

Hoffnungslos überther

Beim Mammographie-Screening werden oft Krebsvorstufen entdeckt. Welche davon gefährlich werden, weiß man nicht – es gibt jedoch erste Anhaltspunkte.

Von Hildegard Kaulen

Das Mammographie-Screening führt zur Früherkennung von Brustkrebs, allerdings hat dieser Nutzen einen Preis, und zwar in Form von Überdiagnosen und Übertherapien. Das Problem entsteht durch die vermehrte Entdeckung von Krebsvorstufen, den sogenannten In-situ-Karzinomen oder DCIS (Duktales Carcinoma in situ). In Deutschland ist fast jedes fünfte im Screening entdeckte Karzinom ein In-situ-Karzinom und kein invasiver Tumor. Vor der Einführung des Screenings war diese Zahl deutlich niedriger. In der Mammographie werden die DCIS an mehr oder weniger ausgedehnten und vielgestaltigen Mikroverkalkungen erkannt.

Bei den DCIS beschränken sich die entarteten Zellen auf die Milchgänge. Sie sind noch nicht über die Ränder hinausgekommen. Die natürlichen Gewebegrenzen in der Brust sind bei den DCIS also noch intakt. Die krankhaft veränderten Zellen haben auch noch keine Metastasen gebildet, weil sie – eingesperrt in den Milchgängen – noch keinen Zutritt zum Blut- oder Lymphgefäßsystem gefunden haben. Allerdings entwickeln sich viele Krebsvorstufen mit der Zeit zu einem invasiven Karzinom. Da heute niemand sicher vorhersagen kann, ob und wann aus einem In-situ-Karzinom ein um sich greifender Brusttumor wird, werden die betroffenen Frauen vorbeugend behandelt – und zwar zumeist so, als ob sie bereits ein invasives Karzinom hätten. Viele werden dadurch hoffnungslos übertherapiert, weil sich ihre Krebsvorstufen vermutlich nie weiterentwickelt hätten. Nach Ansicht von Karin Bock vom Referenzzentrum Mammographie Südwest in Marburg kann man dieses Dilemma nicht allein dem Screening anlasten, weil es nicht nur ein Problem der Überdiagnosen, sondern auch der Übertherapien ist.

Sicher lösen ließe sich dieses Dilemma nur dann, wenn die Gefährlichkeit der Krebsvorstufen mit genetischen oder biochemischen Signaturen zweifelsfrei beurteilt werden könnte. Matthias W. Beck-

mann vom Uniklinikum Erlangen glaubt nicht, dass es eine solche Beurteilung in absehbarer Zeit geben wird. Er nennt zwei Gründe. Zum einen sei es schwierig, bei den Operationen eine genügend große Menge an Krebsvorstufen sicherzustellen, um auf der Basis dieses Gewebematerials einen entsprechenden Test zu entwickeln. Außerdem sei ein solcher Test auch gar nicht praxisrelevant, weil er die Patientinnen nur in Kollektive einteile, aber nicht über die Behandlung entscheide. Dazu seien ganz andere Studien nötig, so Beckmann weiter. In den Vereinigten Staaten ist zwar ein erster Gentest auf dem Markt, allerdings gehen die Meinungen über den Wert dieses Tests auch dort auseinander. Darauf hat Eliot Marshall von der „Science“-Redaktion unlängst in einem Bericht hingewiesen („Science“, Bd. 343, S. 1454).

Einige amerikanische Ärzte um Laura Esserman von der University of California in San Francisco wollen dem Dilemma dadurch beikommen, dass sie den In-situ-Karzinomen einen anderen, weniger angsteinflößenden Namen geben. Das Wort Karzinom mache es schwer, einen Schritt zurückzutreten und über weniger aggressive Behandlungen nachzudenken, schreibt Eliot Marshall über diese Position. Beckmann kann diesem Argument einiges abgewinnen. DCIS seien Krebsvorstufen und keine Karzinome, sagt er. Im Grunde sei es auch falsch, beim Wiederauftreten nach einer Operation von einem Rezidiv zu sprechen. „Es kann sehr gut sein, dass die Frauen eine gewisse Prädisposition für die Bildung dieser Vorstufen haben und dass sie immer wieder neu entstehen“, sagt Beckmann. Karin Bock hält nichts von einem neuen Namen für die In-situ-Karzinome. „Dies würde nur



Wi

Manche F
verfügen üb
um dünne B

apiert?

Verwirrung stiften“, sagt sie „Und zwar auf lange Zeit. Ein neuer Name könnte die In-situ-Karzinome auch verharmlosen“. Bock wünscht sich eher mehr Aufklärung statt einer neuen Nomenklatur.

Derzeit werden die DCIS anhand von mikroskopisch sichtbaren Veränderungen in drei Kategorien – sogenannte Grads – eingeteilt, denen ein bestimmtes Risiko zugesprochen wird. Diese Risikoeinteilung sei nur eine grobe Abschätzung und schütze nicht vor Überbehandlungen, sagt Beckmann. Die Zuordnung basiere auf der Nachbeobachtung von Frauen, die sich nach der Diagnose eines In-situ-Karzinoms nicht hätten behandeln lassen.

Krankhaft veränderte Zellen eines DCIS, deren Zellkerne noch halbwegs rund sind und deren DNA noch intakt ist, werden als Vorstufen mit geringem Risiko bezeichnet. Die Ärzte gehen davon aus, dass sie sich erst in fünfzehn Jahren in einen invasiven Brusttumor weiterentwickeln werden. Krankhaft veränderte Zellen mit großen, unregelmäßigen Zellkernen, verklumpter DNA, vielen Teilungsstadien und Ansammlungen von toten Zellen in den Milchgängen gelten als Krebsvorstufen mit hohem Risiko, die sich vermutlich schon innerhalb von fünf Jahre ausbreiten werden. Krankhaft veränderte Zellen, die keiner der beiden Gruppen zuzuordnen sind, werden in eine intermediäre Risikostufe eingeteilt.

Hans Werner Hense vom Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster und Kollegen vom Referenzzentrum Mammographie Münster und dem Krebsregister NRW haben untersucht, in welche Kategorie die meisten der im deutschen Screening entdeckten In-situ-Karzinome fallen („Radiologie“, Bd. 271, S. 38). Dazu haben sie 1018

zu Beginn des Screenings in Nordrhein-Westfalen sichergestellte DCIS genauer untersucht. Die Typisierung der Gewebeproben ergab, dass nur siebzehn Prozent der im Screening diagnostizierten In-situ-Karzinome der niedrigsten Risikogruppe angehörten. Die überwiegende Mehrheit zählte zu der mittleren oder hohen Risikogruppe. Hense und seine Kollegen sehen damit Befürchtungen widerlegt, dass das Mammographie-Screening vor allem die Krebsvorstufen zutage fördert, deren Entwicklung noch ganz am Anfang steht und bei denen das Risiko für eine Übertherapie vermutlich besonders hoch ist.

Um sicherzustellen, dass sich die Krebsvorstufen nicht weiterentwickeln oder es nicht doch Bereiche gibt, wo die Milchgänge schon nachgegeben haben, werden die Gewebeveränderungen mit Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe entfernt. Das geschieht zumeist in einer brusterhaltenden Operation. Manchmal muss aber wegen der Größe der In-situ-Karzinome auch die ganze Brust amputiert werden. DCIS repräsentieren zwar ein frühes Ereignis in der Krebsentstehung, das bedeutet aber nicht, dass sie auch klein sind. Es gibt sehr ausgedehnte In-situ-Karzinome, die sich mit Unterbrechungen durch die Milchgänge ziehen. Für Beckmann spielt bei der Behandlung vor allem die Größe eine Rolle, weniger die Einteilung. „Bei den Studien zur Behandlung des DCIS wurde nie zwischen den einzelnen Grads unterschieden“, sagt er. „Wir können deshalb nicht sagen, welche Behandlung bei welcher Einteilung die beste ist. Deshalb spielt sie eigentlich auch keine Rolle“.

Weil sich nicht ohne weiteres sagen lässt, wie gefährlich eine entfernte Krebsvorstufe tatsächlich ist, lässt sich auch nicht sagen, welche Patientinnen nach einer brusterhaltenden Operation bestrahlt oder mit Antihormonen weiterbehandelt werden sollten. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie hat kürzlich empfohlen, alle Patientinnen mit einem DCIS unabhängig von der Risikogruppe zu bestrahlen („Strahlentherapie und Onkologie“, Bd. 190, S. 8). Beckmann verweist auf die S3-Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs (www.awmf.org). Dort steht, dass eine Bestrahlung nach der brusterhaltenden Operation die Rate an invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven senkt, das Gesamtüberleben aber nicht beeinflusst. Beckmann ist deshalb für eine sehr individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken bei der Weiterbehandlung. Einen Rückgang der Übertherapien erwartet er erst, wenn die flächendeckende Krebsregistrierung mehr Daten liefern wird. „Dann werden wir aus den Registerdaten ablesen können, welche Patientinnen von welcher Behandlung profitieren, und die Empfehlungen entsprechend verändern können.“

KILROY
— WAS HERE

100

schwaschi

orschungszweige
er teure Maschinen,
rettchen zu bohren.