

„MA-DETECT-Studie“

- effektive Brustkrebsvorsorge für Mannheim und darüber hinaus -



SIEMENS



1. Ausgangslage

Jedes Jahr erkranken weltweit 18 Millionen Menschen an Krebs. Laut aktuellen Daten handelt es sich bei 25% dieser Fälle um Brustkrebs. In Deutschland liegt nach den neuesten Zahlen des Robert-Koch-Instituts dieser Anteil mit ca. 30% sogar über dem weltweiten Durchschnitt [2]. In konkreten Zahlen sind das 70.000 Frauen in Deutschland, die **jedes Jahr an Brustkrebs erkranken (jede 8. Frau!)** und ungefähr 20.000 Frauen, die das nicht überleben. Im Einklang mit der Literatur muss festgestellt werden, dass leider **zunehmend auch junge Frauen** betroffen sind [3].

In den letzten zwanzig Jahren wurde massiv in die Brustkrebsvorsorge investiert. 2002 wurde das Brustkrebs-Screening Programm in Deutschland eingeführt und seit 2009 bieten bundesweit 96 Zentren flächendeckend das sogenannte „Mammographie-Screening“ für Frauen über 50 zur Brustkrebsfrüherkennung an. Intensive Aufklärungs- und

Informationskampagnen haben dazu geführt, dass das Screening auch von vielen Frauen genutzt wird.

Trotz dieser weitreichenden Bemühungen dem Brustkrebs Einhalt zu gebieten, bleibt jedoch die Sterberate seit nunmehr 2 Jahrzehnten de facto konstant und die Gründe hierfür liegen auf der Hand:

Im herkömmlichen Brustkrebs Screening wird auf die Röntgen-Mammographie zurückgegriffen, ein Verfahren, das nachgewiesener Weise Brustkrebs gerade bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe *nicht annähernd* verlässlich und damit rechtzeitig entdecken kann. Der reichlich vorhandenen Literatur nach werden bei dichtem Drüsengewebe *oft über die Hälfte der Brustkarzinome übersehen* [4]. Diese Karzinome fallen dann erst in einem späteren Stadium auf, in dem es oft schon zu spät für die Patientin ist. Viele Studien weisen darauf hin, dass zum einen prozentual nur sehr wenige Frauen durch die Screening- Programme gerettet werden können (1/2500 Frauen) [5–7]. Zum anderen werden durch die Ungenauigkeit der Methode viele Patientinnen überdiagnostiziert (15-25%), teilweise operiert und bestrahlt oder sogar unnötig mit Chemotherapie behandelt. Darüber hinaus rechnen neueste Studien hoch, dass auf 100.000 gescreente Patientinnen ca. 7 Patientinnen durch die Strahlung der Röntgen-Mammographie ihren Brustkrebs paradoxerweise überhaupt erst entwickeln [8].

Für den Fall, dass eine Frau bereits an Brustkrebs erkrankt ist, komplementiert das deutsche Gesundheitssystem die „Nachsorge“ mit zusätzlichen Ultraschalluntersuchungen jährlich. Für sich genommen ist die Brustkrebsdetektionsrate des Ultraschalls bei dichter Brust vergleichbar mit der der Röntgen-Mammographie [9,10]. Komplementär sind die beiden Untersuchungsmethoden zwar deutlich genauer als jede für sich allein, jedoch ebenfalls alles andere als perfekt. Mit Ultraschall und Mammographie zusammen werden in dichten Brüsten weiterhin noch 40% der Karzinome zu spät entdeckt, was die konstant hohe Sterberate zu erklären vermag [10].

Übergreifend muss man sich vor Augen führen, was die Detektion eines Mammakarzinoms *unter 1 cm* bedeutet: **unter 1 cm wird Brustkrebs mit einer exzellenten, subtypunabhängigen Prognose assoziiert** [11]. Studien attestieren in diesem Stadium der Erkrankung 12-Jahres-Überlebensraten über 90%, unabhängig vom Lymphknotenstatus und Grad der Aggressivität des Tumors. In diesem Stadium wird ein Mammakarzinom de facto nicht als systemische Erkrankung gesehen, sondern als ein *lokales Problem* der Brust. Auch deshalb ist nach den neuesten Leitlinien das Mammakarzinom unter 1 cm nicht mehr als explizite Indikation für eine Chemotherapie aufgeführt. **Tragisch ist, dass die Sensitivitäten der konventionell bildgebenden Verfahren in der Mammadiagnostik eine Detektion sehr oft nicht unter 1 cm und damit früh genug und zuverlässig erlauben.**

20.000 Frauen jährlich zahlen allein in Deutschland den Preis dafür, dass Brustkrebs bis dato zu spät erkannt wird.

2. Innovatives Konzept

Deshalb glauben wir, dass wir für das Brustkrebs-Screening einen neuen Ansatz brauchen. Mit der MR-Mammographie (also der Darstellung der Brust mittels MRT, abgekürzt MR-Mammographie) gibt es eine innovative Methode, die nachweislich Krebs deutlich früher und präziser erkennt. **Mit dieser strahlungsfreien Bildgebungstechnik können nahezu 100% aller Brustkarzinome ab einer Größe von 3 mm gefunden werden (Sensitivität 100%).** Zudem ist mit der MR-Mammographie eine genaue Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren möglich (Spezifität 95-100%) [12,13].

Die MR-Mammographie ist im Vergleich zu den konventionellen Methoden zwar noch relativ jung, aber mittlerweile mit etwas mehr als 13.000 Publikationen sehr gut erforscht. Ihre diagnostische Performance gilt als er- und bewiesen (Evidenz Level 1A). Als Diagnosemethode macht die MR-Mammographie die bisher genutzte Kombination aus Röntgen und Ultraschall sogar obsolet: 3 große internationale Multi-Center-Studien, zuletzt aus 2019, konnten belegen, dass alle verfügbaren konventionelle Untersuchungsmethoden selbst in ihrer Kombination für den Fall einer vorliegenden MR-Mammographie keine signifikanten Zusatznutzen haben [9,10,14].

Die MR-Mammographie findet Karzinome nachgewiesener Weise in einem deutlich geringeren Stadium im präoperativen Staging, sodass die Rezidivrate um das fast sechsfache über einen Zeitraum von 3 Jahren reduziert werden konnte, wenn die Methode zum Einsatz kam. Die MR-Mammographie konnte in diesem Fall in fast 30% der Fälle zu einer Therapieänderung beitragen, indem zum Beispiel die Ausdehnung von Karzinomen genauer bestimmt oder Karzinome in der gegenüberliegenden Brust „zufällig“ detektieren werden konnte. Es ist weiter bewiesen, dass die MR-Mammographie in der Lage ist, ein Karzinom mit einer hundertprozentigen Wahrscheinlichkeit auszuschließen (negativer prädikativer Wert von 100%) [15]. Unnötige Biopsieraten und Überdiagnosen können so deutlich reduziert werden.

Obwohl dies auf der methodischen Ebene in der Literatur umfänglich belegt ist, fehlt bis heute der Nachweis, dass diese innovative Diagnoseform als Screeningmethode für z.B. Frauen mit dichtem Drüsengewebe das Mittel der Wahl ist. Nur mit einem solchen Beleg ist es möglich, die Leitlinien entsprechend zu beeinflussen und auch die ärztlichen Qualifikationen im Rahmen der radiologischen Facharztausbildung anzupassen. **Diesen**

Beleg wollen wir in der Mannheimer Brustkrebs Präventionsstudie „MA-DETECT“ erbringen.

3. Ziele

Die diagnostische Überlegenheit der MR-Mammographie, gerade bei dichtem Drüsengewebe, ist also bekannt. Deshalb wird die MR-Mammographie auch im Hoch-Risiko-Screening, also bei Frauen mit einem deutlich erhöhten Brustkrebsrisiko, indiziert und von den Krankenkassen getragen. Der flächendeckenden Einführung als komplementäre Screeningmethode stehen allerdings zwei Hindernisse im Weg, die die geplante Mannheimer Versorgungsstudie MA-DETECT nun ausräumen will: Erstens wird in der Regel argumentiert die MR-Mammographie sei ein teures Verfahren - zu teuer um im Screening zur Anwendung kommen. Dies erscheint zynisch, wenn man bedenkt, dass wir sämtliche Patienten mit Bandscheibenproblematik oder generellem Schwindel ohne Zögern mit MRT untersuchen - wohlwissend, dass die therapeutische Konsequenz in diesen Fällen nachgewiesener Weise häufig bei unter 5% liegt [16,17]. Zusätzlich konnten erste Studien zur Kosteneffektivität zeigen, dass bezogen auf die Gesamtkosten – also in Anbetracht auf Prognose und Therapie, die MRM trotz der anfänglich höheren Untersuchungskosten deutlich kosteneffektiver ist als die herkömmlich konventionelle Mammographie [1, 2].

- 1. Mit der MA-DETECT-Studie wollen wir nun in Zusammenarbeit mit dem deutschen Screening zeigen, dass die MR-Mammographie bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe (Dichteklassen C und D) eine nützliche Untersuchung ist, die es erlaubt zusätzliche Karzinome in prognostisch relevantem Stadium zu detektieren.**
- 2. Neben der diagnostischen Machbarkeit, wollen wir die Anwendung der MR-Mammographie in diesem neuen Patientenkollektiv auf ihre Kosteneffektivität überprüfen**

Der nächste Grund, warum die MR-Mammographie nicht flächendeckend im Screening für jede Frau angewendet wird, liegt tiefer im System der fachärztlichen Ausbildung: Die MR-Mammographie ist ein Verfahren, das deutlich aufwändiger erlernt werden muss als konventionelle Untersuchungsmethoden. Im Gegensatz zu lediglich zwei Bildern jeder Brust in der Röntgen-Mammographie werden bei der MR-Mammographie über 1.000 zeitaufgelöste Bilder angefertigt. In diesen gilt es über 200 diagnostische Zeichen zu kennen und zu kombinieren. Das ist erlernbar, fordert aber Training und Expertise. Bislang wurden nur wenige

Ärzte zu Spezialisten ausgebildet, da es sich ja bislang um eine Methode handelt, die selten von den Kassen bezahlt wird.

Unsere Studie soll durch den Eingangsbeleg der MR-Mammographie als zusätzlich bildgebende Entität Screening-Methode die politisch erforderliche Argumentationsgrundlage für eine Restrukturierung der Ausbildung liefern. In Zukunft soll die MR-Mammographie nicht nur von einem kleinen Kreis beherrscht werden, sondern in die Grundausbildung von Radiologen einfließen, so dass wir flächendeckende Qualitätsstandards sicherstellen können.

Studiendesign

Ähnlich wie bei der jüngst im New England Journal of Medicine publizierten *DENSE-Studie* der Nutzen der MR-Mammographie bei Patientinnen mit äußerst dichtem Drüsengewebe (Dichteklasse D+), soll in der MA-DETECT Studie die zusätzliche Detektionsrate der MR-Mammographie in den Dichteklassen C und D untersucht werden. Dafür soll im Screening selektierten Patientinnen im besonderen Risikosegment zwischen 50-70 Jahren der Zugang zur MR-Mammographie strukturiert erleichtert und ermöglicht werden.

Um die logistischen Voraussetzungen überschaubar und die Patientenselektion nachvollziehbar zu halten, werden durch 2 distinguierte Screening Zentren aus Süddeutschland Patientinnen mit den dichteren zwei der vier mammographischen Dichteklassen (C und D) und einem negativen mammographischen Befund aus dem Screening herausgefiltert und an die Universitätsmedizin Mannheim überwiesen. Dort erhalten diese Patientinnen eine komplementären MR-Mammographie. Spezielle Daten, wie z.B. die Rate der Falsch-Positiven Befunde, die Reduktion der Recall-Raten und den Einfluss auf die Entstehung von Intervallkarzinomen durch die Implementation des MR-Mammographie-Screenings, werden wir besonders beleuchten [18].

Literatur:

- [1] New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC, (n.d.). <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018> (accessed November 30, 2019).
- [2] Krebs - Brustkrebs, (n.d.). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (accessed November 30, 2019).
- [3] C. Bouchardy, G. Fioretta, H.M. Verkooijen, G. Vlastos, P. Schaefer, J.-F. Delaloye, I. Neyroud-Caspar, S. Balmer Majno, Y. Wespi, M. Forni, P. Chappuis, A.-P. Sappino, E. Rapiti, Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty, *Br. J. Cancer*. 96 (2007) 1743–1746. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603783>.
- [4] E.D. Pisano, R.E. Hendrick, M.J. Yaffe, J.K. Baum, S. Acharyya, J.B. Cormack, L.A. Hanna, E.F. Conant, L.L. Fajardo, L.W. Bassett, C.J. D’Orsi, R.A. Jong, M. Rebner, A.N.A. Tosteson, C.A. Gatsonis, Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST, *Radiology*. 246 (2008) 376–383. <https://doi.org/10.1148/radiol.2461070200>.
- [5] M. Kalager, Overdiagnosis in breast cancer screening: women have minimal prior awareness of the issue, and their screening intentions are influenced by the size of the risk, *Evid Based Nurs*. 17 (2014) 7–8. <https://doi.org/10.1136/eb-2013-101281>.
- [6] E. Paci, EUROSCREEN Working Group, Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet, *J Med Screen*. 19 Suppl 1 (2012) 5–13. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012077>.
- [7] M. Kalager, H.-O. Adami, M. Bretthauer, R.M. Tamimi, Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program, *Ann. Intern. Med*. 156 (2012) 491–499. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00005>.
- [8] R.M.K. M.Ali, A. England, M.F. McEntee, C.E. Mercer, A. Tootell, P. Hogg, Effective lifetime radiation risk for a number of national mammography screening programmes, *Radiography*. 24 (2018) 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2018.02.001>.
- [9] C. Kuhl, S. Weigel, S. Schradling, B. Arand, H. Bieling, R. König, B. Tombach, C. Leutner, A. Rieber-Brambs, D. Nordhoff, W. Heindel, M. Reiser, H.H. Schild, Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of

breast cancer: the EVA trial, *J. Clin. Oncol.* 28 (2010) 1450–1457.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.0839>.

- [10] F. Sardanelli, F. Podo, F. Santoro, S. Manoukian, S. Bergonzi, G. Trecate, D. Vergnaghi, M. Federico, L. Cortesi, S. Corcione, S. Morassut, C. Di Maggio, A. Cilotti, L. Martincich, M. Calabrese, C. Zuiani, L. Preda, B. Bonanni, L.A. Carbonaro, A. Contegiacomo, P. Panizza, E. Di Cesare, A. Savarese, M. Crecco, D. Turchetti, M. Tonutti, P. Belli, A.D. Maschio, Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results, *Invest Radiol.* 46 (2011) 94–105.
<https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181f3fcdf>.
- [11] L. Tabar, G. Fagerberg, N.E. Day, S.W. Duffy, R.M. Kitchin, Natural history of breast cancer, *Lancet.* 339 (1992) 1108.
- [12] M. Benndorf, P.A.T. Baltzer, T. Vag, M. Gajda, I.B. Runnebaum, W.A. Kaiser, Breast MRI as an adjunct to mammography: Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic BI-RADS classes, *Acta Radiol.* 51 (2010) 715–721.
<https://doi.org/10.3109/02841851.2010.497164>.
- [13] B. Bennani-Baiti, P.A. Baltzer, MR Imaging for Diagnosis of Malignancy in Mammographic Microcalcifications: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Radiology.* 283 (2017) 692–701. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016161106>.
- [14] S. Saadatmand, H.A. Geuzinge, E.J.T. Rutgers, R.M. Mann, D.B.W. de Roy van Zuidewijn, H.M. Zonderland, R.A.E.M. Tollenaar, M.B.I. Lobbes, M.G.E.M. Ausems, M. van 't Riet, M.J. Hooning, I. Mares-Engelberts, E.J.T. Luiten, E.A.M. Heijnsdijk, C. Verhoef, N. Karssemeijer, J.C. Oosterwijk, I.-M. Obdeijn, H.J. de Koning, M.M.A. Tilanus-Linthorst, FaMRIsC study group, MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsC): a multicentre, randomised, controlled trial, *Lancet Oncol.* 20 (2019) 1136–1147.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30275-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30275-X).
- [15] B. Bennani-Baiti, N. Bennani-Baiti, P.A. Baltzer, Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis, *PLoS ONE.* 11 (2016) e0160346.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160346>.
- [16] B.M. Frishberg, The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations, *Neurology.* 44 (1994) 1191–1197.

- [17] J.G. Jarvik, W. Hollingworth, B. Martin, S.S. Emerson, D.T. Gray, S. Overman, D. Robinson, T. Staiger, F. Wessbecher, S.D. Sullivan, W. Kreuter, R.A. Deyo, Rapid magnetic resonance imaging vs radiographs for patients with low back pain: a randomized controlled trial, *JAMA*. 289 (2003) 2810–2818. <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.2810>.
- [18] M.F. Bakker, S.V. de Lange, R.M. Pijnappel, R.M. Mann, P.H.M. Peeters, E.M. Monninkhof, M.J. Emaus, C.E. Loo, R.H.C. Bisschops, M.B.I. Lobbes, M.D.F. de Jong, K.M. Duvivier, J. Veltman, N. Karssemeijer, H.J. de Koning, P.J. van Diest, W.P.T.M. Mali, M.A.A.J. van den Bosch, W.B. Veldhuis, C.H. van Gils, DENSE Trial Study Group, Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue, *N. Engl. J. Med.* 381 (2019) 2091–2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903986>.