung von 2 liegen könne.

So ergeben die strahlenbiologischen Untersuchungen zum einen zur Zeit noch kein einheitliches Bild, zum anderen ist ihre Relevanz in Bezug auf stochastische Strahlenwirkungen beim Menschen nicht beurteilbar.

Weder Tierversuche zum strahleninduzierten Brustkrebsrisiko noch die oben erwähnten epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass Röntgenstrahlen wirksamer zu bewerten sind als γ -Strahlung. Die Tbc-Kohorten erhielten Durchleuchtungen mit relativ weicher Röntgenstrahlung (70-85 kVp [29], 60-80 kVp [30]); gleichzeitig sind für diese Studienkohorten die zusätzlichen relativen Raten, *err*, pro Gy für Brustkrebs etwa um den Faktor 2,5 niedriger als *err* pro Gy bei den Atombombenüberlebenden und die absoluten Raten, *ear*, von ähnlicher Größenordnung.

Ausgangspunkt für Brenner [30] ist die annähernd gleiche Größenordnung der absoluten Risiken, die aus der Analyse der japanischen LSS-Kohorte und der Tbc-Kohorten resultieren. Er kommt zu dem Schluss, dass eine höhere relative biologische Wirksamkeit von niederenergetischen Photonen (bei den Röntgen-Durchleuchtungen der Tbc-Patienten) im Vergleich zur γ -Strahlung (bei den Atombombenüberlebenden) von 2 mit einem DDREF (s.o.) von 2 auf Brustkrebs vereinbar ist. Da es sich bei einem Mammographie-Screening wie bei den Tbc-Kohorten um den Fall wiederholter Röntgenexpositionen niedriger Dosen handelt, kann argumentiert werden, dass sich die Erhöhung der Risikokoeffizienten aufgrund einer höheren RBW von Röntgenstrahlung und die Verminderung der Risikokoeffizienten aufgrund der Dosisfraktionierung gegenseitig aufheben.

Solange die Wirksamkeit weicher Röntgenstrahlung nicht zuverlässig bestimmt ist, kann bei Berechnungen zum Strahlenrisiko wiederholter Mammographie-Untersuchungen auf das Risikomodell der Kohorte der Tbc-Patientinnen zurückgegriffen werden. Selbst mit einem vorsorglich eingeführten zusätzlichen Faktor 1,5 zur Berücksichtigung eines möglichen Unterschiedes von 80 kVp- zu 30 kVp-Röntgenstrahlung ist das resultierende Strahlenrisiko gering. Dieser Ansatz entspricht auch der Stellungnahme der Arbeitsgruppe "Vergleichende Bewertung der Risiken von Photonen-, Elektronen- und Neutronenstrahlung" des Ausschusses "Strahlenrisiko" der SSK.

Abschließende Bemerkung

Die Risikoschätzungen für Brustkrebs unterliegen – insbesondere nach Strahlenexposition im höheren Lebensalter – zahlreichen Unsicherheiten. Es ist daher nicht unkritisch, eine "Nutzen-Risiko-Analyse" für ein Mammographie-Screening zu erstellen.

Das Ziel eines Brustkrebs-Screenings mittels regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen ist nicht nur die Senkung der Brustkrebssterblichkeit. Ein wichtiger Faktor ist auch die Ver-

⁹ Syrian Hamster Embryo-Zellen

besserung der Lebensqualität, die in vielen Fällen durch Früherkennung eines Mammakarzinoms erreicht werden kann. Je kleiner das Mammakarzinom, desto geringer ist meist die notwendige medizinische Intervention, d.h. die Frühdiagnose ermöglicht in der Regel nicht nur ein längeres Überleben, sondern auch schonendere und brusterhaltende Therapien. Dieser "Nutzen" eines längeren Lebens bei zufriedenstellender Lebensqualität lässt sich nicht quantifizieren oder mit dem möglichen "Schaden" der durch ein Screening verursachten Strahlenbelastung in Verhältnis setzen. Ebenso wenig lassen sich die unerwünschten Folgen eines Mammographie-Screenings – die beispielsweise ausgelöst werden durch falsch-positive oder falsch-negative Befunde oder eine vorgezogene Brustkrebsdiagnose, die in manchen Fällen keinen Nutzen bringt – "verrechnen". Allerdings hängen diese möglichen negativen Folgen eines Screenings stark von der Qualität der Durchführung sowie der Abklärungsdiagnostik ab. Ein qualitätsgesichertes Screening muss die Anzahl falscher Diagnosestellungen und überflüssiger invasiver Nachuntersuchungen und zudem die Strahlenbelastung bei Optimierung der Bildqualität möglichst gering halten.

Bei dem gegenwärtig in Deutschland weit verbreiteten "verdeckten Screening" (1997 wurden laut BfS mehr als 6 Millionen Mammographien abgerechnet), in dem auch veraltete Mammographiegeräte zum Einsatz kommen und die Befundung zum Teil von wenig routinierten Ärzten durchgeführt wird, dürften die "Kosten" durch Falschbefundung und zu hohe Strahlenbelastung ebenfalls nicht unerheblich sein. Wird daher im Rahmen eines organisierten Screenings der Qualitätsstandard von Mammographie-Untersuchungen verbessert, so wäre höchstwahrscheinlich der Anteil frühzeitig gestellter richtig-positiver Diagnosen höher als zum jetzigen Zeitpunkt und gleichzeitig die Strahlenbelastung ("Kollektivdosis") geringer.

Referenzen

1. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. Radiat Res 146: 1-27 (1996)
2. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochiai S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston DL. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-87. Radiat Res 137, S17-S67 (1994)
3. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. Radiat Res 138: 209-223 (1994)
4. Boice JD, Preston DL, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. Radiat Res 125: 214-222 (1991)
5. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. N Eng J Med 321: 1285-1289 (1998)
6. Shore RE, Hildreth N, Woodard E, Dvoretzky L, Hempelmann L, Pasternack B. Breast cancer among women given X-ray therapy for acute postpartum mastitis. J Natl Cancer Inst 77: 689-696 (1996)

7. Mattsson A, Rudén B-I, Palmgren J, Rutqvist LE. Dose- and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign breast disease. *Br J Cancer* 72: 1054-1061 (1995)
8. Storm HH, Andersson M, Boice JD, Blettner M, Stovall M, Mouridsen HT, Dombernowsky P, Rose C, Jacobsen A, Pedersen M. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84: 1245-1250 (1992)
9. Boice JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 326: 781-785 (1992)
10. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85: 25-31 (1993)
11. Boice JD, Blettner M, Kleinerman RA, Engholm G, Stovall M, Lisco H, Austin DF, Bosch A, Harlan L, Krentz ET et al. Radiation dose and breast cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 44: 7-16 (1989)
12. Wang J-X, Inskip PD, Boice JD, Li B-X, Zhang J-Y, Fraumeni JF. Cancer incidence among medical diagnostic x-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer* 45: 889-895 (1990)
13. Boice JD Jr, Mandel JS, Doody MM. Breast cancer among radiologic technologists. *JAMA* 274: 394-401 (1995)
14. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1995, version 2.0. IARC CancerBase No. 4. Lyon, IARC Press (1999)
15. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland Hrsg.: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Metzler-Poeschel, Stuttgart (1998)
16. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds): Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific publications No. 143). Lyon, International Agency for Research on Cancer (1997)
17. Mettler FA, Upton AC, Kelsey CA, Ashby RN, Rosenberg RD, Linver MN. Benefits versus risks from mammography: a critical reassessment. *Cancer* 77: 903-909 (1996)
18. Land CE. Studies of cancer and radiation dose among atomic bomb survivors. The example of breast cancer. *JAMA* 274: 402-407 (1995)
19. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects of ionizing radiation, UNSCEAR 1994 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes (ISBN 92-1-142211-6). United Nations, New York (1994)
20. BEIR V-Report (Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations) Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Research Council, Committee on the Effects of Ionizing Radiations, National Academy Press, Washington DC (1990)

21. Howe GR, McLaughlin J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res* 145: 694-707 (1996)
22. Little MP, Boice JD. Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts Tuberculosis Fluoroscopy Cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 151: 218-224 (1999)
23. Kellerer AM, Nekolla EA. The LNT-controversy and the concept of "controllable dose". *Health Phys.* 79: 412-418 (2000)
24. International Commission on Radiological Protection. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 60). *Annals of the ICRP* 21 (1-3). Pergamon Press, Oxford (1991)
25. Frankenberg D, Kelnhofer K, Bär K, Frankenberg-Schwager M. Mammographie-Röntgenstrahlen sind für die neoplastische Transformation einer menschlichen Hybridzelllinie um den Faktor 3,4 effektiver als 200 kVp-Röntgenstrahlen. In: *Strahlenbiologie und Strahlenschutz. Individuelle Strahlenempfindlichkeit und ihre Bedeutung für den Strahlenschutz. 32. Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz gemeinsam mit den Arbeitskreisen zu Strahlenwirkung/Strahlenbiologie der im GAST zusammengeschlossenen Verbände. Band I* (Hrsg. G Heinemann, W-U Müller). TÜV-Verlag, Köln (2000)
26. Hieber L, Trutschler K, Smida J, Wachsmann M, Ponsel G, Kellerer AM. Radiation-induced cell transformation: transformation efficiencies of different types of ionizing radiation and molecular changes in radiation transformants and tumor cell lines. *Environ Health Perspect.* 88: 169-174 (1990)
27. Borek C, Hall EJ, Zaider M. X rays may be twice as potent as gamma rays for malignant transformation at low doses. *Nature* 301: 156-158 (1983)
28. International Commission on Radiation Units and Measurements. The quality factor in radiation protection. ICRU report 40. Report to the ICRP and ICRU of a joint task group (1986)
29. Boice JD, Rosenstein M, Trout ED. Estimation of breast doses and breast cancer risk associated with repeated fluoroscopic chest examinations of women with tuberculosis. *Radiat Res* 73: 373-390 (1978)
30. Brenner DJ. Does fractionation decrease the risk of breast cancer induced by low-LET radiation? *Radiat Res* 151: 225-229 (1999)

Abschnitt C

Ärztliche Qualitätssicherung in der mammographischen Diagnostik

Flächendeckende Mammographie-Screening-Programme sind bereits in einer Reihe europäischer Staaten implementiert worden (Schweden, Finnland, Niederlande, Großbritannien, Island und Luxemburg). In den meisten anderen EU-Ländern laufen Mammographie-Screening-Programme bereits auf regionaler Ebene.

In Deutschland sind von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) drei Modellprojekte (Bremen, Weser-Ems, Wiesbaden) initiiert worden, ein viertes Modellprojekt ist ausgeschrieben. Auf politischer Ebene wird z.Zt. in Deutschland die Einführung eines flächendeckenden Mammographie-Screenings intensiv diskutiert.

Laufende Pilotprojekte und die eventuelle Einführung eines flächendeckenden Screening-Programmes in Deutschland bringen die Verpflichtung mit sich, gleichzeitig ein besonders wirksames Qualitätssicherungsprogramm zu verwirklichen, welches alle Aspekte des Screenings und der damit zusammenhängenden Schritte berücksichtigt [1,2]. Das Ziel des Qualitätssicherungsprogramms ist die Sicherstellung der Wirksamkeit des angebotenen Screenings bei Minimierung der Screening-bedingten Risiken. Dies ist ein wesentlicher Grund, bei der Durchführung der Mammographie-Screening-Modellprojekte in mehreren Regionen Deutschlands eine umfassende Qualitätssicherung der gesamten Screeningkette zu implementieren, die den Vorgaben der Europäischen Qualitätsleitlinien für die Qualitätssicherung des Mammographie-Screenings folgt [2]. Darüber hinaus sollen ausreichende Erfahrungen in der Durchführung eines populationsbezogenen Screenings unter den Bedingungen des deutschen Gesundheitswesens gesammelt werden, damit rechtzeitig auch die rechtlich verbindlichen Rahmenbedingungen geschaffen werden können, um die Qualität und die Wirksamkeit eines flächendeckenden Screenings zu gewährleisten. Es ist beispielsweise notwendig, durch entsprechende Regelungen einen ausreichenden Zugang zu Daten der Brustkrebsregistrierung für die Qualitätssicherung und Evaluation des Programmes zu ermöglichen.

Voraussetzung für eine angestrebte dezentrale Realisierung eines Mammographie-Screenings in Deutschland ist eine Kooperation von jeweils drei mammographisch tätigen Ärzten, die sich zu einer Gruppe von Screening-Ärzten zusammenschließen. Die Screening-Ärzte können jeweils in Einzelpraxen, Gemeinschaftspraxen oder in sonstigen Einrichtungen mit radiologischem Auftrag, zum Beispiel in Kliniken oder ambulanten Instituten tätig sein. Die Ärzte bestimmen, unter Berücksichtigung relevanter Qualitätsanforderungen, eine designierte Schwerpunkteinrichtung, in der alle Früherkennungsmammographien im Einzugsgebiet der drei Einrichtungen angefertigt werden. Die Erstellung der Screening-Mammogramme kann auch bei entsprechenden Voraussetzungen in mobilen Einheiten erfolgen („Mammomobil“). In der Schwerpunkteinrichtung erfolgt auch die Befundung und Archivierung der Bilder. Innerhalb einer Gruppe führen die Screeningärzte die Erst- und Zweitbefundung aller Screening-Mammographien durch. Jeder Screeningarzt muß pro Jahr die Screening-Mammographien von mindestens 5 000 Frauen befunden. Unter Berücksichtigung der vollständigen Doppelbefundung entspricht dies pro Gruppe mindestens 15 000 Befundungen bei 7 500 untersuchten Frauen pro Jahr. Die Screening-Ärzte sind dabei zunächst an einem EU-REF-akkreditierten Referenzzentrum (Nijmegen, Nottingham) auszubilden und haben sich anschließend dem PERFORMS®-Test zu unterziehen [3]. Es ist davon auszugehen, dass nicht an jedem Tag in jeder Schwerpunkteinrichtung Screening-Mammographien angefertigt wer-

den. Darüber hinaus muss die Durchführung der Abklärungsdiagnostik bei Frauen mit auffälligen Befunden (Assessment) und der regionalen Qualitätssicherung koordiniert werden. Daher schließen sich z.B. vier solcher Gruppen zu einem regionalen Verbund zusammen. In diesem Verbund sind alle designierten Schwerpunkteinrichtungen einer externen Stelle zur technischen Qualitätssicherung angeschlossen, die in bestehenden Einrichtungen angesiedelt werden kann. Die Koordination und das regionale Qualitätsmanagement (einschließlich der internen Evaluation) erfolgt durch eine Leitstelle, die neu zu schaffen oder in bestehenden Institutionen, wie z.B. klinische Einrichtungen, ambulante Institute oder größere Praxen, einzubinden ist. Die Leitstelle ist für die regionale Koordination und insbesondere die Durchführung von Einladung, Dokumentation, Evaluation und Koordination der Screening- und Assessment-Tage zuständig. Das Assessment kann in der designierten Schwerpunkteinrichtung der jeweiligen Gruppe durchgeführt werden, alternativ können die Screening-Ärzte eine Einheit, eine Praxis oder eine Krankenhausabteilung mit ermächtigten Ärzten zur Assessmenteinheit bestimmen. Aus organisatorischen Gründen empfiehlt es sich, die Leitstelle an einer Assessmenteinheit zu etablieren. Ein Pathologe ist ständiges Mitglied des Assessment-Teams. Alle Screening-Ärzte sollen am Assessment teilnehmen. Auch der jeweilige Operateur bzw. sein Stellvertreter sollen am Assessment teilnehmen. Dabei ist zu vermeiden, dass die gleiche Diagnostik im Krankenhaus vor der Biopsie wiederholt wird. Alle beteiligten Ärzte wählen einen Qualitätssicherungsmanager, der die Screeningeinheit bei der zuständigen Evaluations- und Qualitätssicherungsstelle vertritt und die ausschlaggebende Drittbefundung vornimmt, falls Erst- und Zweitbefunder keinen Konsens finden können.

Viele Variationen dieses Grundmodells sind denkbar, die eine größere, aber auch eine kleinere Anzahl von bestehenden Praxen und medizinischen Einrichtungen einbeziehen könnten. Wichtig ist, dass die zugrundegelegten organisatorischen Anforderungen an die Qualitätssicherung eingehalten werden, wie z. B. der Aufbau des Qualitätsmanagements und die Mindestzahl der mammographischen Befundungen pro Untersucher und Jahr. Werden die Vorgaben der Europäischen Qualitätsleitlinien für die Qualitätssicherung des Mammographie-Screenings [3,4] durch die Modellprojekte erfüllt, könnte bei Erfüllung aller sonstigen Rahmenbedingungen eine flächendeckende Implementierung eines Mammographie-Screenings in Deutschland beginnen. Die weitere Behandlung erfolgt gemäß den EUSOMA – Guidelines [3].

Literatur

1. Karsa, L. v. Mammographie – Screening. Umfassendes, populationsbezogenes Qualitätsmanagement ist hier gefragt! *Z Allg Med* 1995; 71: 1863-1867.
2. Karsa, L. v. Sekundärprävention in der Onkologie – Allgemeine Grundlagen unter Berücksichtigung des Mammographie – Screenings. *Onkologie* 1998; 4: 723-73.
3. Perry, N.M. On behalf of the EUSOMA Working Party: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *European Journal of Cancer* 2001; 37: 159-172.
4. European Commission (1999). European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. 3rd. ed.: Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg.

Abschnitt D

Technische Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung in der Mammographie, insbesondere die Abnahmeprüfung und Konstanzprüfung basieren in Deutschland gegenwärtig auf den DIN-Normen DIN 6868-52 [1] für die Abnahmeprüfung und DIN 6868-7 [2] für die Konstanzprüfung.

Demgegenüber wird die Qualitätssicherung bei den Modellprojekten zum Mammographie-Screening des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen in Bremen, Wiesbaden und Emsland nach dem „European Protocol for the Quality Control of the Physical and Technical Aspects of Mammography Screening“, auch EUREF-Protokoll (EP) [3] genannt, durchgeführt. Im Vergleich zu den o. g. DIN-Normen stellt das EP wesentlich höhere Qualitätsanforderungen, deren Übernahme auch für die allgemeine kurative Mammographie von vielen Organisationen und Patienten zunehmend gefordert wird.

Seit März 2001 existiert eine neue DIN-Norm für die Abnahmeprüfung, nämlich die DIN EN 61223-3-2 [4]. Dies ist die deutsche Fassung der EN 61223-3-2, die nach Abstimmung durch die nationalen elektrotechnischen Komitees als Europäische Norm angenommen wurde. Die alte Norm DIN 6868-52 wird daher zurückgezogen.

Da die neue Norm jedoch keine Grenzwerte enthält, wurde vom Normenausschuss Radiologie (NAR) beschlossen, diese in eine Ergänzungsnorm zur DIN EN 61223-3-2 aufzunehmen.

Der dafür zuständige Arbeitskreis DIN-Mammographienormen (AK) hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Qualitätsanforderungen des EP möglichst weitgehend in diese Ergänzungsnorm E DIN 6868-152 [5] zur Abnahmeprüfung zu übernehmen und nur in begründeten Fällen davon abzuweichen. Mittlerweile liegt die E DIN 6868-152 als Gelbdruck vor, zu dem bis 31.3.02 Stellungnahmen eingereicht werden können.

Die Qualitätsanforderungen des EP sollen ebenso weitgehend wie möglich in die Neufassung der DIN 6868-7 zur Konstanzprüfung einfließen, die sich gegenwärtig in diesem AK in der Überarbeitung befindet.

Inzwischen liegt eine Veröffentlichung des NAR, die im o.g. AK erarbeitet wurde, vor [6], worin die Unterschiede zwischen dem EP und E DIN 6868-152 ausführlich dargestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es, trotz aller Bemühungen, weiterhin Unterschiede zwischen dem EP und DIN geben wird, die jedoch größtenteils nicht gravierend sind.

Im folgenden sind die wichtigsten Unterschiede aufgeführt:

Schon das Qualitätssicherung -Phantom des EP unterscheidet sich vom DIN-Phantom durch 1 mm Plexiglas (45 mm PMMA gegen 46 mm PMMA, sowie verschiedene Testobjekte). Weiterhin gibt es meist geringe Unterschiede bzgl. der Anforderungen an die Prüfparameter und deren Grenzwerte. Dabei ist DIN gezwungen, sich strikt an die IEC- bzw. EN-Normen zu halten, die auch für den Bereich der europäischen Medical Device Directive bindend sind, während das EP in einigen Fällen schärfere Grenzwerte fordert, was zu Vorschriftenkonflikten führt, die nach Meinung des AK eigentlich vermieden werden sollten.

Beispielsweise erlaubt das EP bei der Begrenzung des Strahlenfeldes eine Überstrahlung des Films von maximal 5 mm auf allen Seiten, während EN 60601-2-45 [7] einen Grenzwert von 2% des Abstandes Brennfleck - Bildempfänger vorgibt. Ähnliches gilt für die Dosisleistung, wo IEC 60601-2-45 als Grenzwert 7,0 mGy/s fordert, das EP jedoch 7,5 mGy/s.

Daneben gibt es jedoch auch Unterschiede solcher Art, dass das EP Anforderungen stellt, DIN aber nicht und umgekehrt.

So sieht das EP z.B. die Messung der Brennfleckgröße vor, schreibt aber das nach DIN EN 60336 einzig zulässige Messverfahren nicht vor, sondern bietet 3 Messverfahren zur Auswahl an, die aber zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Dagegen hält DIN das für überflüssig, da die Brennfleckgröße indirekt über das Ortsauflösungsvermögen geprüft wird. Daher sieht E DIN 6868-152 nur den Nachweis der Brennfleckabmessungen durch den Hersteller vor.

Umgekehrt stellt E DIN 6868-152 z. B. Anforderungen an die Nenndosis des Film-Folien-Systems und an die Linearität und Reproduzierbarkeit der Strahlenausbeute, das EP dagegen nicht. Dafür stellt das EP Anforderungen an die Absolut-Abweichung und Reproduzierbarkeit der Röntgenröhrenspannung, die bei DIN fehlen.

Außerdem gibt es weitere geringe Unterschiede bei der Kompressionskraft, beim Schwächungsfaktor, beim bewegten Streustrahlenraster sowie bei der Film-Folien-Anpressung.

Insgesamt gesehen stellen sowohl das EP als auch die neuen DIN-Normen auf jeden Fall wesentlich höhere Qualitätsforderungen an die Gerätetechnik und die technische Durchführung der Mammographie als die bisher geltenden DIN-Normen. Bedauerlicherweise weicht das EP jedoch in erstaunlich vielen Punkten von Europäischen Normen ab.

Aus Sicht der Strahlenschutzkommission ist die Anwendung des EP in den deutschen Pilotprojekten zu vertreten. Nach Inkrafttreten der IEC-konformen DIN EN 61223-3-2 sollte diese in Verbindung mit E DIN 6868-152 und DIN 6868-7 (nach Fertigstellung) sowohl auf ein eventuelles flächendeckendes Mammographie-Screening in Deutschland als auch auf die kurative Mammographie Anwendung finden.

Literatur

1. DIN 6868 Teil 52 , Sicherung der Bildqualität in röntgendiagnostischen Betrieben - Abnahmeprüfung an Mammographie-Einrichtungen
2. DIN 6868-7, Sicherung der Bildqualität in röntgendiagnostischen Betrieben – Konstanzprüfung für die Mammographie
3. European Protocol for the Quality Control of the Physical and Technical Aspects of Mammography Screening, in: European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, Third Edition, European Communities, January 2001
4. DIN EN 61223-3-2:2001-03, Bewertung und routinemäßige Prüfung in Abteilungen für medizinische Bildgebung – Teil 3-2: Abnahmeprüfungen – Abbildungsqualität von Röntgen-Einrichtungen für die Mammographie

5. DIN 6868-152 (Entwurf), Sicherung der Bildqualität in röntgendiagnostischen Betrieben, Teil 152: Abnahmeprüfung an Röntgen-Einrichtungen für Mammographie
6. Abnahmeprüfung Mammographie: „European Protocol for the Quality Control of the Physical and Technical Aspects of Mammography Screening“ und die zukünftige Abnahmeprüfung nach DIN im Vergleich, Normenausschuss Radiologie NAR, Januar 2002
7. DIN EN 60601-2-45:2000-03, Medizinische elektrische Geräte – Teil 2-45: Besondere Festlegungen für die Sicherheit von Röntgen-Mammographiegeräten und mammographischen Stereotaxie-Einrichtungen