

Elke A. Nekolla

**EPIDEMIOLOGIE DES
STRAHLENINDUZIERTEN
MAMMAKARZINOMS**

Aus dem Strahlenbiologischen Institut
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. A. M. Kellerer

EPIDEMIOLOGIE DES STRAHLENINDUZIERTEN
MAMMAKARZINOMS

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elke Anna Nekolla
München 2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. M. Kellerer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Dühmke
Prof. Dr. M. Keßler

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2004

Für Emma & Alexander

Die meisten und schlimmsten Übel, die der Mensch dem Menschen zugefügt hat, entsprangen dem felsenfesten Glauben an die Richtigkeit falscher Überzeugungen.

B. Russell

Überzeugungen sind gefährlichere Feinde der Wahrheit als Lügen.

F. Nietzsche

1. EINLEITUNG	3
1.A EINFÜHRUNG IN DIE EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS	5
1.B ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	16
2. MATERIAL UND METHODEN	19
2.A AUFBAU DER ARBEIT	21
2.B ABSCHÄTZUNG STRAHLENBEDINGT ERHÖHTER KREBSRATEN	23
2.C METHODIK DER VISUALISIERUNG.....	25
2.D VERWENDETE SOFTWARE	27
3. ERGEBNISSE MIT DISKUSSION.....	29
3.A DIE JAPANISCHE <i>LIFE SPAN STUDY</i> -KOHORTE DER ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN VON HIROSCHEMA UND NAGASAKI.....	29
3.B DIE MASSACHUSETTS-TBC-STUDIE	77
3.C DIE KANADISCHE TBC-STUDIE ZUR BRUSTKREBSMORTALITÄT	83
3.D DIE AMERIKANISCHE POSTPARTUM-MASTITIS-STUDIE	89
3.E SCHWEDISCHE STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINER GUTARTIGEN BRUSTERKRANKUNG	95
3.F STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINER "THYMUSHYPERPLASIE" WÄHREND DER KINDHEIT	105
3.G SCHWEDISCHE STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINES HÄMANGIOMS WÄHREND DER KINDHEIT	109
3.H STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINES ZERVIXKARZINOMS.....	117
3.I STUDIEN, DIE WEITERE ERKENNTNISSE ZUM ERHÖHTEN RISIKO EINER BRUSTKREBSERKRANKUNG NACH BESTRAHLUNG BEITRAGEN	123
1. Die Israelische Tinea-Capitis-Studie – Brustkrebsinzidenz nach Röntgentherapie im Kindesalter	125
2. Amerikanische Skoliose-Studie – Brustkrebs nach mehrfachen Röntgenuntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen	126
3. Amerikanische Studien zur Brustkrebsinzidenz bei Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom	127
4. Chinesische Studie der Krebsinzidenz bei Radiologen und technischem Personal im Bereich der Röntgendiagnostik.....	129
5. Amerikanische Studien zu Brustkrebs bei radiologisch-technischem Personal...	130
3.J RISIKOANALYSE KOMBINIERTER STUDIENKOHORTEN	135
3.K BRUSTKREBS-FRÜHERKENNUNG DURCH REGELMÄßIGE MAMMOGRAPHIE-UNTERSUCHUNGEN (MAMMOGRAPHIE- <i>SCREENING</i>)	155

4. ZUSAMMENFASSUNG.....	191
5. LITERATUR.....	193
APPENDIX I: GRUNDLAGEN UND METHODEN	A 1
APPENDIX II: BESCHREIBUNG DER <i>LSS</i> -DATEN.....	A 25
APPENDIX III: KRITISCHE STELLUNGNAHME ZU " <i>PREVENTING BREAST CANCER: THE STORY OF A MAJOR, PROVEN, PREVENTABLE CAUSE OF THIS DISEASE</i> " VON JOHN W. GOFMAN.....	A 27
KLEINES GLOSSAR STRAHLENBIOLOGISCHER GRÖßEN UND BEGRIFFE	A 57
DANKSAGUNG	
CURRICULUM VITAE	

1) EINLEITUNG

1.A EINFÜHRUNG IN DIE EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS	5
1. Brustkrebsinzidenz in Deutschland	6
2. Brustkrebsmortalität und Brustkrebsinzidenz – Relation und zeitliche Entwicklung der Raten	7
3. Die wichtigsten Risikofaktoren bei Brustkrebs	9
3.1 Genetische Prädisposition	10
4. Brustkrebsraten im internationalen Vergleich	11
5. Zur Strahleninduzierbarkeit des Mammakarzinoms	13
1.B ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	16

1) EINLEITUNG

1.A EINFÜHRUNG IN DIE EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS

In den westlichen Industrieländern ist Brustkrebs die häufigste bösartige (maligne) Erkrankung der Frau. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes erkrankten im Jahre 1998 etwa 46 000 Frauen (109 pro 100 000) in Deutschland neu an einem Mammakarzinom. Im gleichen Jahr starben in Deutschland rund 18 000 Frauen (43 pro 100 000) an ihrer Brustkrebserkrankung. Dies sind 4% aller Todesfälle bei Frauen und 17% der Todesfälle, bei denen eine bösartige Erkrankung Todesursache war [St01]. Somit steht Brustkrebs an erster Stelle in der Liste tödlicher maligner Erkrankungen der Frau und an dritter Stelle – nach Lungen- und Dickdarmkrebs – bei den tödlichen Krebserkrankungen beider Geschlechter.

Als noch gravierender erweist sich die Situation, wenn Brustkrebs als Todesursache in Abhängigkeit vom Alter betrachtet wird. In der weiblichen Bevölkerung der alten Bundesländer ist Brustkrebs zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr mit 17% die häufigste Todesursache (vergleiche Abb.1).

Todesursachen • Deutschland (alte Bundesländer) 1996

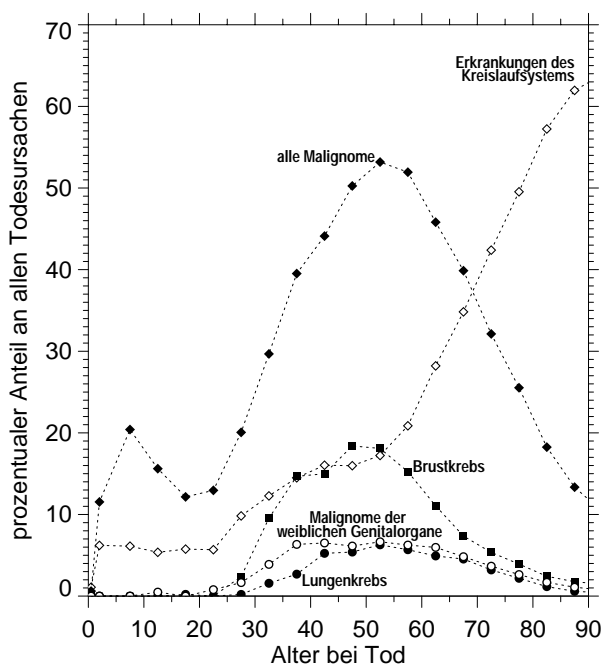


Abb.1: Prozentualer Anteil ausgewählter Todesursachen an allen Todesursachen für die weibliche Bevölkerung Deutschlands (altes Bundesgebiet 1996), in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter¹. Malignome der weiblichen Genitalorgane = Uteruskarzinome (unspezifisch, Zervix und Korpus) und Ovarialkarzinome.

¹ Daten des Statistischen Bundesamtes Deutschland; der Zugriff auf die statistische Datenbank ist über <http://www.statistik-bund.de> möglich

1. Brustkrebsinzidenz in Deutschland

Die genannten Zahlen verdeutlichen, welche Bedeutung dem Kampf gegen den Brustkrebs in unserer Gesellschaft zukommt. Leider existiert für Deutschland im Unterschied zu anderen europäischen Ländern, wie beispielsweise Schweden oder Dänemark, noch immer kein flächendeckendes Krebsregister, so dass exakt überprüfbare Zahlen zur hiesigen Brustkrebsinzidenz (Morbidität) nicht vorliegen. Die Gründe hierfür liegen im Bereich des allgemeinen gesellschaftlichen, politischen und historischen Diskurses in Deutschland, in dessen Folge allen Fragen des Datenschutzes und der zentralen Datensammlung in unserem Land mit großer Zurückhaltung begegnet wird. Auch wenn dies in mancherlei Hinsicht durchaus gerechtfertigt ist, bleibt auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit anzumerken, welche Folgen dies für die Gewinnung wissenschaftlich tragfähiger Ergebnisse hat.

Da Krebs ein polikausales Krankheitsgeschehen ist, wird die Erforschung seiner Ursachen immer auch auf statistische Instrumente zurückgreifen müssen. Brustkrebs ist vermutlich das Ergebnis eines Zusammenwirkens verschiedenster Faktoren wie Alter, genetische Veranlagung, allgemeine Lebensgewohnheiten, Umwelteinflüsse sowie auch etwaige Strahlenexposition. In einem solchen Problemfeld können seriöse wissenschaftliche Aussagen vorläufig nur aus Aussagen über Wahrscheinlichkeiten bestehen, die mithilfe einer genauen statistischen Überprüfung und Auswertung einer möglichst umfassenden Datenmenge gewonnen und verifiziert werden. Sowohl die Verlässlichkeit als auch der Umfang der statistischen Ausgangsdaten besitzen also eine außerordentliche Bedeutung für jedes Erklärungsmodell in der Brustkrebsforschung. Aus Sicht des Wissenschaftlers wäre es deshalb wünschenswert, dass auch diese Aspekte verstärkt Eingang in den oben erwähnten, gesellschaftlichen Diskurs fänden. Da ein bundesweites Krebsregister jedoch bislang nicht vorliegt, muss man sich für Deutschland weitgehend mit Schätzungen bzw. Hochrechnungen begnügen.

Für einige Regionen Deutschlands liegen lokale Krebsregister vor, z.B. für das Saarland und einige Großstädte wie München oder Hamburg. Zudem stehen für den Zeitraum bis 1989 die Daten des DDR-Krebsregisters zur Verfügung. In Abb.2 sind mithilfe der Daten regionaler Krebsregister drei Beispiele einer altersspezifischen Brustkrebsrate für Deutschland gegeben: es handelt sich hierbei um die Raten des Saarländischen Krebsregisters der Zeiträume 1983 bis 1987 [Mu92] und 1988 bis 1992 [Pa97] und um die zusammengefasste Rate des DDR-Krebsregisters der Jahre 1983 bis 1987 und 1988 bis 1989 [Mu92, Pa97].

Die Raten für Brustkrebsinzidenz in den alten Bundesländern sind höher als die Raten in den neuen Bundesländern. Für das Saarland beträgt die "rohe" Inzidenz, also die Anzahl aller Brustkrebsfälle geteilt durch die Anzahl aller weiblichen Personen (jeden Alters), 96 pro 100 000 für den Zeitraum 1983 bis 1987 und 110 pro 100 000 für den Zeitraum 1988 bis 1992. Für die DDR (1983 bis 1989) belief sich die rohe Inzidenz dagegen auf 74 pro 100 000. Werden die in Abb.2 gegebenen altersspezifischen Brustkrebsraten verwendet, um für eine Frau die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, so beträgt diese unter Berücksichtigung konkurrierender (lebenszeitverkürzender) Risiken 7.5% bzw. 8.6% für Westdeutschland und 5.9% für Ostdeutschland. Auch nach Hölzel et al. [Hö96] liegt die Brustkrebserkrankungsrate bei etwa 8%, was bedeutet, dass jede 13. Frau in Deutschland irgendwann in ihrem Leben an einem Mammakarzinom erkrankt.

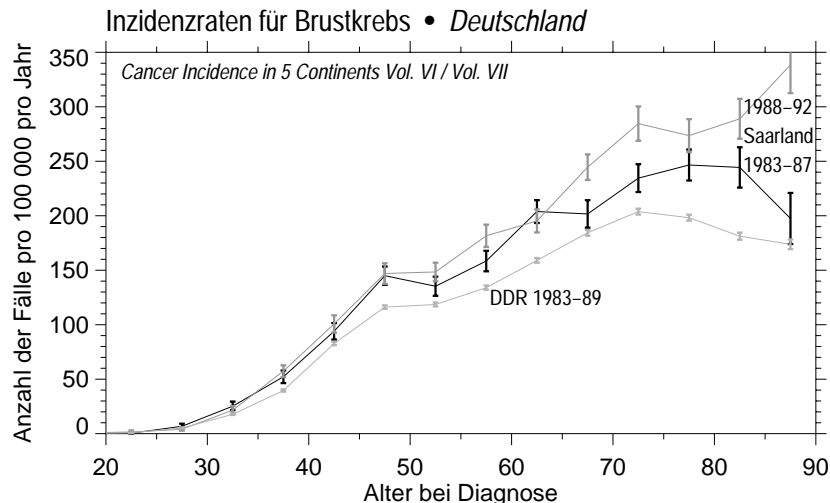


Abb.2: Anzahl der Brustkrebsfälle pro 100 000 Frauen pro Jahr für das Saarland 1988-1992 (obere graue Kurve), 1983 bis 1987 (mittlere schwarze Kurve) und für die DDR 1983 bis 1989 (untere graue Kurve) mit zugehörigen Standardfehlern in Abhängigkeit von Alter bei Diagnose. Nach *Cancer Incidence in 5 Continents, Vol. VI* [Mu92] und *Vol. VII* [Pa97].

2. Brustkrebsmortalität und Brustkrebsinzidenz – Relation und zeitliche Entwicklung der Raten

In den letzten Jahren ist für Brustkrebsmortalität ein Trend abnehmender Raten zumindest in den westlichen Ländern zu verzeichnen. Dagegen sind die *Inzidenzraten* für Mammakarzinome zumeist ansteigend. In einigen Ländern ist jedoch während der letzten 10 bis 20 Jahre eine Stabilisierung bzw. eine langsamere Zunahme der Inzidenzraten festzustellen.

Einer der wesentlichsten Risikofaktoren für Brustkrebs ist das Alter: mit zunehmendem Alter wächst auch die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken. Die Zunahme der Brustkrebsinzidenz ist daher teilweise auch auf den wachsenden Anteil älterer Menschen an der westlichen Bevölkerung zurückzuführen.

Jedoch ist auch nach einer Altersstandardisierung der Inzidenzraten, die dem Einfluss einer solchen Bevölkerungsentwicklung Rechnung trägt, noch immer eine Zunahme der Brustkrebsinzidenz zu verzeichnen. Für die altersstandardisierten Brustkrebsraten nach den Daten des Saarländischen Krebsregisters ist für die Jahre 1970 bis 1997 ein stetiger Anstieg erkennbar (siehe Abb.3). Die altersstandardisierten Mortalitätsraten für Deutschland nehmen – sowohl für die alten als auch für die neuen Bundesländer – ebenfalls bis 1990 zu, in den Jahren danach hingegen – für Gesamtdeutschland – geringfügig wieder ab.

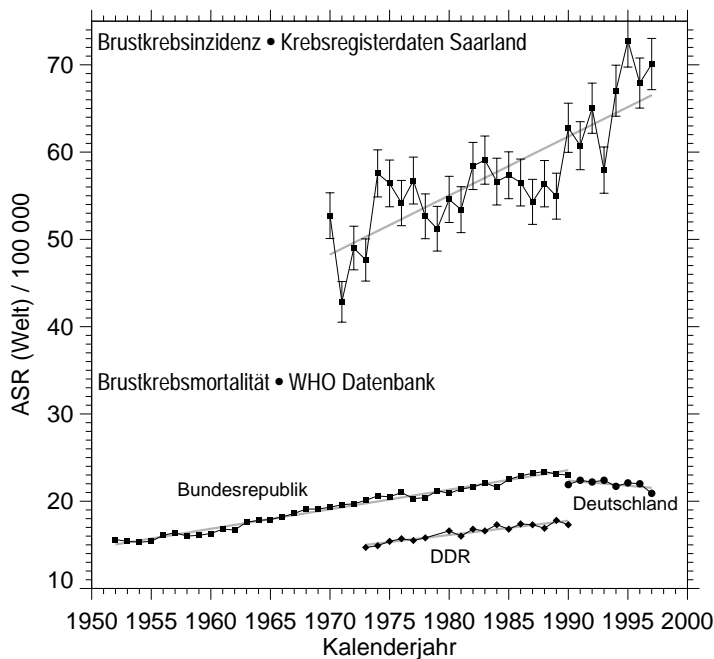


Abb.3:

Altersstandardisierte Raten (ASR) – Fallzahl pro 100 000 Frauen – für Brustkrebsinzidenz (oben, mit Standardfehlern, nach Krebsregisterdaten des Saarlandes 1970 bis 1997) und für Brustkrebsmortalität (unten, nach WHO Datenbank², Bundesrepublik 1952 bis 1990, DDR 1973 bis 1989 und Gesamtdeutschland 1990 bis 1997) und zugehörige Regressionsgeraden. Die für die Alterstandardisierung zugrunde gelegte Standardpopulation ist die WHO-Weltbevölkerung; eine Standardisierung ist nötig, da sich die Altersstruktur der deutschen Bevölkerung im Laufe der Jahre verändert hat, wobei der Anteil älterer Menschen immer mehr zugenommen hat; eine Altersstandardisierung trägt dem Einfluss unterschiedlicher Altersverteilungen Rechnung.

Die Zunahme der Brustkrebsinzidenz, gerade in der Gruppe mittleren Alters (also insbesondere bei Frauen kurz vor oder kurz nach der Menopause), ist zum Teil wohl eine Folge des in einigen westlichen Ländern großflächig durchgeführten Brustkrebs-*Screenings*, d.h. regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen im Rahmen von Früherkennungsprogrammen [Ga94, Wh90]. Es ist davon auszugehen, dass diese verstärkte Anwendung von Mammographien bei asymptotischen Frauen auch für die oben erwähnte Abnahme bzw. Stabilisierung der Mortalitätsraten bei Brustkrebs mitverantwortlich ist. Da organisierte Reihenuntersuchungen mittels Mammographien in vielen Fällen zu einer frühzeitigen Entdeckung eines Mammakarzinoms führen³, verbessern sich dementsprechend die jeweiligen Heilungschancen bzw. erhöhen sich die Überlebenschancen [Sm97] (zur *Screening*-Problematik vergleiche Kapitel 3.K: MAMMOGRAPHIE-SCREENING).

Andererseits ist jedoch zu berücksichtigen, dass die längerfristigen Überlebenschancen der Patientinnen zweifellos auch durch die Weiterentwicklung der Brustkrebstherapien, insbesondere durch die Durchführung postoperativer, systemischer Zusatztherapien, verbessert werden konnten. Die unterschiedlichen Faktoren, die den Erfolg einer Therapie beeinflussen, lassen sich nur schwer differenzieren. Allerdings sind die größten Fortschritte bei der Therapie insbesondere bei frühen Brustkrebsstadien erzielt worden, so dass dem Effekt der Früherkennung durchaus ein hohes Gewicht beizumessen ist.

² Daten über Internet verfügbar: <http://www-depdb.iarc.fr/who/menu.htm> (WHO Statistical Information System – WHOSIS – Evidence and Information for Health Policy)

³ Tatsächlich ist beispielsweise in den USA, wo sich in den letzten zwei Jahrzehnten der Anteil der Frauen, die sich regelmäßigen Mammographie-Untersuchungen unterzogen haben, mehr als verdreifacht hat [Ga94], die Zunahme der Brustkrebsinzidenz hauptsächlich durch einen Anstieg der Raten kleiner Mammakarzinome (<2 cm Durchmesser), Karzinoma *in situ* und lokoregionaler Erkrankungen bestimmt [Mi93].

In manchen Ländern hat durch gegenläufige Trends der Inzidenz- bzw. Mortalitätsraten das Verhältnis der Mortalitäts- zu den Inzidenzraten über die Jahre hinweg abgenommen. Am Beispiel der schwedischen Raten ist in der nachfolgenden Abbildung die Entwicklung der Brustkrebsmortalität, der Brustkrebsinzidenz und des Verhältnisses Mortalität zu Inzidenz dargestellt.

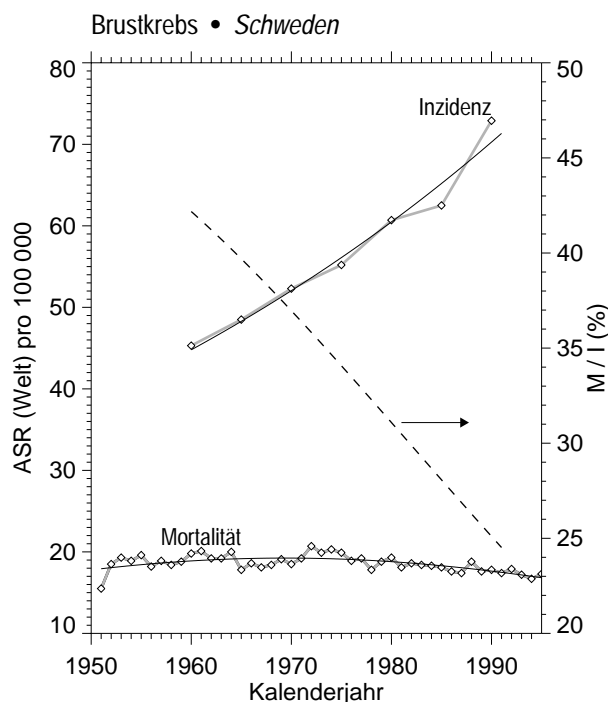


Abb.4: Zeitlicher Trend der altersstandardisierten Raten (ASR) für Brustkrebs-Inzidenz (I) und -Mortalität (M) für Schweden. Die Rauten entsprechen den tatsächlichen Beobachtungen, die glatten Kurven sind Ergebnis einer nicht-linearen Regression. Die gestrichelte Linie repräsentiert das Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz (M/I; rechte Abszisse), ermittelt aus den Regressionskurven.

3. Die wichtigsten Risikofaktoren für Brustkrebs

Wie bereits erwähnt, zählt das Alter zu den relevantesten "Risikofaktoren" für Brustkrebs. Die altersspezifischen Brustkrebsraten westlicher Länder⁴ nehmen bis etwa zum 50. Lebensjahr, also bis zum durchschnittlichen Alter bei Menopause, steil zu. Danach flachen die Raten zu meist ab. Beispielsweise nehmen die Brustkrebsraten für das Saarland nach dem 50. Lebensjahr nur noch um etwa 20% pro Altersdekade zu, nachdem sie sich zwischen 40 und 50 mehr als verdoppelt und zwischen 30 und 40 mehr als vervierfacht haben (siehe Abb.2). In asiatischen Ländern wie Japan und China bleiben die Brustkrebsraten nach dem 50. Lebensjahr sogar nahezu konstant (vergleiche auch Abb.5).

Andere nachgewiesenen Faktoren, die das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen, sind insbesondere reproduktive Faktoren oder andere Faktoren, die eng mit dem Hormonstatus der Frau verknüpft sind, wie beispielsweise eine frühe Menarche oder eine späte Menopause (also lange natürliche Östrogenexposition). Andererseits haben Frauen, an denen vor Einsetzen der

⁴ hier und im Folgenden werden unter "westliche Länder" die europäischen Länder, die Vereinigten Staaten von Amerika, Kanada, Australien und Neuseeland zusammengefasst.

Menopause eine Total-Ovarektomie vorgenommen wurde, ein um 20% geringeres Brustkrebsrisiko im Vergleich zu Frauen mit natürlicher Menopause [Pa97b].

Weitere Risikofaktoren sind außerdem eine positive Familienanamnese und vorbestehende gutartige Brusterkrankungen sowie Brustkrebs in der kontralateralen Brust. Tabelle 1 gibt eine Übersicht anerkannter Risikofaktoren mit den zugehörigen geschätzten Werten des relativen Risikos.

Tab.1: Risikofaktoren für das Mammakarzinom [Na91]

Risikofaktor	relatives Risiko
<i>Familienanamnese</i>	
(Mutter / Schwester)	
1 Fall	2.6 - 2.8
≥ 2 Fälle	4.2 - 6.8
<i>Alter bei Menarche</i>	
≥ 14 Jahre	1.0
12 - 13 Jahre	1.1
< 12 Jahre	1.2
<i>Alter bei Geburt des ersten Kindes</i>	
< 20 Jahre	1.0
20 - 24 Jahre	1.2
25 - 29 Jahre	1.5
≥ 30 Jahre	1.9
<i>Nullipara</i>	
	1.5
<i>Alter bei Menopause</i>	
< 45 Jahre	1.0
45 - 49 Jahre	1.3
50 - 54 Jahre	1.5
≥ 55 Jahre	2.0
<i>Benigne Brustveränderungen</i>	
1 Biopsie	1.3 - 1.7
≥ 2 Biopsien	1.6 - 2.9
Atypien oder Proliferation in der Histologie	2.2 - 5.0

Andere mögliche Risikofaktoren wie bewegungsarme Lebensweise, zu fettreiche Ernährung, Übergewicht oder Alkoholkonsum werden kontrovers diskutiert. Dabei scheint jeder dieser mit dem individuellen Lebensstil verknüpften Faktoren das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, moderat zu erhöhen. Allerdings handelt es sich hierbei um zur Zeit nicht tatsächlich nachgewiesene ("statistisch signifikante") Risikofaktoren.

3.1 Genetische Prädisposition

Von mindestens fünf verschiedenen Genen weiß man, dass deren Defekte für die Entwicklung eines malignen Brusttumors prädisponieren können. Etwa 5% aller Mammakarzinome sind auf diese genetische Disposition zurückzuführen. Häufigster Faktor sind die Mutationen des

BRCA⁵1-Gens (auf Chromosom 17) [Mi94] und des BRCA2-Gens (auf Chromosom 13) [Wo95]. Derartige BRCA1/2-Mutationen lassen sich erst seit relativ kurzer Zeit nachweisen. Die Gene BRCA1 und BRCA2 spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellwachstums und wirken normalerweise hemmend auf die Zellproliferation; sie sind sogenannte Tumorsuppressorgene. Beide genannten Gene besitzen "hohe Penetranz", d.h. bei Defekten an ihnen ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit sehr hoch. Dagegen haben beispielsweise das ATM⁶-Gen oder das HRAS1-Gen niedrige Penetranz, d.h. ihre Defekte haben eine nur geringfügig erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit zur Folge.

Da Brustkrebs eine multifaktoriell bedingte Erkrankung ist, d.h. auf dem komplexen Zusammenwirken von Allelen zahlreicher Gene und vielfältiger äußerer, durch Lebensstil und Umwelt geprägter Einflüsse beruht, erkranken genetisch prädisponierte Frauen nicht zwangsläufig an Brustkrebs. Jedoch besteht für Frauen mit Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2 eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit von mehr als 50%, im Laufe ihres Lebens Brustkrebs zu bekommen [Ro99].

Schätzungen zufolge sind etwa 4 bis 5% aller neu diagnostizierten Brustkrebsfälle auf BRCA1- bzw. BRCA2-Gendefekte zurückzuführen [Ro99]. Eine Genanalyse wird insbesondere Frauen mit einer positiven Familienanamnese empfohlen (Mammakarzinom bei zwei oder mehr Verwandten ersten Grades, dabei mindestens ein Fall vor dem 50. Lebensjahr). Im Vergleich zu den spontanen Formen des Mammakarzinoms tritt Brustkrebs bei Frauen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Gendefekt häufig deutlich früher auf (durchschnittliches Alter bei Diagnose 43 bzw. 47 Jahre im Gegensatz zu 63 Jahren bei spontanem Brustkrebs). Zudem ist das hereditäre Mammakarzinom durch ein hohes Zweitkarzinomrisiko charakterisiert. Die Überlebensrate genetisch prädisponierter Brustkrebspatientinnen und der klinische Verlauf ihrer Erkrankung unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich von denen bei spontanem Brustkrebs [Ve98, Ve99].

4. Brustkrebsraten im internationalen Vergleich

Die Schwankungen der Brustkrebsinzidenz im internationalen Vergleich sind beträchtlich. "Nationalität" könnte somit als weiterer Risikofaktor bezeichnet werden, insofern, als mit gewissen Ländern ein erhöhtes Brustkrebsrisiko assoziiert wird. Abbildung 5 zeigt den Verlauf altersspezifischer Brustkrebsraten unterschiedlicher Länder oder Regionen. In der anschließenden Abb.6 sind die zugehörigen altersstandardisierten Brustkrebsraten gegeben und zudem jeweils die entsprechende Wahrscheinlichkeit, in der jeweiligen Region bis zum 75. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken. Die Brustkrebsraten in den westlichen Ländern, insbesondere bei der weißen Bevölkerung der USA, sind am höchsten. Im Vergleich zu den USA sind die Brustkrebsraten in den asiatischen Ländern, Japan oder China, um etwa den Faktor 4 niedriger. Die Raten des Saarländischen Registers liegen "im Mittelfeld".

Derartige Variationen in der Brustkrebsinzidenz unterschiedlicher Populationen sind als Hinweis darauf zu werten, dass potentiell modifizierbare Faktoren wie Umwelt, Ernährungsgewohnheiten oder Lebensstil eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung eines Mammakarzinoms spielen.

⁵ BRCA: BReast CAncer gene

⁶ ATM: mutiert in Ataxia Teleangiectatica

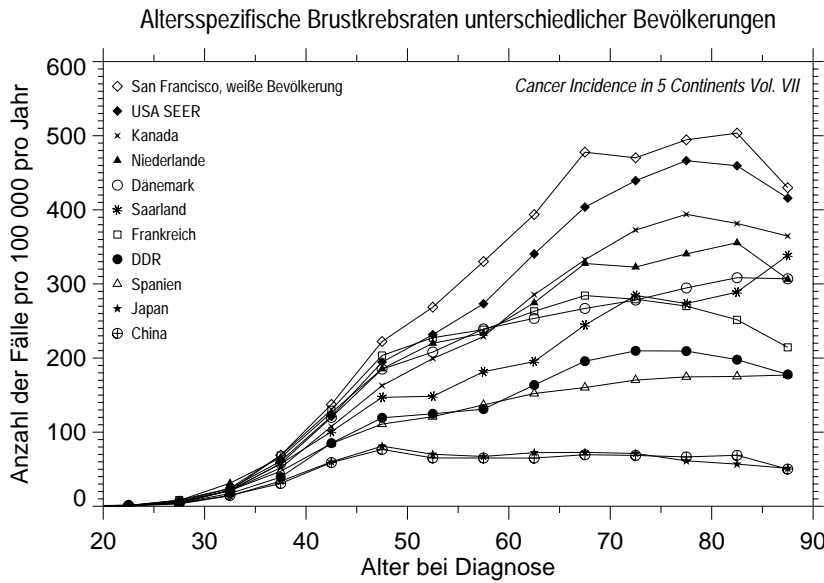


Abb.5: Altersspezifische Brustkrebsraten für verschiedene Länder bzw. Regionen für den Zeitraum 1988 bis 1992 (außer DDR: 1988/89). Daten aus *Cancer Incidence in 5 Continents, Vol. VII* [Pa97].

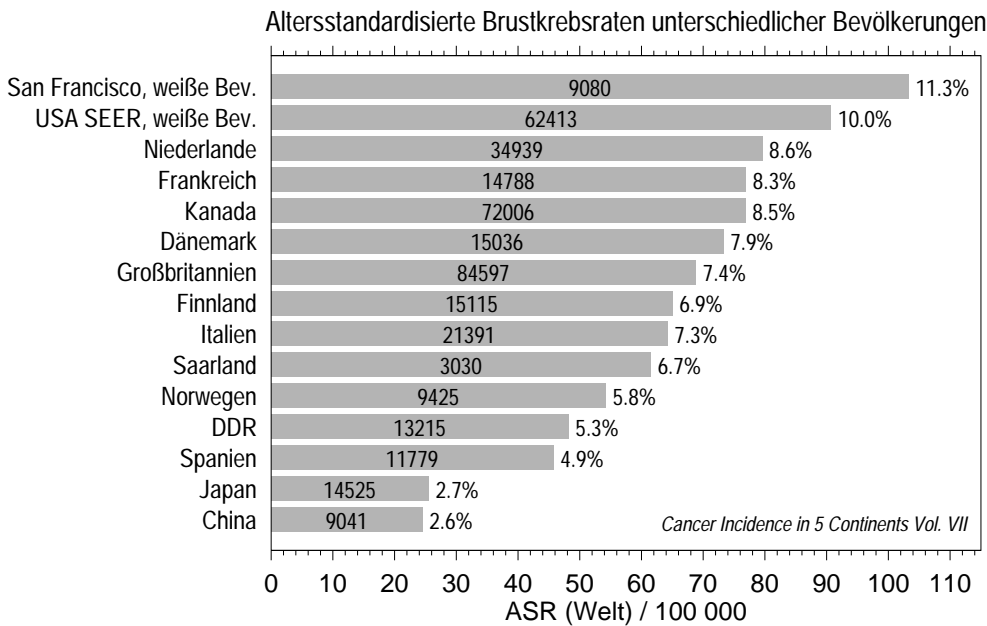


Abb.6: Graue Balken: Altersstandardisierte Brustkrebsraten (ASR) – Fallzahl pro 100 000 Frauen – für verschiedene Länder bzw. Regionen für den Zeitraum 1988 bis 1992 (außer DDR: 1988/89). In den grauen Balken sind jeweils die zugrunde liegenden absoluten Gesamtzahlen der Brustkrebsfälle gegeben. Die Prozentangaben neben den Balken stehen für die geschätzte Wahrscheinlichkeit, bis zum 75. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken. (Basisdaten aus *Cancer Incidence in 5 Continents, Vol. VII* [Pa97]; siehe Abb.3 zur Altersstandardisierung).

Diese grundlegende These wird auch durch Migrationsstudien gestützt. Beispielsweise nähern sich die Brustkrebsraten asiatischer Immigrantinnen in die USA im Laufe der Zeit denen des Einwanderungslandes an [Zi93]. Dabei liegen die ethnisch-spezifischen Brustkrebsraten weiblicher Einwanderer bereits deutlich über den Raten des Ursprungslandes. Die Raten der

nächsten Generation, also asiatischer Frauen, die im Westen geboren wurden, entsprechen sogar näherungsweise den Raten weißer US-Amerikanerinnen. Abbildung 7 zeigt den Vergleich der altersspezifischen Brustkrebsrate der weißen weiblichen Bevölkerung von Los Angeles mit der Brustkrebsrate von Japan, die um den Faktor 5 geringer ist, sowie mit den Brustkrebsraten der in Los Angeles und auf Hawaii lebenden japanischen weiblichen Bevölkerung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist die Rate der weißen Bevölkerung von Hawaii, die noch ein wenig oberhalb der Rate der weißen Bevölkerung von Los Angeles liegt, nicht eingezeichnet.

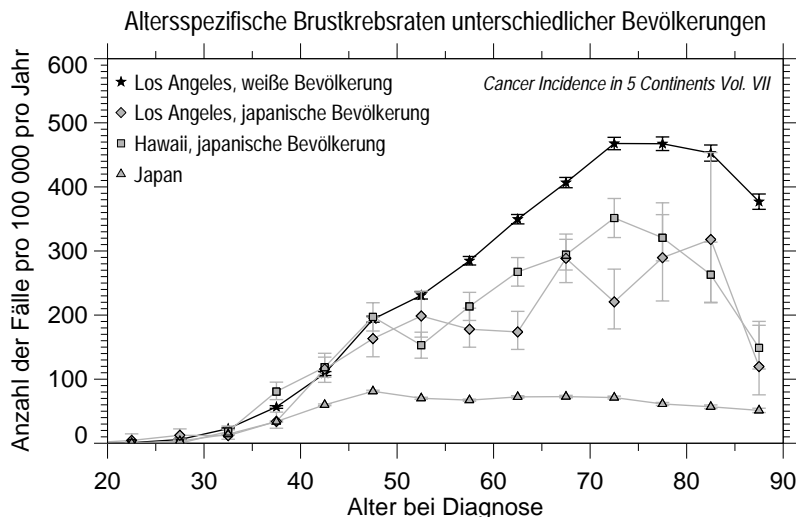


Abb.7: Altersspezifische Brustkrebsraten für die weiße weibliche Bevölkerung von Los Angeles, für Japan und für die japanische weibliche Bevölkerung von Los Angeles und auf Hawaii für den Zeitraum 1988 bis 1992 mit zugehörigen Standardfehlern. Daten aus *Cancer Incidence in 5 Continents, Vol. VII* [Pa97].

5. Zur Strahleninduzierbarkeit des Mammakarzinoms

Ein weiterer Risikofaktor für Brustkrebs ist ionisierende Strahlung. Tatsächlich ist die weibliche Brust eines der strahlenempfindlichsten Organe überhaupt. Zahlreiche Veröffentlichungen haben belegt, dass Frauen, die aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen strahlenexponiert wurden, sowie insbesondere auch die japanischen Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki einem erheblich erhöhten Brustkrebs-Risiko ausgesetzt sind.

Bereits im Jahre 1965 wurde in einer Veröffentlichung von Mackenzie [Ma65] der Verdacht geäußert, dass Brustkrebs zu den strahleninduzierbaren Erkrankungen zählt. Zwar wusste man auch davor bereits um die kanzerogene Wirkung ionisierender Strahlung – vermutet wurden z.B. Leukämien, Knochentumoren, Haut-, Lungen- und Schilddrüsenkrebs als mögliche Folge einer Strahlenexposition – jedoch wurde von Mackenzie erstmals auch das Mammakarzinom in diese Gruppe eingereiht. Mackenzie beschreibt in seiner Publikation den damals etwa 3 Jahre zurückliegenden Fall einer Frau mit schnellwachsendem Mammatumor, die gleichzeitig in der Umgebung der betroffenen Brust eine ausgeprägte Strahlendermatitis zeigte. Wie sich herausstellte, war dieser Patientin 15 Jahre zuvor wegen einer Lungentuberkulose beidseitig ein künstlicher Pneumothorax⁷ angelegt worden. Den Krankenhausakten zufolge waren bei ihr

⁷ Pneumothoraxtherapie: künstlich erzeugter Pneumothorax zur Ruhigstellung des von Tbc betroffenen Lungen-

während der beinahe vierjährigen Therapie mindestens 200 Röntgendurchleuchtungen durchgeführt worden.

Angeregt durch diesen Einzelfall wurden daraufhin die Akten von Mammakarzinom-Patientinnen gesichtet und auf Hinweise einer früheren Lungentuberkulose geprüft. In 50 Fällen konnten eine frühere Lungentuberkulose sowie genauere Angaben zu deren Therapie evaluiert werden. In 40 Fällen war dabei die Tbc mittels eines künstlichen Pneumothorax behandelt worden. Auffällig, wenn auch nicht signifikant, war die Korrelation zwischen Seite des Pneumothorax und Seite des Brustkrebses. Zudem wurden bei den 9 Fällen, in denen das Mammakarzinom in der dem Pneumothorax gegenüberliegenden Seite auftrat, 8 Tumoren entweder zentral oder in der inneren Hälfte der Mamma beobachtet. Insgesamt fanden sich 73% der betrachteten Brustkarzinome in den inneren Quadranten der Mamma. Diese Beobachtung ist bemerkenswert, da normalerweise in der überwiegenden Zahl der Fälle die äußeren Quadranten betroffen sind.

Auch die anschließende Abschätzung der Brustkrebsinzidenz bei Patientinnen eines Lungenanatoriums, die in den Jahren 1940 bis 1949 behandelt worden waren, bestätigte die These der Strahleninduzierbarkeit des Mammakarzinoms: während in der Gruppe der Tbc-Patientinnen ohne Pneumothoraxtherapie nur ein Mammakarzinom auftrat (0.2%), wurden in der etwa halb so großen Gruppe der Frauen, die über einen längeren Zeitraum eine Pneumothoraxbehandlung erfuhren und infolgedessen häufigen Durchleuchtungen ausgesetzt waren, 13 Fälle beobachtet (4.8%).

Im Jahre 1968 berichteten schließlich Wanebo et al. [Wa68] das erste Mal von einer auffällig erhöhten Brustkrebsrate bei den weiblichen Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Mackenzie-Veröffentlichung den Anstoß dazu gab, das Augenmerk auf einen möglichen Anstieg der Brustkrebsrate unter den Atombombenüberlebenden zu richten: eine solche Studie sei umso sinnvoller angesichts der Tatsache, dass Brustkrebs in Japan eine relativ seltene maligne Erkrankung darstelle, so dass eine Erhöhung der Erkrankungsraten hier eher bemerkbar sei als bei anderen, häufigeren Krebsarten.

In der Wanebo-Studie werden etwa 10 000 Frauen betrachtet, die im Zeitraum von 1958 bis 1966 mindestens einmal an den medizinischen Untersuchungen, die für die Atombombenüberlebenden angeboten wurden, teilgenommen hatten. In dieser Gruppe wurden 31 Mammakarzinome beobachtet (hiervon neun Fälle, die vor dem Jahre 1958 aufgetreten waren). Für 840 Frauen, davon vier Frauen mit Brustkrebs, existierte keine geschätzte T65D-Dosis⁸. In der verbleibenden Gruppe der Personen mit geschätzten T65D-Dosen war eine Beziehung zwischen Dosis und Brustkrebsrisiko erkennbar: Bei 13 der 27 Brustkrebsfälle, also etwa der Hälfte der Fälle, betrug die geschätzte Dosis mindestens 0.9 Gy. Dagegen machte der Anteil aller betrachteten Frauen mit einer Dosis von mindestens 0.9 Gy nur etwa 18% aus.

Auch bei der Betrachtung mehrerer Dosiskategorien deutete sich eine Dosis-Effekt-Beziehung an: Ein Vergleich der Anzahlen erwarteter Brustkrebsfälle zu den Anzahlen tatsächlich beobachteter Fälle zeigte auf, dass umso mehr "zusätzliche" Fälle erfasst waren, je höher die Dosisklasse war. Das Brustkrebsrisiko nach Bestrahlung ist allerdings nicht nur von der Höhe der

flügels; zur Kontrolle und Neubefüllung waren häufige Röntgendurchleuchtungen notwendig

⁸ Die Autoren nehmen Bezug auf die zum damaligen Zeitpunkt aktuelle Dosimetrie T65D (vergleiche auch Kapitel 3.A: ATOMBOMBENÜBERLEBENDE).

Strahlendosis abhängig. Ebenso ist das Alter bei Exposition eine wichtige Einflussgröße. In den höheren Dosiskategorien war das mittlere Alter bei Bestrahlung jeweils niedriger als in den unteren Dosisklassen. Da das Brustkrebsrisiko für Frauen, die in jungen Jahren bestrahlt worden sind, höher ist als für Frauen, die bei Exposition schon älter waren, dürften die erhöhten Brustkrebsraten in den höheren Dosiskategorien zum Teil auch auf das im Mittel niedrigere Expositionsalter zurückzuführen sein. Jedoch waren zu diesem frühen Zeitpunkt der Studie die absoluten Fallzahlen für differenziertere Analysen noch zu gering.

Inzwischen kann sich die Bewertung des Brustkrebsrisikos durch ionisierende Strahlung auf eine solide Basis strahlenepidemiologischer Studien stützen. Die Studie der Atombombenüberlebenden wurde erweitert, der Beobachtungszeitraum beläuft sich nunmehr auf beinahe ein halbes Jahrhundert. Andere große Studienkohorten wurden gebildet, wie die Gruppen ehemaliger Tuberkulosepatientinnen aus den USA oder Kanada, die im Rahmen einer Pneumothoraxtherapie zahlreichen Röntgendurchleuchtungen des Thorax ausgesetzt waren, oder die Gruppen, die aufgrund einer gutartigen Brusterkrankung, beispielsweise einer Mastitis, eine Röntgentherapie erhielten. Aufbau und Beschreibung der jeweiligen Studienkollektive, ihr Brustkrebsrisiko und gegebenenfalls die zugehörige Risikomodellierung wurden in zahlreichen Veröffentlichungen dokumentiert.

Auch wurden von verschiedenen Organisationen Beiträge geliefert, in denen zum einen die wichtigsten dieser Studienkohorten charakterisiert und die zugehörigen Risikoschätzungen vorgenommen und in denen zum anderen die Ergebnisse von Risikoanalysen *zusammengefasster* Datensätze der verschiedenen Kollektive präsentiert wurden.

So wird im BEIR⁹ V-Report [BE90] eine Übersicht über die vom BEIR V-Komitee für die zur Risikomodellierung herangezogenen strahlenepidemiologischen Studien gegeben. Die Übersicht erfolgt kurz und informativ in einem Annex mit einer Charakterisierung der jeweiligen Kohorte, Bemerkungen zu Dosimetrie und Herausstellung der Stärken und Schwächen der entsprechenden Studie. In einem weiteren Annex wird insbesondere auf die Modellierung des Brustkrebsrisikos eingegangen. Hier werden die wesentlichen Parameter der Kohorten nochmals zusammengefasst. Wie in einem späteren Kapitel der vorliegenden Dissertation näher erläutert (KAPITEL 3.J: KOMBINIERTE STUDIENKOHORTEN), verwendet das BEIR V-Komitee die Mortalitätsdaten zweier Kohorten mit *Follow-up*-Zeiten bis einschließlich 1985 bzw. 1980; dagegen werden in die Analyse der Brustkrebsinzidenz die Daten dreier Gruppen mit *Follow-up* bis einschließlich 1980 einbezogen.

Auch UNSCEAR¹⁰ gibt in regelmäßigen Abständen einen Überblick über diverse epidemiologische Studien zum Strahlenrisiko. Im aktuellsten UNSCEAR-Bericht von 2000 [UN00] werden in Kapitel III.H des Annex I auf gut drei Seiten die wesentlichen Studienkohorten beschrieben und die wichtigsten Aspekte kurz diskutiert. In Tabelle 2 des Annex I werden sämtliche große strahlenepidemiologischen Studien und die zugehörigen relevanten Parameter wie Größe der Kohorte, Beobachtungszeit und Expositionstyp aufgelistet und schließlich die Krebsarten angegeben, die für die jeweiligen Kollektive analysiert wurden; Organe, für die eine statistisch signifikante Erhöhung der Krebsrate beobachtet wurde, sind speziell gekenn-

⁹ BEIR: *Biological Effects of Ionizing Radiations*. Das BEIR-Komitee, ein Komitee der *National Academy of Sciences*, erarbeitet in regelmäßigen Abständen im Auftrag der US-Regierung Berichte über die gesundheitlichen Folgen ionisierender Strahlung. Der aktuellsten Berichte sind der BEIR V- [BE90] und der BEIR VI-Report (letzterer über die Effekte von Radon-Exposition)

¹⁰ UNSCEAR: *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*

zeichnet. Die anschließende Tabelle 3 liefert Informationen über Stärken und Schwächen der jeweiligen Studien. Die weiteren Tabellen enthalten Schätzungen des Strahlenrisikos für die einzelnen Krebsarten, in Tabelle 13 schließlich die relevanten Werte zu Brustkrebsinzidenz und -mortalität. Dabei handelt es sich mit Ausnahme der Angaben zu den Atombombenüberlebenden um gemittelte Risikowerte unabhängig von Alter oder Zeit. Lediglich für die Atombombenüberlebenden werden Risikoschätzungen für unterschiedliche Kategorien des Expositionsalters und der Zeit seit Bestrahlung angegeben. UNSCEAR bietet somit einen weitgehend vollständigen – wenn auch knappen – Überblick über die strahlenepidemiologischen Studien zum Brustkrebsrisiko und zum gegenwärtigen Stand der Forschung.

Als deutschsprachige Veröffentlichung, die – ausschließlich – das strahlenbedingte Brustkrebsrisiko zum Thema hat, ist ein ISH¹¹-Bericht des Bundesamtes für Strahlenschutz von 1991 zu nennen [IS90]. Auch hier werden die entsprechenden Studien und Kollektive aufgezählt und mittels Tabellen die wesentlichen Charakteristika wiedergegeben.

Die Autoren bilden drei Kategorien, um die von ihnen gesichtete Literatur (51 Teilstudien in 35 Publikationen) zu einer allgemeinen Risikoabschätzung zusammenzuführen. Dabei ordnen sie der ersten Kategorie alle Publikationen zu, die hinreichend Daten und Kenngrößen enthalten, um für eine Sekundäranalyse geeignet zu sein. Der zweiten Kategorie werden diejenigen Veröffentlichungen zugeschrieben, die weniger quantitative als qualitative Aussagen zum strahleninduzierten Brustkrebsrisiko zulassen; in die dritte Kategorie schließlich werden solche Publikationen eingeordnet, mittels derer sich keinerlei quantitative Risikoaussagen treffen lassen, da es sich um eher allgemein gehaltenen Abhandlungen zum Thema Strahlenepidemiologie des Mammakarzinoms handelt. Fünf der betrachteten Teilstudien erreichen Kategorie 1, der größte Teil, 70%, wird in Kategorie 2 eingeordnet. Dabei handelt es sich jedoch bei den aktuellsten Publikationen um Veröffentlichungen aus dem Jahre 1989 [Hr89, Mo89].

1.B ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Seit Veröffentlichung des BEIR V-Berichtes [BE90] und des ISH-Berichtes [IS90] sind sowohl aktuellere Daten als auch neuere Analysen der betreffenden Studien verfügbar. Der UNSCEAR-Report von 2000 [UN00] enthält zwar umfassendere und insbesondere aktuellere Informationen zu den einzelnen Brustkrebsstudien, jedoch handelt es sich – wie auch beim BEIR-Report – um eine Synopsis zahlreicher Themen zu Strahlenbiologie und Strahlenepidemiologie, in der strahleninduzierter Brustkrebs nur eine von vielen Fragestellungen ist. Somit stehen die Resultate für Brustkrebs einerseits nicht immer separat, andererseits sind sie entsprechend komprimiert dargestellt.

Gerade Brustkrebs zählt zu denjenigen Erkrankungen, für die zahlreiche epidemiologische Untersuchungen zum Strahlenrisiko vorliegen. Die untersuchten Kollektive unterscheiden sich nicht nur bezüglich Strahlenart (insbesondere γ -Strahlung und weiche und harte Röntgenstrahlung), sondern auch bezüglich Strahlungsmodalität (akut, fraktioniert bzw. protrahiert; Ganz- bzw. Teilkörperbestrahlung; hohe bzw. niedrige Dosisleistung; relativ geringe bzw. hohe Dosen). Zudem weichen die Studienkohorten bezüglich ihrer *Normalraten* für Brustkrebs zum Teil stark voneinander ab. Darüber hinaus unterscheiden sich die Kollektive auch bezüglich der Beobachtungszeiten und besonders bezüglich des Alters bei Exposition, d.h. zum Teil wurden die Frauen schon im Kindesalter oder als Jugendliche bestrahlt und teilweise im mitt-

¹¹ ISH: Institut für Strahlenhygiene vom Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Neuherberg. Das BfS ist eine Behörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU).

leren oder höheren Alter. Die verschiedenen Kohorten zur epidemiologischen Untersuchung des Brustkrebsrisikos nach Strahlenexposition beinhalten also einerseits eine Fülle von Daten und Informationen. Andererseits wirken so viele mögliche Einflussfaktoren, dass eine einfache Zusammenfassung im Sinne einer Metaanalyse ausscheidet.

Bezüglich der Frage nach dem Ausmaß des Brustkrebsrisikos nach Strahlenexposition ergaben sich gerade in jüngerer Zeit wichtige Fragestellungen und heftige Kontroversen. Eines der entscheidendsten aktuellen Themen in diesem Zusammenhang ist die Nutzen-Risiko-Analyse des Mammakarzinom-*Screenings* mittels Mammographie, die Frage also, ob die etablierte Methode, Frauen zum Zweck der Brustkrebsfrüherfassung systematisch auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms zu untersuchen, *per se* ein unter Umständen inakzeptables Risiko birgt, selbst Mammakarzinome zu verursachen.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren daher:

1. *Die Sammlung und detaillierte Bewertung der aktuellsten Veröffentlichungen zu langfristig beobachteten Kohorten strahlenexponierter Frauen, die Zahlen zum Auftreten von Mammakarzinomen beinhalten.*

Dieser Teil der Arbeit ist als umfassende Synopsis zur Epidemiologie des strahleninduzierten Brustkrebses anzusehen.

2. *Die Überprüfung und Verfeinerung der Rechenmodelle zur Risikomodellierung des strahleninduzierten Mammakarzinoms.*

In diesem in die Synopsis integrierten Teil der Arbeit wird mit dem öffentlich zugänglichen Zahlenmaterial der *Life Span Study (LSS)*-Kohorte der japanischen Atombombenüberlebenden der Versuch unternommen, die Anpassung der Rechenmodelle an die Daten zu verbessern. Alternative Modelle der Risikomodellierung werden entwickelt und gerechnet und liefern eine eigene Risikoanalyse zur Brustkrebsinzidenz und -mortalität in der *LSS*-Kohorte. Dabei werden neben den "Standardmodellen" (beispielsweise den "klassischen" so genannten *Age-at-exposure*- und *Age-attained*-Modellen) für die strahleninduzierten relativen Brustkrebsraten auch komplexere Risikomodelle (beispielsweise mit Alters- und Zeitabhängigkeit) betrachtet.

3. *Die Anwendung des zusammengefassten und erweiterten Kenntnisstandes zur Epidemiologie des strahleninduzierten Brustkrebses auf die Frage der Induktion von Mammakarzinomen durch das Mammographie-Screening.*

In diesem Teil der Arbeit wird zunächst ein umfassender Überblick über die Publikationen zum Mammographie-*Screening* geboten, bevor eigene Risikoberechnungen und Nutzen-Risiko-Analysen vorgenommen werden.

Da das Brustkrebsrisiko nicht nur von der Dosis, sondern im Allgemeinen auch von Bestrahlungsalter oder vom erreichten Lebensalter abhängt oder noch komplexere Beziehungen – beispielsweise zusätzlich eine Abhängigkeit von Zeit seit Exposition – bestehen, wird in der vorliegenden Arbeit eine einheitliche Art der graphischen Risikovisualisierung verwendet, die die Möglichkeit bietet, Risikovergleiche auch dann gleichartig anzustellen, wenn die Risikomodellierungen bei verschiedenen Studienkohorten zu sehr unterschiedlichen Abhängigkeiten geführt haben (siehe Abschnitt 2.C METHODIK DER VISUALISIERUNG).

2) MATERIAL UND METHODEN

2.A AUFBAU DER ARBEIT.....	21
2.B ABSCHÄTZUNG STRAHLENBEDINGT ERHÖHTER KREBSRATEN	23
2.C METHODIK DER VISUALISIERUNG	25
2.D VERWENDETE SOFTWARE.....	27

2) MATERIAL UND METHODEN

2.A AUFBAU DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit gliedert sich methodisch in drei Teile: Zum einen wird im Sinne einer umfassenden Synopsis die verfügbare Literatur zur Strahlenepidemiologie des Mammakarzinoms dargestellt. Dabei wird auf die einzelnen Kohorten von strahlenexponierten Frauen jeweils im Detail eingegangen und zu jeder Datenserie der aktuellste Stand der Datenerhebung sowie die Aussagekraft ebenso wie die Grenzen für Schlussfolgerungen aus den Daten diskutiert. Zum Zweiten wird das öffentlich zugängliche Zahlenmaterial der bei weitem wichtigsten Kohorte, der *Life Span Study* (LSS)-Kohorte der japanischen Atombombenüberlebenden, nicht nur in der üblichen Form präsentiert, sondern auch für den Versuch verwendet, die mathematische Risikomodellierung weiter zu verfeinern, um Vorhersagemodelle zur Epidemiologie des strahleninduzierten Brustkrebses noch besser mit "der Wirklichkeit", also den Beobachtungen im LSS-Kollektiv, in Übereinstimmung zu bringen. Die erarbeiteten Risikomodelle werden im Detail dargestellt. Ihre Eignung als Vorhersagemodell zur Epidemiologie des strahleninduzierten Brustkrebses wird jeweils mit bereits etablierten Modellen verglichen. Im dritten Teil der Arbeit werden schließlich die Schlussfolgerungen aus dem heute bekannten Zahlenmaterial zur Epidemiologie des strahleninduzierten Brustkrebses zusammengefasst und auf ein brisantes aktuelles Thema angewandt. Dabei handelt es sich um die umstrittene Frage des Risikos, durch regelmäßig durchgeführte Mammographie-Untersuchungen zur Brustkrebsfrüherkennung, Mammakarzinome zu induzieren. Hierzu wird eine detaillierte Nutzen-Risiko-Abschätzung vorgenommen, die insbesondere die aktuellsten Erkenntnisse zum Einfluss des Lebensalters auf das Brustkrebsrisiko nach Strahlenexposition aufgreift.

Wegen ihres Umfangs und wegen langer Beobachtungszeiten haben für die Beurteilung des Brustkrebsrisikos nach Strahlenexposition vor allem die

- ♦ *Life Span Study*-Kohorte der japanischen Atombombenüberlebenden (KAPITEL 3.A der vorliegenden Arbeit) 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 (KAPITEL 3.B UND 3.C),

besonderes Gewicht.

In KAPITEL 3.A wird die Studie der Atombombenüberlebenden besonders ausführlich behandelt. Im Gegensatz zu den Daten anderer Studienkollektive sind die Daten der LSS-Kohorte (sowohl zu Krebshäufigkeit als auch zu Krebsmortalität) frei zugänglich. Daher war für diese Studienkohorte eine detaillierte Risikoanalyse mit Erweiterung und Verfeinerung der Modelle zur Risikoabschätzung möglich. In KAPITEL 3.A wird somit am Beispiel der Daten der LSS-Kohorte eine differenzierte Risikomodellierung demonstriert und diskutiert. Spezifische Probleme wie der "Risikotransfer" zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten oder die "Risikoprojektion", also die Interpretation und Auswirkung bestimmter Risikomodelle bezüglich Extrapolationen in Zeiträume, die über die Beobachtungszeiten der Studienkohorte hinausgehen, werden ebenfalls in KAPITEL 3.A behandelt und erörtert. Es handelt sich hierbei um sehr zentrale Punkte, die insbesondere bei der Anwendung von Risikoschätzungen auf konkrete Fragestellungen (wie beispielsweise Abschätzung eines Nutzen-Risiko-

Koeffizienten infolge diagnostischer Röntgenexposition oder Abschätzung von Lebenszeiträumen) relevant sind.

Andere Kohorten von Frauen, die aus medizinischen (diagnostischen oder therapeutischen) Gründen strahlenexponiert wurden, tragen weitere Erkenntnisse zum Brustkrebsrisiko nach Bestrahlung bei. Sie unterscheiden sich von den oben genannten Studienkollektiven (*LSS*, *Tbc*-Patientinnen) vor allem insofern, dass sie sich meist auf Personen beziehen, die in einem bestimmten Alter (beispielsweise im Kleinkinderalter oder im gebärfähigen Alter) und häufig mit hohen Dosen bestrahlt wurden. In der vorliegenden Dissertation werden die folgenden Kollektive erörtert:

- ◆ Patientinnen mit einer postpartalen Mastitis, New York (KAPITEL 3.D),
- ◆ Patientinnen mit gutartigen Brustkrankungen, Schweden (KAPITEL 3.E),
- ◆ Studienkohorten bestehend aus im Kindes- oder juvenilen Alter strahlenexponierten Personen (KAPITEL 3.F, 3.G, 3.I-1, 3.I-2),
- ◆ Zervixkarzinom-Patientinnen (KAPITEL 3.H) und
- ◆ Morbus-Hodgkin-Patientinnen (KAPITEL 3.I-3).

Schließlich existieren auch Studien zum Brustkrebsrisiko beruflich exponierter Frauen (fraktionierte Bestrahlung mit zumeist niedriger Dosis/Dosisleistung):

- ◆ Radiologen und technisches Personal im Bereich der Radiologie aus China oder den USA (KAPITEL 3.I-4, 3.I-5).

In KAPITEL 3.J der vorliegenden Arbeit werden schließlich Analysen zusammengefasster Studienkollektive vorgestellt, dabei handelt es sich bei den betreffenden Studienpopulationen insbesondere um die in den KAPITELN 3.A bis 3.D besprochenen Kohorten. In KAPITEL 3.J wird wiederum die kritische Problematik des Risikotransfers von der japanischen Population der Atombombenüberlebenden (mit vergleichsweise niedrigen Brustkrebsnormalraten) auf westliche Bevölkerungen (mit höheren Brustkrebsnormalraten) aufgegriffen.

Das KAPITEL 3.K bildet einen weiteren Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation. Hier wird auf die Problematik "Mammographie-Screening" eingegangen. Gerade in Deutschland fanden in der Öffentlichkeit zum Thema Mammographie-Screening kontroverse und zum Teil durchaus unsachliche Diskussionen statt. Es ist jedoch unumstritten, dass die Erkennung von Brustkrebs in frühen Krankheitsstadien den Erfolg einer Therapie begünstigt. Diese Bewertung wurde durch große randomisierte Studien, in denen die Wirksamkeit eines Mammographie-Screenings untersucht wurde, zumindest für Frauen zwischen 50 und 70 Jahren bestätigt. Daher werden in KAPITEL 3.K zum einen die wesentlichen Studien zum Mammographie-Screening vorgestellt. Zum anderen werden Pro und Kontra von Brustkrebs-Screening-Programmen diskutiert.

Gegen die Einführung von Mammographie-Reihenuntersuchungen wird häufig auch der Einwand erhoben, dass das durch die Untersuchungen hervorgerufene Strahlenrisiko zu hoch sei. Daher wird im letzten Abschnitt des KAPITELS 3.K speziell der Frage nachgegangen, ob das Für und Wider eines Mammographie-Screenings im Wesentlichen durch das Strahlenrisiko bestimmt wird. Dabei kommen einige der in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellten Risikomodelle zum Einsatz. Am Ende des KAPITELS 3.K werden am konkreten Beispiel "Mammographie-Screening" nochmals die wesentlichen Punkte zum Thema "Brustkrebsrisiko nach Bestrahlung" diskutiert.

Als Anhang ist dieser Dissertation abschließend eine Besprechung des Buches "*Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this disease*" des Amerikaners John W. Gofman hinzugefügt (APPENDIX III). Da Gofmans Publikation sehr umfangreich ist, kostet es viel Mühe und Zeit, seine Methoden nachzuvollziehen und kritisch zu prüfen. Da er andererseits die sehr provokative Feststellung macht, dass ionisierende Strahlung, insbesondere aus der Röntgendiagnostik, für einen beträchtlichen Teil, nämlich 75%, der Brustkrebsinzidenz in den USA verantwortlich sei, stellte sich die Aufgabe, einen Überblick und eine kritische und verständliche Stellungnahme zu Gofmans Buch zu erstellen. Mit der kritischen Besprechung dieses "Negativ-Beispiels einer Risikoanalyse" sollte zur Klärung der von Gofman ausgelösten Diskussionen beigetragen werden.

Anmerkung: Jedes Kapitel der vorliegenden Arbeit trägt einen Kurztitel, der in der Kopfzeile des jeweiligen Kapitels erscheint. Bei Verweisen auf bestimmte Kapitel werden diese Kurztitel verwendet, welche dann in einer besonderen Schrift erscheinen (beispielsweise: ATOMBOMBENÜBERLEBENDE).

Der Leser der vorliegenden Dissertation vermisst möglicherweise einen ausführlichen "Methodenteil" zu *Beginn* der Arbeit. Dieser wurde mit den mathematischen Grundlagen und Definitionen und den in der Arbeit verwendeten Methoden zur Beschreibung des Strahlenrisikos und zur Risikomodellierung statt dessen in einem Anhang (APPENDIX I), also am Ende der Arbeit, untergebracht. Verweise auf diesen Appendix werden mit ^A gekennzeichnet. Nachfolgend (Abschnitt 2.B) – und teilweise auch in späteren Kapiteln – erfolgen um der besseren Lesbarkeit willen lediglich möglichst kurze Erläuterungen zu bestimmten Begriffen und Risikomodellen.

2.B ABSCHÄTZUNG STRAHLENBEDINGT ERHÖHTER KREBSRATEN

Für strahlenepidemiologische Studien werden die Daten eines definierten Kollektivs exponierter Personen gesammelt und analysiert. Relevante Parameter wie Dosis, gegebenenfalls Strahlenart und Bestrahlungsmodalität (akute, protrahierte, fraktionierte Bestrahlung), Alter bei Bestrahlung, Alter während der Beobachtung sowie Art und Zeitpunkt während der Beobachtungszeit aufgetretener (Krebs-)Erkrankungen werden registriert. Mithilfe statistischer und numerischer Methoden kann dann eine Beschreibung und Abschätzung des Risikos strahleninduzierter Spätschäden in Abhängigkeit von Dosis und evtl. von anderen Einflussfaktoren erfolgen.

Einheitlich wird in der vorliegenden Arbeit das Brustkrebsrisiko in den einzelnen Studienkohorten als "zusätzliche relative Rate" zumeist pro Doseinheit (Gy oder Sv) beschrieben. Im einfachsten Fall handelt es sich hierbei um eine über das jeweilige Studienkollektiv gemittelte Größe, die lediglich von der Dosis D abhängig ist, also keinerlei Rückschlüsse bezüglich eventueller Variationen z.B. mit Alter bei Bestrahlung zulässt. Eine solche Risikogröße lässt sich vergleichsweise einfach mithilfe der im betreffenden Kollektiv für die Beobachtungszeit *erwarteten* Anzahl (E) und der tatsächlich beobachteten Anzahl (*observed*: O) von Krebsfällen und der mittleren Dosis D abschätzen. Die *erwartete* Anzahl, d.h. die Anzahl der Krebsfälle, die in einer *unbestrahlten* Population gleicher Größe und gleicher Altersverteilung in der Beobachtungszeit aufgetreten wäre, kann dabei mithilfe einer geeigneten alters- (und evtl. kalenderjahr-) spezifischen Normalrate bestimmt werden. Die *zusätzliche relative Rate* (Δrr) ist dann der Quotient aus O und E abzüglich 1, also $O/E-1$; unter Annahme einer *linearen* Dosis-Effekt-Beziehung lautet der *lineare* Δrr -Koeffizient: $(O-E)/(E \cdot D)$.

Werden für bestimmte Untergruppen der Studienkohorte solche linearen Δrr -Koeffizienten berechnet, gebildet beispielsweise nach Bestrahlungsalter (z.B. 0–9 Jahre, 10–19 Jahre, 20–39 Jahre, ≥ 40 Jahre bei Exposition), so lassen sich häufig schon Art und Stärke des Einflusses des entsprechenden Parameters bis zu einem gewissen Grad beurteilen. Solche Schätzwerte für gewisse Kategorien (z.B. von Alter oder Zeit) werden auch "Punktschätzungen" genannt.

Beeinflussen neben der Dosis auch andere Parameter das Risiko, sollten zur Abschätzung der zusätzlichen relativen Rate komplexere Risikoanalysen mithilfe von Regressionsmethoden durchgeführt werden.

Auch im Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE der vorliegenden Arbeit werden die strahlenepidemiologischen Daten zunächst *deskriptiv*, beispielsweise mithilfe von Tumorraten (Hazardfunktionen^A), analysiert und Alters-, Zeit- oder Dosisabhängigkeiten mithilfe von Punktschätzungen eruiert, bevor die Daten einer komplexeren Risikoanalyse zugeführt werden. Zur Risikomodellierung werden Poisson-Regressions- und *Maximum-Likelihood*-Verfahren^A verwendet (Verwendung der statistischen Software *EPICURE*[®] [Pr93]).

Nachfolgend werden einige Begriffe zur Risikomodellierung eingeführt. Diese Erläuterungen finden sich in ausführlicherer Form auch im Appendix^A.

Die durch eine Strahlenexposition verursachte *zusätzliche* Rate für eine Krebserkrankung werde mit Δr bezeichnet, die altersspezifische Spontanrate, d.h. die jährliche (bedingte^A) Wahrscheinlichkeit, in einem gegebenen Alter, a , an Krebs zu erkranken sei $r_0(a)$. Die aufgrund einer vorhergegangenen Exposition *erhöhte* Rate lautet dann:

$$r(a, e, D) = r_0(a) + \Delta r(a, e, D)$$

Dabei bezeichnen a das Alter bei Diagnose (*attained age*), e das Alter bei Exposition (*age at exposure*) und D die Dosis. Bei strahleninduzierten Krebserkrankungen wird üblicherweise von einer gewissen *minimalen Latenzzeit* (*lag*) nach Exposition ausgegangen, innerhalb derer diese nicht auftreten, d.h. vor Ablauf dieses *lag* wird das Auftreten einer strahlenbedingt erhöhten Rate ausgeschlossen, und die in diesem Zeitraum anfallenden Personenjahre^A bleiben bei der Analyse unberücksichtigt.

Im wesentlichen werden zwei Ansätze zur Quantifizierung des Strahlenrisikos verwendet: das *Modell des absoluten Risikos* und das *Modell des relativen Risikos*. Ersteres beruht auf der Annahme, die durch Exposition verursachte zusätzliche Rate, Δr , sei von der altersspezifischen Normalrate, r_0 , unabhängig (entsprechend obiger Gleichung). Dagegen wird beim Modell des *relativen* Risikos von der Annahme ausgegangen, dass sich die Zusatzrate, Δr , proportional zur altersspezifischen Spontanrate, r_0 , verhält: $\Delta r = \Delta rr \cdot r_0$.

Mit der Bezeichnung Δrr für die *zusätzliche relative Rate* lautet das relative Risikomodell:

$$r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(a, e, D)).$$

Es gibt verschiedene Standardansätze zur Modellierung der erhöhten Raten. Geht bei der Risikomodellierung neben der Dosis D auch das Alter bei Exposition e ein, so wird häufig eine von e abhängige (fallende) Exponentialfunktion $f(e)$ angenommen, wobei man $f(e)$ auf ein gewisses (beispielsweise das mittlere) Expositionsalter "normieren" kann (hier: 30 Jahre):

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

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

Die zusätzliche relative Rate lässt sich häufig genauso gut oder besser in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter, a , beschreiben (*Age-attained*-Modell; hier: "normiert" auf Alter $a=60$):

$$\Delta rr = D \cdot g(a) = D \cdot \alpha \cdot \exp(-\beta \cdot (a - 60)) \quad (\beta > 0).$$

Hier ist α die zusätzliche relative Rate (pro Dosisseinheit) einer 60-jährigen Person (die zuvor – unter Berücksichtigung einer gewissen Mindest-Latenzzeit lag – in einem beliebigen Alter strahlenexponiert wurde).

Auch andere Abhängigkeiten der zusätzlichen relativen Rate, beispielsweise Zeit seit Bestrahlung, können berücksichtigt werden. Ebenso können für die Dosisabhängigkeit nicht-lineare Funktionen angenommen werden (wie eine linear-quadratische Funktion, die evtl. mit einem Exponentialterm gekoppelt ist, um ein Abflachen der Dosis-Effekt-Kurve im hohen Dosisbereich zu berücksichtigen).

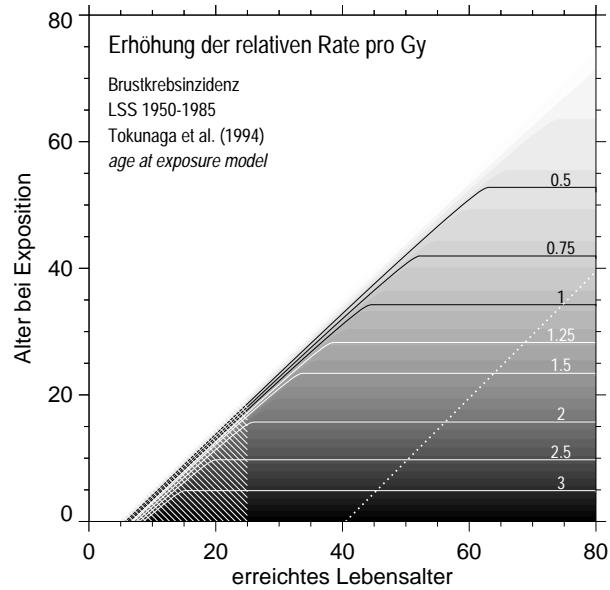
2.C METHODIK DER VISUALISIERUNG

Das Brustkrebsrisiko nach Strahlenexposition kann von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst sein. Neben der Dosis spielen auch das Bestrahlungsalter, die Zeit seit Exposition oder das Alter während der Beobachtungsperiode eine Rolle. Teilweise bestehen komplexe Zusammenhänge. Wenn die Risikomodellierung der Datensätze verschiedener Studienkohorten zu Risikobeschreibungen geführt hat, die sich in der Art der Abhängigkeiten voneinander unterscheiden (handelt es sich beispielsweise im einen Fall um ein *Age-at-exposure*-Modell und im anderen Fall um ein *Age-attained*-Modell), so stellt sich das Problem, die verschiedenen Risikomodelle möglichst einfach und schnell miteinander vergleichen zu können. Ist das Risiko neben der Dosis von *mehreren* anderen Parametern abhängig, z.B. von Alter und Zeit, so stellt sich ebenfalls die Frage nach einer möglichst einfachen Art der Visualisierung.

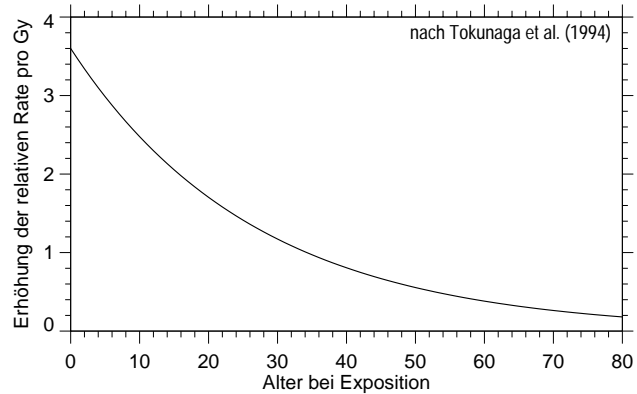
Bei vielen Abbildungen dieser Dissertation handelt es sich daher um sogenannte *a-e-Diagramme*. Diese geben in Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter (a) und von Alter bei Exposition (e) die Werte beispielsweise der zusätzlichen relativen Rate an (pro Gy oder bei 1 Gy) und stellen eine geeignete Methode dar, auch komplexere Abhängigkeiten unmittelbar in einem Bild beschreiben bzw. unterschiedliche Abhängigkeiten leichter miteinander vergleichen zu können.

Zur Visualisierung des Strahlenrisikos werden verschiedene Graustufen verwendet. Dabei ersetzt die Skala der Graustufen die dritte Achse im Koordinatensystem. So wird ein Überblick über das Modell gegeben und ein Eindruck von den Größenordnungen vermittelt. Zudem sind in die Diagramme zur Ablesung der numerischen Resultate Linien gleichen Wertes (Höhenlinien) eingezeichnet. Bei Verwendung von Stufenmodellen werden die konstanten Werte auf den jeweiligen Bereichen von e und a angegeben. Zur Erläuterung folgen zwei Beispiele.

Abbildung A2 (siehe auch Seite 35) gibt ein einfaches *age-at-exposure*-Modell zur Beschreibung der zusätzlichen relativen Brustkrebsraten bei den ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN wieder:

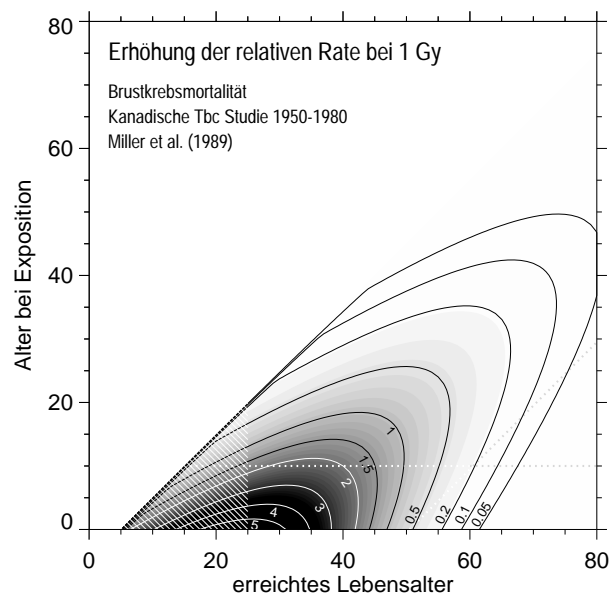


Das obenstehende a-e-Diagramm entspricht der einfachen Darstellung:



Die zusätzliche relative Rate pro Gy variiert hier also nur mit dem Bestrahlungsalter und ist für alle Alter, die dem Alter bei Exposition folgen (nach einer angenommenen minimalen Latenzperiode für strahleninduzierten Brustkrebs), konstant.

Im Gegensatz hierzu sind die zusätzlichen relativen Brustkrebsraten bei einem Modell für die KANADISCHE TBC-KOHORTE (siehe auch dort, Abb. C1) nicht nur von Alter bei Exposition abhängig, sondern verlaufen mit zunehmender Zeit seit Exposition ansteigend und wieder abnehmend, also *nicht* konstant:



Der schraffierte Bereich kennzeichnet jeweils diejenigen Alter, für die das Auftreten einer Brustkrebserkrankung sehr unwahrscheinlich ist. Die gepunktete diagonale Linie markiert die zu den jeweiligen Bestrahlungsaltern gehörigen maximalen Alter zum Zeitpunkt des letzten *Follow-up*. Die horizontale gepunktete Linie gibt das niedrigste Alter bei Exposition an. Werte rechts von der diagonalen Linie bzw. unterhalb der horizontalen Linie sind also vom jeweiligen Risikomodell postulierte Extrapolationen.

2.D VERWENDETE SOFTWARE

Die zahlreichen Abbildungen der vorliegenden Arbeit wurden ausnahmslos mit der *Software* IDL[®] erstellt (IDL[®]: Abkürzung für *Interactive Data Language*). Das Programm ist ein Lizenzprogramm der amerikanischen Firma Research Systems Inc. (RSI) und beinhaltet eine komplette, strukturierte Programmiersprache. IDL[®] erlaubt die Verarbeitung umfangreicher Datensätze, wobei verschiedene Arten der Bearbeitung, Verarbeitung und der Darstellung von Daten zur Verfügung stehen. Mit Ausnahme der Risikomodellierung wurde mithilfe von IDL[®] auch Berechnungen programmiert, beispielsweise Hazardfunktionen^A oder die Lebenszeitriskiken durch Mammographie-Untersuchungen. Für die Risikomodellierung (für die Daten der ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN) wurde das Software-Paket EPICURE [Pr93] verwendet.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION

3.A DIE JAPANISCHE <i>LIFE SPAN STUDY</i> -KOHORTE DER ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN VON HIROSHIMA UND NAGASAKI	31
1. Dosimetrie	31
2. <i>LSS</i> -Population und <i>Follow-up</i> der Atombombenüberlebenden.....	32
3. Risikoanalyse.....	34
3.1 Brustkrebsinzidenz in der <i>LSS</i> -Kohorte	35
3.1.1 RERF-Studie I – Daten der Tumorregister (<i>Follow-up</i> 1958 bis 1987).....	35
3.1.2 RERF-Studie II – Daten des <i>Tumor and Tissue Registry Office</i> (<i>Follow-up</i> 1950 bis 1985).....	38
3.1.3 RERF-Fall-Kontroll-Studie	40
3.1.4 Eigene Risikoanalysen zur Brustkrebsinzidenz in der <i>LSS</i> -Kohorte – alternative Modelle	42
3.1.4.1 Modellierung der Brustkrebsnormalraten	43
3.1.4.2 <i>Age-at-exposure</i> -Modelle für Brustkrebsinzidenz in der <i>LSS</i> -Kohorte	45
3.1.4.3 <i>Age-attained</i> -Modelle für Brustkrebsinzidenz in der <i>LSS</i> -Kohorte	51
3.1.4.4 Risikomodelle für Brustkrebsinzidenz in der <i>LSS</i> -Kohorte mit Alters- sowie Zeitabhängigkeit	56
3.1.4.5 Diskussion nicht-linearer Dosisabhängigkeiten	58
3.2 Brustkrebsmortalität in der <i>LSS</i> -Kohorte	60
3.2.1 RERF-Mortalitätsstudien (<i>Follow-up</i> 1950 bis 1985/1990)	60
3.2.2 Eigene Risikoanalysen zur Brustkrebsmortalität in der <i>LSS</i> -Kohorte – alternative Modelle	62
3.2.2.1 Modellierung der Normalraten für Brustkrebsmortalität...63	

3.2.2.2	<i>Age-at-exposure</i> -Modelle für Brustkrebsmortalität in der LSS-Kohorte	64
3.2.2.3	<i>Age-attained</i> -Modelle für Brustkrebsmortalität in der LSS-Kohorte	68
3.2.2.4	Risikomodelle für Brustkrebsmortalität in der LSS-Kohorte mit Alters- sowie Zeitabhängigkeit.....	69
3.2.2.5	Diskussion nicht-linearer Dosisabhängigkeiten	69
4.	Risikotransfer und Risikoprojektion	71
4.1	Das Problem des Risikotransfers zwischen unterschiedlichen Populationen.....	71
4.2	Das Problem der Risikoprojektion	73

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION

3.A DIE JAPANISCHE *LIFE SPAN STUDY*-KOHORTE DER ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN VON HIROSCHEMA UND NAGASAKI

Die Hauptquelle unseres derzeitigen Wissens über strahlenbedingte Risiken sind die Daten der Überlebenden der Atombombenabwürfe. Am 6. August 1945 detonierte über Hiroshima die erste von den USA militärisch eingesetzte Atombombe (Kernsprengstoff: Uranium-235 \cong 15 kt Sprengkraft TNT). Am 9. August folgte über Nagasaki der zweite und letzte militärische Atombombeneinsatz (Kernsprengstoff: Plutonium-239 \cong 21 kt Sprengkraft). Innerhalb weniger Monate starben rund 120 000 Menschen in Hiroshima und etwa 75 000 Menschen in Nagasaki unmittelbar an oder an den Folgen der Druckwelle, der Hitzewelle oder der Strahlung.

Mehrere Institutionen wurden ins Leben gerufen, die für die Behandlung der Atombombenüberlebenden sowie die Registrierung aller relevanten Daten zuständig waren und heute noch sind. Durch die statistische Auswertung dieser Daten wird versucht, die Frage der Existenz von sogenannten Strahlenspätfolgen zu klären, also jener Effekte, die ab dem Jahre 1946 auftraten und der Strahlung zugerechnet werden. Im Jahre 1947 wurde die *Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC)* gegründet (Finanzierung und Management durch die USA), deren Name 1975 in die *Radiation Effects Research Foundation (RERF)* geändert wurde (Finanzierung und Management durch die Regierungen der USA und Japans gemeinsam). Die von *RERF* unternommenen Studien zu den Atombombenüberlebenden sind die sogenannte *Life Span Study (LSS)*, die seit 1958 die Daten von rund 120 000 Personen umfasst, daneben die *Pathology Study* (70 000 Personen), die *Adult Study* (20 000 Personen) und die *In utero Study* (2 800 Personen).

1. Dosimetrie [Rü98]

Nachdem in den späten 40er und frühen 50er Jahren von ersten Spätschäden wie Katarakten und Leukämien unter den Atombombenüberlebenden berichtet wurde, ergab sich die Notwendigkeit verlässlicher individueller Dosisabschätzungen. Zunächst erfolgten diese mithilfe einer Funktion des Abstandes zum Hypozentrum, die auf Analysen von Nulkeartests in Nevada basierte (Tests mit Atombomben ähnlich der Nagasaki-Bombe). Für Abschirmungsstudien wurden Häuser in typischer japanischer Bauweise auf dem Testgelände plziert. An Hand von Interviews wurden für etwa 14 000 Atombombenüberlebende sowohl die persönlichen Abschirmverhältnisse als auch der Abstand zum Hypozentrum zum Zeitpunkt der Explosion ermittelt und mittels dieser Informationen die individuellen Dosiswerte errechnet (sogenannte *T57D, Tentative 1957 Dosimetry*).

In den folgenden Jahren fanden weitere Testexplosionen statt, in deren Folge eine Neubewertung der Sprengkraft der Hiroshima-Bombe stattfand. Zudem wurden für beide Städte die Neutronenluftdosen um einen Faktor bis zu 2.6 geringer im Vergleich zur *T57*-Dosimetrie eingeschätzt. Auch die γ -Luftdosis-Schätzungen für Hiroshima erfuhren eine deutliche Verringerung. Im August 1967 lagen schließlich neue Dosis-schätzungen für etwa 84 000 Atombombenüberlebende vor (*Tentative 1965 Dosimetry*).

Im Jahre 1980 erfolgte erneut eine Revision des Dosimetriesystems (T65DR: *Tentative 1965 Dosimetry Revised*). T65DR wurde 1986 wiederum von einer vollständig revidierten Dosimetrie abgelöst, der sogenannten DS86 (*Dosimetry System 1986*). Diese bislang letzte Revision der Dosimetrie wurde durch Veröffentlichungen von Rossi et al. motiviert [Ro74, Ro78]. Darin wurden mithilfe der T65D-*free in air tissue kerma*¹² Knochenmarkdosen für die Atombombenüberlebenden beider Städte geschätzt. Für die gleiche Knochenmarkdosis ergab sich daraufhin eine Diskrepanz der errechneten absoluten Leukämierisiken zwischen Hiroshima und Nagasaki mit einer höheren Leukämieinzidenz für Hiroshima. Die Autoren führten diesen Effekt auf den größeren Neutronenanteil in Hiroshima im Vergleich zu Nagasaki zurück und schätzten eine zunehmende relative biologische Wirksamkeit, RBW, der Neutronen mit abnehmender Neutronendosis mit einem RBW von etwa 60 bei einer Neutronendosis von 10 mGy. Dieses Ergebnis löste Unruhe und zahlreiche Diskussionen aus, woraufhin in einer umfangreichen internationalen Kooperation die T65D-Dosimetrie überprüft und überarbeitet wurde bis schließlich im Jahre 1986 eine komplette Revision der Dosimetrie erschien [Ro87]. Im Gegensatz zu vorhergehenden Dosimetriesystemen erlaubte DS86 nun auch die Berechnung von Organdosen¹².

Als wichtigste Veränderung gegenüber der alten Dosimetrie wurde in DS86 die Neutronenkomponente vor allem für Hiroshima beträchtlich reduziert. Die γ -Komponente wurde für Hiroshima erhöht, für Nagasaki dagegen gesenkt. Mit Revision der Dosimetrie verschwand der oben erwähnte Unterschied bei den Leukämierisiken zwischen den Städten. Der Einfluss der Neutronen auf Spätschäden wurde fortan sowohl für Nagasaki als auch für Hiroshima als gering eingestuft. In absehbarer Zeit wird es erneut zu einer Revision der Dosimetrie kommen (DS02), allerdings wird das Ausmaß an Änderungen vergleichsweise gering sein. In der vorliegenden Arbeit wird die zur Zeit aktuelle Dosimetrie DS86 verwendet.

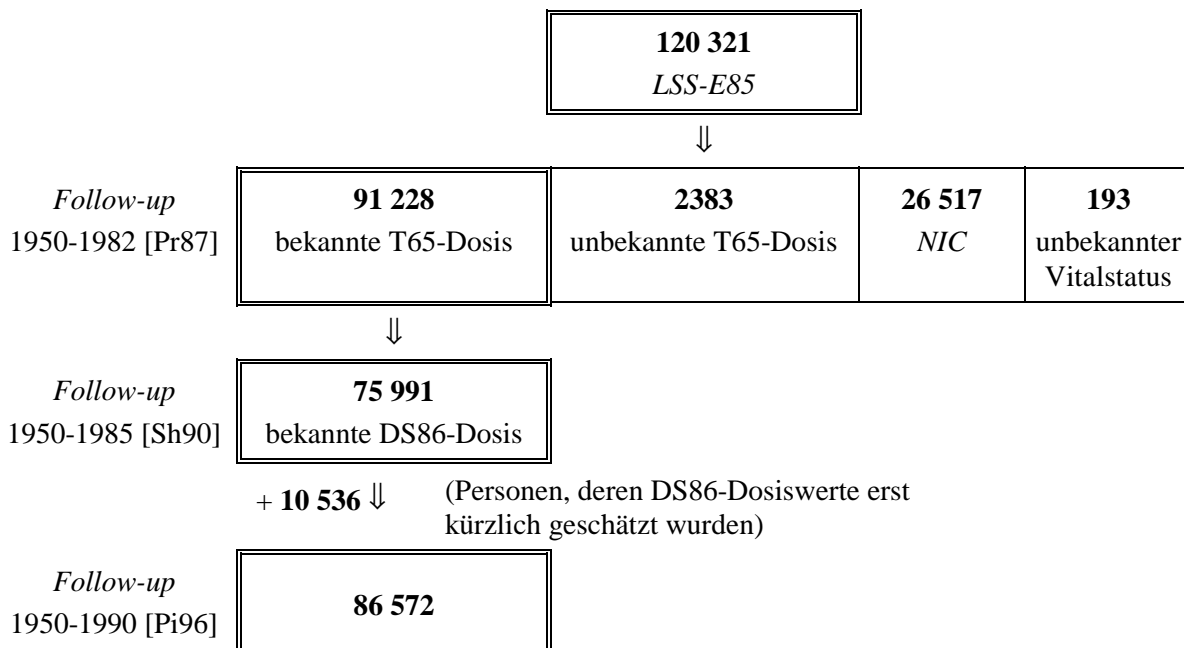
2. LSS-Population und *Follow-up* der Atombombenüberlebenden

Das *Follow-up* für die Mortalitätsstudien begann im Oktober 1950; dagegen sind die Daten für Krebsinzidenz erst ab Januar 1958 verfügbar, dem Zeitpunkt, an dem die Tumoregister von Hiroshima und Nagasaki ihre Arbeit aufnahmen. Die Kohorte der *Life Span Study*, LSS, schließt auch Personen ein, die zum Zeitpunkt der Atombombenabwürfe nicht in einer der Städte waren (*Not In City: NIC*), jedoch von der nationalen Volkszählung erfasst wurden, die 1950 für beide Städte stattfand. Dieser Zensus registrierte ursprünglich etwa 195 000 Einwohner von Hiroshima und Nagasaki (*Master Sample*). Die ausgewählte Studienkohorte der sogenannten *LSS-E85* (*in 1985 extended Life Span Study*) enthält nahezu alle Personen des *Master Samples*, die weniger als 2 500 m vom Hypozentrum der Atombombe in Hiroshima beziehungsweise weniger als 10 000 m vom Hypozentrum der Explosion in Nagasaki entfernt waren. Des Weiteren wurde eine Gruppe von Personen ausgewählt – mit passender Alters- und Geschlechtsverteilung –, deren Entfernung mehr als 2 500 m und weniger als 10 000 m vom Hypozentrum in Hiroshima betrug, und jeweils eine Subkohorte beider Städte, die sich aus Personen zusammensetzt, die sich entweder zum Zeitpunkt der Atombombenexplosion nicht in ihrer Stadt befanden (*NIC*) oder mindestens 10 000 m vom Hypozentrum entfernt waren.

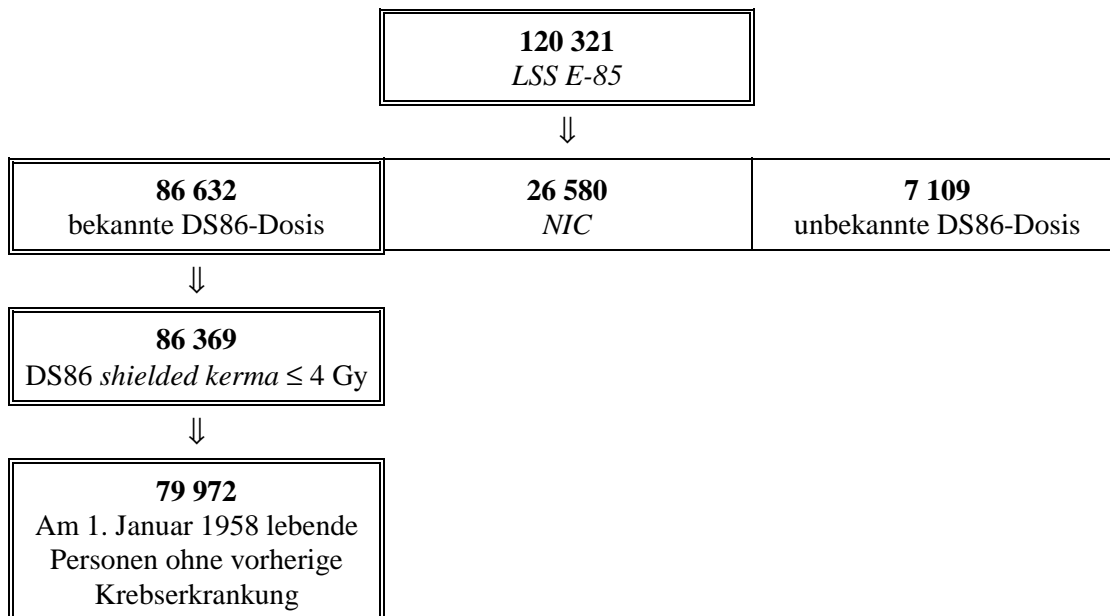
¹² kerma: *kinetic energy released in material*; Einheit: Gy [J/kg]. *Free-in-air tissue kerma*: kerma, das von der Strahlung in Gewebe in einem Punkt in der Luft (oberhalb des Bodens) erzeugt wird. *Free-in-air tissue kerma* ist also unkorrigiert bezüglich der Abschirmung beispielsweise eines Gebäudes oder auch des Körpers (wenn tiefer liegende Organe betroffen sind). Dagegen bezieht sich die Organdosis auf die mittlere absorbierte Energiedosis spezifischer Organe, ist also korrigiert bezüglich Abschirmung, Absorption des Organs und Ausrichtung des Körpers im Strahlenfeld.

Die nachfolgenden Graphiken beschreiben schematisch die Kohorten, die für die Studien zu Krebsmortalität und zu Krebsinzidenz herangezogen werden; dabei werden auch die Restriktionen angedeutet, der die Daten unterliegen, bevor sie statistischen Analysen zugeführt werden. Ausgangspunkt ist die *LSS-E85*-Kohorte, die jeweilige Anzahl der Personen ist fett gedruckt.

Studien zur Krebsmortalität [Pr87, Sh90, Pi96]:



Studie zur Krebsinzidenz (Follow-up 1958-1987) [Th94]:



Im Gegensatz zur Brustkrebsinzidenz-Studie nach Tokunaga et al. [To94] (mit *Follow-up* von 1950 bis 1985, siehe Abschnitt 3.1.2), wurden bei Thompson et al. [Th94] (siehe Abschnitt 3.1.1) Personen, deren DS86-Dosissschätzungen höher als 4 Gy *shielded kerma* liegen, sowie

Personen, die vor 1958 verstorben waren oder eine Krebserkrankung hatten, vor Analyse der Krebsinzidenz ausgeschlossen.

3. Risikoanalyse

Effekte, die ab dem Jahre 1946 auftraten und der Strahlung zugerechnet werden, werden als Spätfolgen (stochastische Strahlenschäden) bezeichnet. Dabei handelt es sich insbesondere um Leukämien, deren vermehrtes Auftreten bereits in den späten 40er Jahren beobachtet wurde, und um andere bösartige Erkrankungen, deren minimale Latenzzeiten allerdings länger waren, d.h. fünf bis zehn Jahre betragen. Bislang sind noch keine verlässlichen molekularen Marker bekannt, die auf spezifische Faktoren hinweisen, die eine Tumorerkrankung auslösen. Da somit bei einer Krebserkrankung nicht erkennbar ist, ob das verursachende Kanzerogen die ionisierende Strahlung war, ist man zur Zeit auf epidemiologische Untersuchungen zur Erhöhung der Krebsraten angewiesen, um kausale Zusammenhänge zwischen ionisierender Strahlung und bösartigen Erkrankungen herzustellen.

Zweifellos bietet hier die *LSS*-Kohorte beste Voraussetzungen, da sie eine sehr umfangreiche Studiengruppe mit breitem Alters- und Dosispektrum, langer Dauer der epidemiologischen Beobachtungen (bis zu 45 Jahre *Follow-up*) und interner Kontrollgruppe ist. Dennoch erlaubt die Studie über die Atombombenüberlebenden keine Aussagen mit hoher statistischer Genauigkeit. Auch mit neuesten Methoden der statistischen Analyse sind durch die geringe Größe der Fallzahlen einer detaillierten Untersuchung – unter Einbeziehung aller relevanten Parameter für Risikoschätzungen – enge Grenzen gesetzt [Pi91a, Pi91b].

Von den in der jüngsten Analyse erfassten Überlebenden – 58 500 aus Hiroshima und 28 100 aus Nagasaki, 50 900 Frauen, 35 700 Männer – starben im Zeitraum 1950 bis 1990 insgesamt 7 578 Menschen an soliden Krebserkrankungen, darunter 211 an Brustkrebs. Etwa 5% der insgesamt in der *LSS*-Kohorte beobachteten Todesfälle infolge solider Tumoren werden der Verursachung durch Strahlung zugerechnet, bei Brustkrebs liegt der angenommene Prozentsatz höher, bei ca. 18% (37 Fälle) [Pi96]. Von den rund 80 000 Personen der Inzidenzstudie (54 000 aus Hiroshima, 26 000 aus Nagasaki, 47 700 Frauen, 32300 Männer) erkrankten 8 613 Personen im Zeitraum 1958-1987 an einem soliden bösartigen Tumor, davon 529 Frauen an einem Mammakarzinom. Hiervon werden 94 Fälle (18% aller Mammakarzinome, 32% aller Fälle mit Organdosen höher als 10 mGy) der Strahlenexposition zugeschrieben [Th94].

Speziell für die Analyse der *LSS*-Daten wurde das Software-Paket EPICURE [Pr93] entwickelt. Bestandteil der Software EPICURE ist das Programm AMFIT; es wird für die Analyse gruppierter Daten verwendet, wobei die Methode der Poisson Regression ^A zur Anwendung kommt. Die Daten der Atombombenüberlebenden sind – eingeteilt in Alters-, Dosis- und Kalenderjahrklassen und gruppiert nach Geschlecht und Stadt – in Form von Tabellen frei verfügbar¹³. Dabei dienen einige der Spalten als Kennung für die entsprechende Kategorie, andere Spalten enthalten die jeweilige Anzahl der Personenjahre^A, der Krebsfälle etc., die restlichen Spalten beinhalten zellspezifische Mittelwerte beispielsweise der Dosis oder des Expositionsalters. APPENDIX II enthält für die beiden aktuellsten Datensets "R12CANC.DAT" (Krebsmortalität mit *Follow-up* 1950-1990) und "TR87DATA.DAT" (Krebsinzidenz mit *Follow-up* 1958-1987) entsprechende Tabellen mit weiteren Erläuterungen.

¹³ Die Daten können direkt über Internet geladen werden; siehe <http://www.rerf.or.jp/> "Data / Archives"

Die im folgenden dargestellten Modelle über Brustkrebsinzidenz und -mortalität wurden mit Hilfe von AMFIT [Pr93] entwickelt. Das gilt sowohl für die Modelle, die den aktuellsten RERF-Veröffentlichungen entnommen wurden (siehe Abschnitte 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3 für Brustkrebsinzidenz und Abschnitt 3.2.1 für Brustkrebsmortalität) als auch für Modelle, die aus eigenen Risikoanalysen hervorgegangen sind (siehe Abschnitt 3.1.4 für Brustkrebsinzidenz und Abschnitt 3.2.2 für Brustkrebsmortalität).

3.1 Brustkrebsinzidenz in der LSS-Kohorte

Im Jahre 1994 wurden mehrere Berichte zur Brustkrebsinzidenz der Atombombenüberlebenden veröffentlicht. Zum einen handelt es sich um den Inzidenzbericht von Thompson et al. [Th94], der die Analyse aller soliden Tumoren zusammengenommen sowie einzelner solider Krebserkrankungen – einschließlich der Mammakarzinome – zum Inhalt hatte. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus den Tumorregistern von Hiroshima und Nagasaki und decken den Beobachtungszeitraum 1958 bis 1987 ab (siehe Abschnitt 3.1.1). Zum anderen erschien eine Publikation von Tokunaga et al. [To94], in der ausschließlich über die Brustkrebsinzidenz bei den Atombombenüberlebenden berichtet wurde (siehe Abschnitt 3.1.2). Dieser Report mit *Follow-up* von 1950 bis 1985 ist der Aktuellste einer Reihe fortlaufender Berichte über Brustkrebsinzidenz in der LSS-Kohorte [To87, To79, Mc77] und bedient sich der Daten des *Tumor and Tissue Registry Office*. Zudem veröffentlichten Land et al. die Ergebnisse einer Fall-Kontrollstudie zur Brustkrebsinzidenz [La94a, La94b] (siehe Abschnitt 3.1.3).

Im Anschluss an die von RERF veröffentlichten Ergebnisse wird in Abschnitt 3.1.4 die eigene Risikoanalyse zur Brustkrebsinzidenz in der LSS-Kohorte vorgestellt und diskutiert, wobei die Daten der Tumorregister die Grundlage bilden (*Follow-up* 1958 bis 1987, entsprechend der Datenbasis "TR87DATA.DAT" zur RERF-Studie I, siehe APPENDIX II). Bei der eigenen Risikoanalyse werden weitere Risikomodelle als Alternative zu den "Standardmodellen" besprochen. Wie bereits im Unterkapitel 2.B von "MATERIAL UND METHODEN" erwähnt, werden zur Beschreibung der in einem exponierten Kollektiv erhöhten Brustkrebsraten in der Regel ähnliche, eher einfache, Risikomodelle verwendet (häufig fallende Exponentialfunktionen für die (Bestrahlungs-)Altersabhängigkeit der zusätzlichen relativen Rate). Solche "Standardmodelle" stellen selbstverständlich eine starke Vereinfachung der Realität dar. Vorstellbar sind sehr viel kompliziertere Risikomodelle, für die entweder komplexere Funktionen einzelner Einflussparameter verwendet werden oder in die mehrere Einflussparameter gleichzeitig einfließen. Jedoch stellt sich die Frage, ob solche komplexeren Modelle tatsächlich sinnvoll und für die praktische Anwendung zweckmäßig sind, falls bereits einfachere Modelle die Daten "hinreichend" anpassen.

3.1.1 RERF-Studie I – Daten der Tumorregister (*Follow-up* 1958 bis 1987)

Studie I umfasst rund 47 700 Frauen (32 407 aus Hiroshima und 15 267 aus Nagasaki). Obgleich in Japan die Normalraten für Brustkrebs um ein Vielfaches niedriger sind als in westlichen Ländern (siehe auch Unterkapitel 1.A der EINLEITUNG), ist die Anzahl der Mammakarzinomfälle relativ hoch, nämlich 529 (389 in Hiroshima, 140 in Nagasaki). Dies entspricht 11% aller soliden Malignome, die in dieser Kohorte der LSS-Frauen beobachtet wurden (Hiroshima: 11.1%; Nagasaki: 10.5%). Tabelle A1 enthält die Anzahlen der weiblichen Personen und der Brustkrebsfälle für verschiedene Dosiskategorien und verschiedene Alter bei Exposition.

Tab.A1: Anzahl der weiblichen Personen und der beobachteten Brustkrebsfälle (in eckigen Klammern) für verschiedene Dosiskategorien und verschiedene Kategorien der Expositionsalter.

Alter bei Exposition	Brustdosis		
	< 0.01 Gy	0.01 - 0.99 Gy	≥ 1 Gy
0-9	9 728 [21]	7 588 [35]	331 [2]
10-19	9 268 [58]	7 390 [67]	491 [16]
20-29	5 525 [63]	4 789 [61]	268 [7]
30-39	6 118 [48]	5 400 [51]	250 [8]
40-49	6 446 [30]	5 593 [30]	259 [3]
≥ 50	5 617 [20]	4 766 [9]	145 [-]
Σ	42 702 [240]	35 526 [253]	1 744 [36]

Nach Thompson et al. zeigt die Dosisabhängigkeit der zusätzlichen relativen Rate^A, Δrr , also der Anzahl der zusätzlichen Krebsfälle pro spontanem Krebsfall, für Brustkrebs keine Abweichungen von Linearität. Der geschätzte lineare Δrr -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.

Die Schätzungen für Δrr pro Gy nach dem aktuellsten RERF-Inzidenzbericht [Th94] sind in Abb.A1 als *a-e-Diagramm* (siehe MATERIAL UND METHODEN, Unterkapitel 2.C) dargestellt. Thompson et al. geben lediglich Tabellen mit den Schätzwerten für Δrr pro Gy für vier Kategorien von Expositionsaltern (0-9, 10-19, 20-39 und ≥40 Jahre), d.h. sie passen keine stetige altersabhängige Funktion für das relative Brustkrebrisiko an die Daten der Atombombenüberlebenden an. Daher ist in Abb.A1 die einer Stufenfunktion entsprechende Information der Tabelle LIII des Inzidenzberichts [Th94] wiedergegeben.

Wie in den meisten anderen Studien zu strahleninduziertem Brustkrebs zeigt sich eine ausgeprägte Abhängigkeit der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Gy von Alter bei Exposition – mit den höchsten Werten für die geringsten Alter, d.h. Frauen, die bei Bombenabwurf jünger als 10 Jahre waren, haben das höchste zusätzliche relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken.

Im Jahre 1987 berichteten Tokunaga et al. [To87] das erste Mal von der höchsten Strahlenempfindlichkeit der weiblichen Brust in der Gruppe der jüngsten Expositionsalter. Dagegen wurden für diese Altersgruppe in vorhergehenden RERF-Berichten keine signifikanten Erhöhungen des Risikos für strahleninduzierten Brustkrebs beobachtet. Tatsächlich werden strahlenbedingt erhöhte Brustkrebsraten nicht oder nur wenig früher sichtbar als die entsprechenden altersspezifischen Normalraten – zum jeweiligen Zeitpunkt früherer Beobachtungen hatten die Frauen der untersten Alterskategorien noch nicht das Alter erreicht, in dem eine merkliche Zunahme der Normalraten stattfindet.

Die zusätzliche relative Rate für Frauen mit Expositionsaltern von mindestens 40 Jahren ist mit 0.59 pro Gy nicht-signifikant erhöht (95%-Konfidenzintervall, $CI_{95\%}=[-0.05,1.67]$).

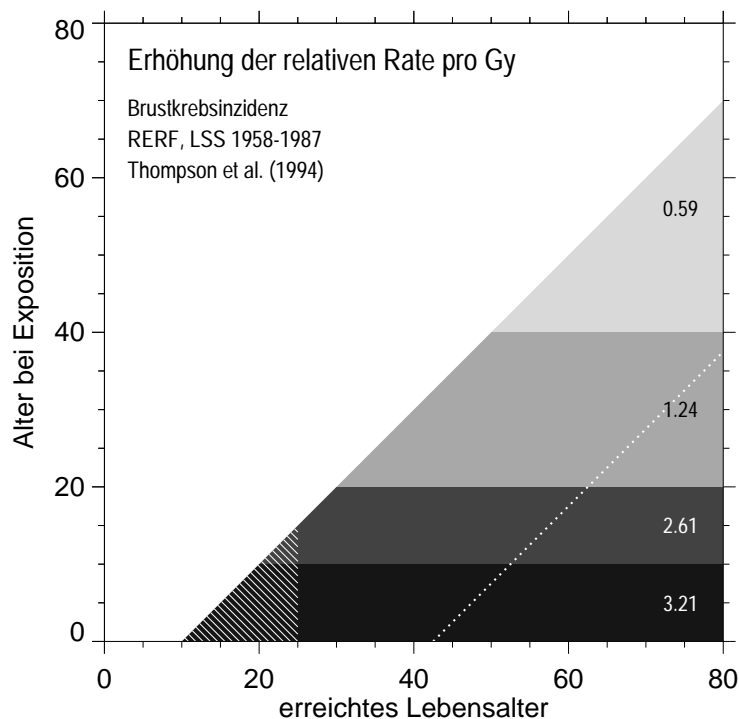


Abb.A1:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r/r_0$, pro Gy in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und erreichtem Lebensalter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsinzidenz (LSS, 1958-1987) nach [Th94]. Für jeden Bereich konstanter Werte von Δrr ist der entsprechende Zahlenwert angegeben. Die gepunktete Linie markiert die zu den jeweiligen Expositionsaltern gehörigen maximalen Alter zum Zeitpunkt des letzten *Follow-up* (1987).

In ihrer Analyse weisen Thompson et al. [Th94] darauf hin, dass sich das strahleninduzierte relative Brustkrebsrisiko sowohl in Abhängigkeit von Alter bei Exposition als auch in Abhängigkeit von Alter bei Diagnose darstellen lässt. Die Autoren liefern jedoch keine Risikoschätzungen für verschiedene Diagnosealter.

Bereits im Jahre 1992 stellten Kellerer und Barclay [Ke92] das sogenannte *Age-attained-Modell*^A zur Beschreibung des zusätzlichen relativen Risikos vor und zeigten, dass sich die Mortalitätsdaten der Atombombenüberlebenden für alle soliden Krebserkrankungen ebenso gut mit einem relativen Risikomodell mit einer von erreichtem Lebensalter abhängigen Funktion anpassen lassen wie mit dem "klassischen" *Age-at-exposure-Modell*^A. Zum damaligen Zeitpunkt des *Follow-up* (1950 bis 1985) war kein Unterschied bezüglich der Güte der Anpassung zwischen den beiden Modellen möglich.

Die beiden Risikomodelle unterscheiden sich grundsätzlich. Das *Age-at-exposure-Modell* postuliert eine umso höhere Strahlensensitivität je jünger die bestrahlte Person ist – mit konstant erhöhtem relativen Risiko bis an das Lebensende der betreffenden Person. Das *Age-attained-Modell* besagt dagegen, dass das zusätzliche relative Risiko in einem gewissen Lebensalter, etwa im Alter von 60 Jahren, für eine Person, die beispielsweise 20 Jahre vorher einer Strahlenexposition ausgesetzt war, genauso groß ist wie für eine Person von 60 Jahren, die im Kindesalter bestrahlt wurde. Dennoch existiert auch für das *Age-attained-Modell* eine inhärente Abhängigkeit von Alter bei Exposition, nämlich bezogen auf das erhöhte Lebenszeitrisko^A, da eine Strahlenexposition in einem frühen Alter im Allgemeinen mit einem längeren Zeitraum einhergeht, in dem die betroffene Person unter Risiko steht. Auch lässt sich das *Age-attained-Modell* dahingehend interpretieren, dass eine in jungen Jahren bestrahlte Person im Vergleich zu einer älteren Person eine erhöhte Strahlensensitivität aufweist, das zusätzliche relative Risiko jedoch mit der Zeit nach Exposition abnimmt. Insbesondere für Personen, die im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter strahlenexponiert wurden, hätte die Gültigkeit des *Age-attained-Modells* wichtige Implikationen für das Lebenszeitrisko, da dieses dann bedeutend niedriger wäre. In Abschnitt 4.2 wird diese Fragestellung näher erläutert.

3.1.2 RERF-Studie II – Daten des *Tumor and Tissue Registry Office* (Follow-up 1950 bis 1985)

Kurz nach Veröffentlichung des RERF-Inzidenzberichtes aller soliden Tumoren von Thompson et al. [Th94] (Tumorregister-Report), erschien eine Publikation von Tokunaga et al. [To94], die ausschließlich die Brustkrebsinzidenz in der Gruppe der Atombombenüberlebenden zum Thema hatte. Bei dieser Analyse wird allerdings eine andere – erweiterte – Kohorte betrachtet; zudem handelt es sich hierbei um den *Follow-up*-Zeitraum 1950 bis 1985. Die Daten dieses Kollektivs sind – im Gegensatz zu den Tumorregister-Inzidenzdaten der Jahre 1958 bis 1987 – für die Allgemeinheit nicht verfügbar, da es sich hierbei nicht um "offizielle RERF-Daten" handelt, die den üblichen Ansprüchen, beispielsweise in Hinblick auf Verlässlichkeit der Erhebung für den Zeitraum vor 1958, genügen (persönliche Mitteilung von Don Pierce, RERF).

Tokunaga et al. [To94] betonen, dass die Ergebnisse ihrer Analysen im wesentlichen die des RERF-Tumorregisterberichtes [Th94] bestätigen.

Die Studiengruppe umfasst zunächst 70 165 Frauen, wovon 807 im betrachteten Zeitraum an einem Mammakarzinom erkrankt sind. Die Kohorte ist damit beinahe um die Hälfte größer als die bei Thompson et al. [Th94], auch die beobachtete Anzahl von Brustkrebsfällen liegt entsprechend um 53% höher. Allerdings befinden sich in dieser Kohorte 3 908 Personen (73 Brustkrebsfälle) mit unbekannter DS86-Dosis und zudem 15 411 Frauen (143 Brustkrebsfälle), die sich zur Zeit des Atombombenabwurfs nicht in Hiroshima oder in Nagasaki aufhielten (*NIC*). Tokunaga et al. [To94] führen sowohl Analysen mit der Niedrigdosisgruppe als Vergleichskohorte durch als auch mit der zusammengefassten Gruppe aus niedrig Exponierten und *NIC*-Personen. Die *NIC*-Gruppe unterscheidet sich sozio-ökonomisch gegenüber der übri- gen *LSS*-Kohorte und weist (nicht-signifikant) niedrigere Normalraten auf. Im Folgenden sind die Resultate wiedergegeben, die aus der Risikoanalyse stammen, in der lediglich die Niedrigdosisgruppe als Referenzkohorte für die Normalraten diente. Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse auch bei Einschluss der *NIC*-Daten nicht maßgeblich.

Tokunaga et al. [To94] bestätigen die lineare Abhängigkeit des zusätzlichen relativen Brustkrebsrisikos von der Dosis und geben sowohl ein *Age-at-exposure*-Modell^{†A} (M_E) als auch ein *Age-attained*-Modell^{†A} ($M_{A,I}$) für die zusätzlichen relativen Brustkrebsraten an:

$$M_E \quad \Delta rr(e, D) = 3.60 \cdot D \cdot \exp(-0.0374 \cdot e)$$

$$M_{A,I} \quad \Delta rr(a, D) = 1.65 \cdot D \cdot \exp(-0.047 \cdot (a - 50))$$

Nach Modell M_E nimmt das zusätzliche relative Risiko, Δrr , mit jedem Expositions-jahr um 3.7% ab. Eine vergleichbare Güte der Anpassung resultiert aus einem Modell mit einer Stufenfunktion für Alter bei Exposition mit den Intervallen 0 bis 19, 20 bis 39 und 40 Jahre und älter bei Bestrahlung. Die entsprechenden Schätzwerte für Δrr stimmen im wesentlichen mit denen in Abb.A1 (nach dem Tumorregisterbericht von Thompson et al. [Th94]) überein.

Bemerkenswerterweise ist bei der Untersuchung von Tokunaga et al. [To94] die Anzahl der Fälle in der Gruppe der bei Exposition bis 9-Jährigen hinreichend groß, so dass sogar für Frauen, die bei Bestrahlung jünger als 5 Jahre waren, eine signifikante Erhöhung der Brustkrebsrate beobachtet wurde. Die Autoren geben für diese jüngste Gruppe bei Exposition eine zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy von 4.64 an ($CI_{90\%} = [1.68, 11.23]$). Der Schätzung für

Δrr pro Gy ist für die Kohorte der bei Exposition 0-9-Jährigen höher als für die Frauen, die bei Bestrahlung 10 bis 19 Jahre alt waren, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant.

Für die Gruppe der bei Bestrahlung mindestens 40-Jährigen ist der Schätzwert für die zusätzliche relative Rate, Δrr , mit 0.48 pro Gy schwach signifikant erhöht ($CI_{90\%} = [0.002, 1.28]$). Für Expositionsalter von mindestens 50 Jahren beträgt die Schätzung für Δrr 0.31 pro Gy (nicht signifikant), für die Gruppe der bei Bestrahlung mindestens 55-Jährigen nimmt Δrr einen negativen Wert an (-0.12).

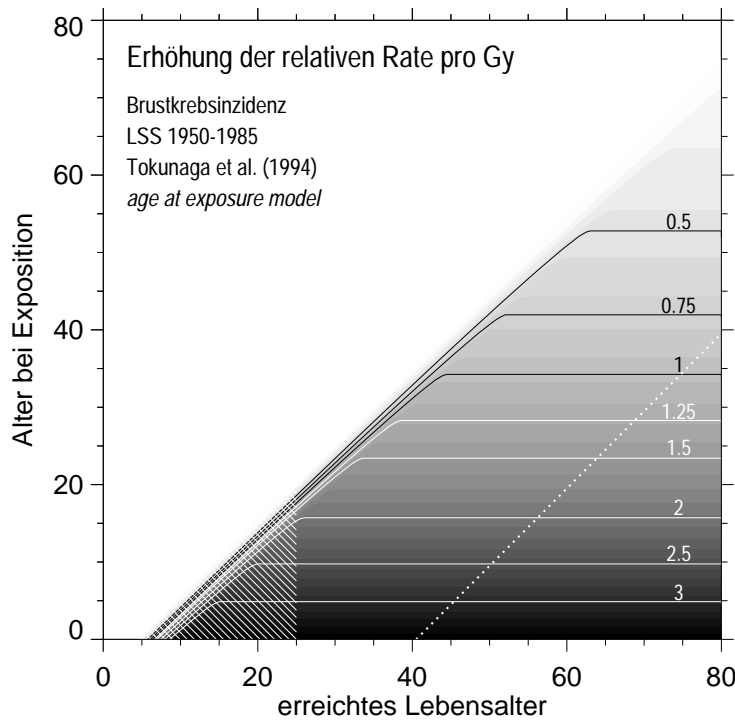


Abb.A2:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, pro Gy in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsinzidenz (LSS 1950-1985) nach dem *Age-at-exposure*-Modell M_E [To94]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die gepunktete Linie markiert die zu den jeweiligen Expositionsaltern gehörigen maximalen Alter zum Zeitpunkt des letzten *Follow-up* (1985).

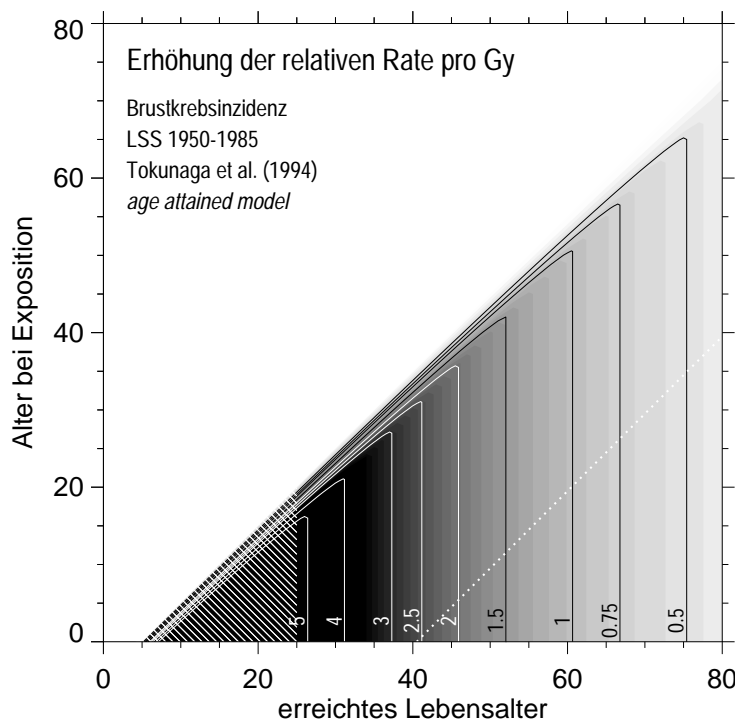


Abb.A3:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, pro Gy in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsinzidenz (LSS 1950-1985) nach dem *Age-attained*-Modell $M_{A,I}$ [To94]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die gepunktete Linie markiert die zu den jeweiligen Expositionsaltern gehörigen maximalen Alter zum Zeitpunkt des letzten *Follow-up* (1985).

Abbildung A2 gibt die Erhöhung der relativen Rate nach dem *Age-at-exposure*-Modell M_E mittels eines a-e-Diagramms wieder.

Die Anpassung eines *Age-attained*-Modells an die Daten lieferte ebenso gute Resultate wie ein *Age-at-exposure*-Modell. Nach Modell $M_{A,I}$ nimmt die zusätzliche relative Rate pro Gy mit jedem Altersjahr um 4.6% ab. Abbildung A3 zeigt die Erhöhung der relativen Rate pro Gy nach Modell $M_{A,I}$ vermöge eines a-e-Diagramms.

Abweichend von den Daten, die den Berechnungen von Thompson et al. [Th94] zugrunde liegen und die auch die Basis für die Analysen in der vorliegenden Dissertation darstellen, zeigt sich bei Tokunaga et al. [To94] mit dem umfassenderen Datenset eine auffällige Erhöhung des relativen Risikos für die Gruppe der bei Brustkrebsdiagnose unter 35-Jährigen (38 Brustkrebsfälle, hiervon 28 exponiert und mit bekannter DS86-Dosis): die Schätzung für Δrr beträgt hier 13 pro Gy im Vergleich zu einer Erhöhung der relativen Rate von 2 pro Gy in der Gruppe der bei Diagnose über 35-Jährigen. Demzufolge verbessert sich die Güte der Anpassung mit einem Modell, welches diese Diskrepanz berücksichtigt:

$$M_{A,II} \Delta rr = 1.52 \cdot D \cdot \exp\left(-0.032 \cdot (a - 50) + 1.64 \cdot I_{a < 35}\right) \quad \text{mit } I_{a < 35} = \begin{cases} 1 & \text{für } a < 35 \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} .$$

Durch Anwendung des Modells $M_{A,II}$ wird nach Tokunaga et al. [To94] eine signifikante Verbesserung der Anpassung erreicht. Nach Modell $M_{A,II}$ nimmt die zusätzliche relative Rate pro Gy mit jedem Altersjahr bis zum 35. Lebensjahr um 3.1% ab, liegt dabei im Vergleich zu Modell $M_{A,I}$ aber um etwa den Faktor 3.5 höher. Bei einem Alter von 35 Jahren besitzt Δrr nach Modell $M_{A,II}$ eine Sprungstelle und nimmt für höhere Lebensalter schließlich vergleichbare Werte an wie Δrr gemäß Modell $M_{A,I}$.

Tokunaga et al. [To94] bieten mehrere Interpretationsmöglichkeiten dieses vergleichsweise hohen relativen Risikos für junge Diagnosealter: so könnte diese Gruppe mit Brustkrebsdiagnosen vor dem 35. Lebensjahr überdurchschnittlich viele Personen beinhalten, die aufgrund einer genetischen Prädisposition besonders strahlenempfindlich sind. Auch könnten die außergewöhnlich erhöhten Raten in dieser Subkohorte darauf zurückzuführen sein, dass speziell für in jungen Jahren Exponierte die Latenzperioden für strahleninduzierten Brustkrebs verhältnismäßig kurz sind. Denkbar wäre auch eine signifikante Abnahme des dosisspezifischen zusätzlichen relativen Risikos mit zunehmender Zeit seit Exposition insbesondere in der Gruppe der Jungexponierten.

3.1.3 RERF-Fall-Kontroll-Studie

Im Frühjahr 1994 erschienen zwei Publikationen in Folge, in denen über die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie zur Brustkrebsinzidenz im Kollektiv der Atombombenüberlebenden berichtet wurde [La94a, La94b]. Zum einen sollten die wesentlichen Risikofaktoren, die in der LSS-Kohorte – neben der Strahlenexposition – bei der Entstehung eines Mammakarzinoms eine Rolle spielen, identifiziert werden [La94a]. Zum anderen wurde der Frage nachgegangen, ob und gegebenenfalls in welcher Weise ionisierende Strahlung und andere signifikante Risikofaktoren interagieren [La94b].

Von ursprünglich 473 identifizierten Personen mit Brustkrebs wurden 277 Fälle ausgeschlossen, da sie entweder bereits verstorben waren (229 Personen), außerhalb von Hiroshima oder Nagasaki wohnten (13), ihre Teilnahme an der Studie verweigerten (24), nicht auffindbar oder

ungeeignet zum Interview waren (5) oder da sich die Mammakarzinom-Diagnose als falsch herausstellte (6). Für die übrigen 196 Brustkrebsfälle wurden schließlich 566 geeignete Kontrollen ausgewählt. Die Zuordnung "Fall-Kontrolle" erfolgte dabei nach Wohnort (Hiroshima oder Nagasaki), nach Alter bei Exposition (± 20 Monate), nach Expositionskategorie (nicht-exponiert, exponiert mit bekannter DS86-Dosis, exponiert mit unbekannter Dosis) und nach Organdosis. Falls der Brustkrebsfall aus Nagasaki stammte oder seine Dosissschätzung mehr als 0.5 Gy betrug, wurden vier Kontrollen gewählt, anderenfalls zwei.

Fälle und Kontrollen wurden in Interviews zu Alter bei Menarche, bei Menopause, bei Heirat, zu Schwangerschaft, Geburt und Stillen befragt sowie zu vorangegangenen Erkrankungen und deren Therapie (beispielsweise einer Tbc), zur persönlichen sowie Familien-Anamnese bezüglich Brustkrebs und schließlich zur medizinischen Behandlung einer Infertilität oder menopausalen Beschwerden, zu chirurgischen Eingriffen oder Strahlentherapie der Gebärmutter oder der Ovarien, zu Verhütung (Pille) und ähnlichem.

Im Gegensatz zu anderen Studien stellen in der LSS-Kohorte Alter bei Menarche oder Menopause keine signifikanten Einflussfaktoren des Brustkrebsrisikos dar. Möglicherweise spielen endogene Östrogene in der japanischen Bevölkerung bezüglich des Brustkrebsrisikos eine geringere Rolle als bei westlichen Populationen, dann hätte auch die Länge des Intervalls zwischen Menarche und Menopause weniger Gewicht. Als signifikante Faktoren wurden dagegen identifiziert:

- ◆ Alter bei der ersten (vollzogenen) Schwangerschaft (je jünger, desto geringer das Brustkrebsrisiko);
- ◆ Anzahl der Entbindungen (je höher, desto geringer das Risiko);
- ◆ Gesamtdauer der Stillperiode(n) (je länger, desto geringer das Risiko);
- ◆ Quetelet-Index (Verhältnis von Gewicht zum Quadrat der Körpergröße) im Alter von 50 Jahren (je kleiner, desto geringer das Risiko);

Informationen zu Brustkrebserkrankungen von Familienmitgliedern waren zu spärlich, um Aussagen mit hinreichender statistischer Aussagekraft treffen zu können.

Für die drei wichtigsten der oben genannten Risikofaktoren wurde schließlich in einer zweiten Analyse [La94b] ihr Zusammenwirkung mit ionisierender Strahlung untersucht, d.h der Frage nachgegangen, ob ein eher additiver oder ein eher multiplikativer Zusammenhang der in [La94a] identifizierten Risikofaktoren mit Strahlung besteht. Dabei stellte sich heraus, dass jeder der drei Faktoren mit dem multiplikativen Modell vereinbar ist, wohingegen sich das additive Modell als nicht-konsistent mit den Daten herausstellte. Mit anderen Worten: Risikofaktoren, die sich protektiv gegenüber dem "Normalrisiko", an Brustkrebs zu erkranken, verhalten, wirken auch protektiv gegenüber dem strahleninduzierten Brustkrebsrisiko. Entsprechend erhöhen Risikofaktoren, die das Normalrisiko anheben auch das strahleninduzierte Risiko. Eine (vollendete) Schwangerschaft in jungen Jahren, mehrere Geburten und eine lange Stillperiode sind also mit einem reduzierten strahlenbedingten Brustkrebsrisiko assoziiert. Selbst bei Frauen, die in jungen Jahren bestrahlt wurden, scheint sich eine frühe Schwangerschaft, die *nach* der Exposition stattfindet, protektiv auf das Risiko eines strahleninduzierten Mammakarzinoms auszuwirken.

3.1.4 Eigene Risikoanalysen zur Brustkrebsinzidenz in der LSS-Kohorte – alternative Modelle

Wie bereits erwähnt, werden die Daten zur Krebsinzidenz des LSS-Kollektivs für den Beobachtungszeitraum 1958 bis 1987 von der *Radiation Effects Research Foundation*, RERF, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt (47 674 weibliche Personen, 529 Brustkrebsfälle). Es handelt sich hierbei nicht um die individuellen Daten der Atombombenüberlebenden, sondern um Daten in kategorisierter Form (siehe Abschnitt 2 dieses Kapitels und APPENDIX II).

Der Risikomodellierung wird zunächst eine kurze deskriptive Analyse der Brustkrebsraten der LSS-Kohorte vorangestellt. Dies geschieht mithilfe von Hazardfunktionen (kumulativen Tumorraten^A), die in Abb.A4 für fünf Expositionsalter-Kategorien jeweils getrennt für die Untergruppe niedrig exponierter Frauen (<10 mGy), also für die Kontrollgruppe, und für eine Untergruppe *höher* exponierter Frauen (≥ 100 mGy) gegeben werden. Der Dosiseffekt lässt sich deutlicher visualisieren, wenn für die zweite Untergruppe, also die Expositionsgruppe, die Daten der zweiten Dosiskategorie (10–100 mGy) ausgeschlossen werden. Im unteren Teil der Abb.A4 ist zudem für jede Expositionsalter-Kategorie die kumulative Anzahl der Brustkrebsfälle aufgetragen.

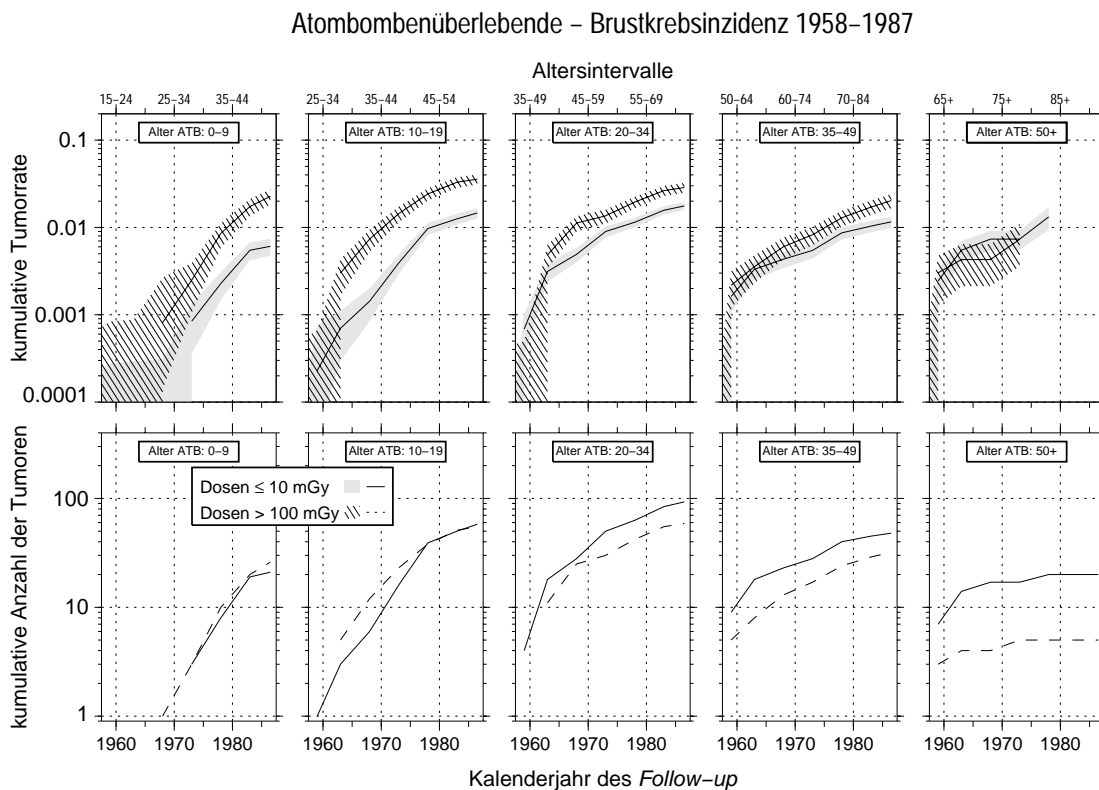


Abb.A4: Kumulative Tumorraten^A (oben) und kumulative Anzahl der Brustkrebsfälle (unten) in Abhängigkeit von Kalenderjahr des *Follow-up* für die Kohorte der Atombombenüberlebenden 1958 bis 1987. Auf den oberen Abszissen sind die zugehörigen Altersintervalle angegeben. Die Funktionen sind für fünf Expositionsalter-Kategorien abgebildet. Die schraffierten bzw. grauen Bereiche zeigen die geschätzten Raten \pm Standardfehler; dabei beziehen sich die schraffierten Flächen auf die Untergruppen der Frauen mit mindestens 100 mGy Kolondosis, die grauen Flächen auf die Kontrollgruppen (≤ 10 mGy). (ATB: *Age at the Time of Bombing*)

Die kumulativen Tumorraten lassen sich für geringe Werte als Wahrscheinlichkeit interpretieren, bis zum jeweiligen Zeitpunkt nach Exposition (Kalenderjahr) an Brustkrebs zu erkranken^A. Die Raten in Abb.A4 liegen in keinem Fall über 0.05 und lassen diese Interpretation zu. In der Abbildung ist die Abhängigkeit des erhöhten relativen Brustkrebsrisikos von Bestrahlungsalter offensichtlich: für Expositionsalter unter 35 Jahren liegen die kumulativen Tumorraten der Expositionsgruppe (≥ 100 mGy) deutlich oberhalb der Raten der Kontrollkohorte (< 10 mGy). Dabei setzt für die niedrigste Kategorie von Expositionsaltern (< 10 Jahre) eine sichtbare Erhöhung der Rate erst in einem Lebensalter ein, in dem auch die Normalraten höhere Werte annehmen, nämlich ab etwa dem 35. Lebensjahr. Für Expositionsalter über 50 Jahren ist keine Abweichung der kumulativen Tumorraten der Expositionsgruppe im Vergleich zur Kontrollkohorte zu beobachten, allerdings sind hier die Absolutzahlen der beobachteten Brustkrebsfälle sehr gering (siehe untere rechte Abbildung der Graphik) – die Brustkrebsnormalraten für japanische Frauen, die vor 1900 geboren wurden, nehmen generell sehr niedrige Werte an.

Grundlage der nun folgenden Risikomodellierung ist ein relatives Risikomodell^A der Form

$$\mathbf{R}: \quad r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta r r(a, e, D)),$$

d.h. es wird – wie allgemein üblich – von der Annahme ausgegangen, dass sich die (strahlenbedingte) zusätzliche Rate, Δr , proportional zur altersspezifischen Normalrate, r_0 , verhält: $\Delta r = r_0 \cdot \Delta r r$. Mit $\Delta r r$ wird dabei die zusätzliche *relative* Rate bezeichnet. Die Risikoanalyse erfolgt mit Amfit [Pr93].

Im Folgenden wird zunächst die Modellierung der Normalrate, r_0 , beschrieben.

3.1.4.1 Modellierung der Brustkrebsnormalraten

Analog zu der RERF-Analyse von Thompson et al. [Th94] wurden bei der Modellierung des erhöhten Brustkrebsrisikos die Normalraten für Brustkrebsinzidenz wie folgt an die Daten der LSS-Kohorte angepasst:

$$\mathbf{N}: \quad r_0 = \lambda_1 \cdot \exp\left(\lambda_2 \cdot (e - 30) + \lambda_{Naga} + \lambda_3 \cdot \ln\left(\frac{a}{50}\right) + \lambda_4 \cdot \ln^2\left(\frac{a}{50}\right)\right),$$

oder hierzu äquivalent:

$$\mathbf{N}: \quad r_0 = \lambda_1 \cdot \exp(\lambda_2 \cdot (e - 30)) \cdot \exp(\lambda_{Naga}) \cdot \left(\frac{a}{50}\right)^{\lambda_3 + \lambda_4 \cdot \ln\left(\frac{a}{50}\right)}.$$

Die Normalraten enthalten also Abhängigkeiten vom Alter, a , und einen Term, $\exp(\lambda_{Naga})$, um potentiellen Unterschieden der Raten zwischen Hiroshima und Nagasaki Rechnung zu tragen. Zudem wird durch die vom Alter bei Exposition, e , abhängige Exponentialfunktion ein eventueller kalenderjahrabhängiger Trend berücksichtigt (im Falle der Atombombenüberlebenden steht das Alter bei Exposition e direkt im Zusammenhang mit dem Kalenderjahr der Geburt, also $1945 - e$). Der Logarithmus der Altersabhängigkeit ist eine linear-quadratische Funktion von $\ln(a)$; hiermit kann ein Kurvenverlauf beschrieben werden, der mit zunehmendem Alter, a , zunächst zu- und im höheren Altersbereich wieder abnimmt (mit Maximum bei

$50 \cdot \exp(-\lambda_3/2 \cdot \lambda_4)$), ein Trend, der tatsächlich für die Normalraten der Brustkrebsinzidenz beobachtet wird.

Werden die Normalraten lediglich für die Kontrollkohorte, also für die Untergruppe derjenigen Personen mit weniger als 10 mGy Kolondosis (d.h. der ersten Dosiskategorie, siehe APPENDIX II), modelliert, also für die Gruppe, bei der von keiner Erhöhung der Krebsraten durch Strahlenexposition ausgegangen wird, so lauten die Schätzungen der Parameter:

Tab.A2: Parameterschätzungen für die Brustkrebs-Normalraten bei Modellierung der Raten gemäß Gl. N für die Kontrollkohorte (Gruppe der Personen mit Kolondosen unterhalb von 10 mGy)

λ_1	λ_2	λ_{Naga}	λ_3	λ_4
5.109 ± 1.127	-0.026 ± 0.008	-0.086 ± 0.136	2.533 ± 0.471	-4.657 ± 1.042

Werden dagegen die Normalraten für das gesamte Kollektiv unter Verwendung eines konstanten relativen Risikomodells^A mit linearer Dosisabhängigkeit modelliert, so ergeben sich die Schätzungen:

Tab.A3: Parameterschätzungen für die Brustkrebs-Normalraten bei Modellierung der Raten gemäß Gl. N für die gesamte Kohorte unter Verwendung eines konstanten relativen Risikomodells

λ_1	λ_2	λ_{Naga}	λ_3	λ_4
4.397 ± 1.092	-0.036 ± 0.005	-0.115 ± 0.099	2.44 ± 0.302	-3.19 ± 0.614

In beiden Fällen trägt der Städteparameter, λ_{Naga} , nicht signifikant zur Verbesserung der Anpassung der Normalraten an die Daten bei.

Abbildung A5 zeigt die gemäß Tab.A3 modellierten Normalraten aufgetragen gegen Alter bei Diagnose für unterschiedliche Geburtsjahre (äquivalent zu Alter bei Exposition) und im Vergleich die Normalraten nach den Krebsregistern für Hiroshima (1981-1985) und Nagasaki (1983-1987), entnommen aus *Cancer Incidence in 5 Continents, Vol. VI* [Mu92]. Die durchgezogenen dunkelgrauen Linien resultieren jeweils aus der Annahme, dass eine Person des Alters, a , im Jahre 1983 (Hiroshima) bzw. 1985 (Nagasaki) (jeweilige Mitte des in [Mu92] betrachteten Zeitintervalls) im Jahre 1945 das entsprechende Alter, e , hatte. Wie der Abbildung zu entnehmen ist, stimmen diese Kurven recht gut mit den Normalraten aus den Krebsregistern überein.

Bei der Modellierung nachfolgender Modelle wurden die Parameter der Normalraten nicht auf konstanten Werten gehalten, sondern frei gelassen, um die Information der vollständigen Daten einzubringen. Zu jedem Modell gehört also eine individuelle Normalrate derart, dass die Anpassung optimal ist. Die resultierenden Parameterschätzungen für die Normalraten variieren dabei jeweils von den in Tab.A3 angegebenen, allerdings nur geringfügig.

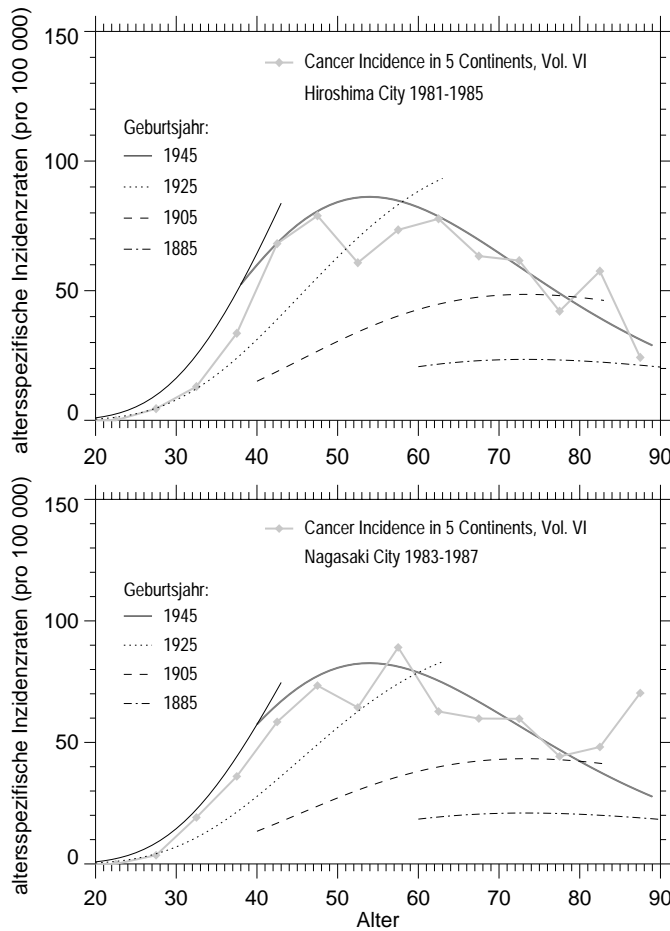


Abb.A5:

Gemäß Gl. N und Tab.A3 modellierte Normalraten aufgetragen gegen Alter bei Diagnose für unterschiedliche Geburtsjahre. Zum Vergleich (hellgraue Linien) sind die Normalraten für Hiroshima (obere Graphik) und Nagasaki (untere Graphik) [Mu92] eingezeichnet. Die durchgezogenen dunkelgrauen Linien resultieren jeweils aus der Annahme, dass eine Person des Alters, a , im Jahre 1983 (Hiroshima, obere Graphik) bzw. im Jahre 1985 (Nagasaki, untere Graphik) im Jahre 1945 das entsprechende Alter, e , hatte.

Beispiel für die obere Graphik:

Im Jahre 1983 ist eine Person 40 Jahre alt und somit im Jahre 1943 geboren. Ihr Alter bei Exposition beträgt also 2 Jahre. Mithilfe der Gl. N kann nun der Wert für die durchgezogene dunkelgraue Linie berechnet werden.

3.1.4.2 Age-at-exposure-Modelle für Brustkrebsinzidenz in der LSS-Kohorte

Im Folgenden werden Modelle für das zusätzliche relative Brustkrebsrisiko (entsprechend Gleichung R) beschrieben, die außer von der Dosis, D , auch vom Alter bei Exposition, e , abhängig sind (Age-at-exposure-Modelle). Dabei wird zunächst von der Annahme einer linearen Dosisfunktion ausgegangen, da die von RERF durchgeführten Analysen keinerlei Abweichung der Dosisabhängigkeit von Linearität zeigen. Später werden jedoch mögliche nichtlineare Kurvenverläufe für die Dosisbeziehung diskutiert (siehe Abschnitt 3.1.4.5). Ausgangspunkt der folgenden Risikomodellierung ist also stets das einfache Modell mit linearer Dosisabhängigkeit ohne Alters- oder Zeitfunktionen

$$I_D \quad \Delta rr(D) = \alpha \cdot D.$$

Tabelle A4 enthält die Parameterschätzung für α nach Modell I_D , die Deviance^A, das Pearson'sche χ^2 ^A ($df = \text{degrees of freedom}$: Anzahl der Freiheitsgrade) – beides Maße für die Güte der Anpassung – und die geschätzte Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

Tab.A4: Parameterschätzung und zugehöriger Standardfehler für Ausgangsmodell I_D nach Risikomodellierung der LSS-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α	Deviance	Pearson'sches χ^2 ($df = 1352$)	# der zusätzlichen Fälle
I_D	1.581 ± 0.280	814.60	1330	93

Um einen ersten Eindruck von der Abhängigkeit der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Gy von Alter bei Exposition zu erlangen, sind in der nachfolgenden Abbildung zunächst die sogenannten Punktschätzungen für die sechs Alterskategorien <10 Jahre, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49 und ≥ 50 Jahre aufgetragen: jede dieser Punktschätzungen ist über dem Mittelwert der Expositionsalter der zugehörigen Alterskategorie aufgetragen und repräsentiert die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy für das jeweilige Altersintervall:

$$\Delta rr(e, D) = \alpha_k \cdot D \cdot I_k \quad \text{mit } I_k = \begin{cases} 1 & \text{für } e \in [e_k, e_{k+1}) \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (e_0 = 0; e_1 = 10, \dots)$$

Anstelle der in Abb.A6 gewählten Art der Darstellung (*Punktschätzungen*) könnte also auch eine *Stufenfunktion* zur bestrahlungsalterabhängigen Beschreibung der zusätzlichen relativen Raten verwendet werden.

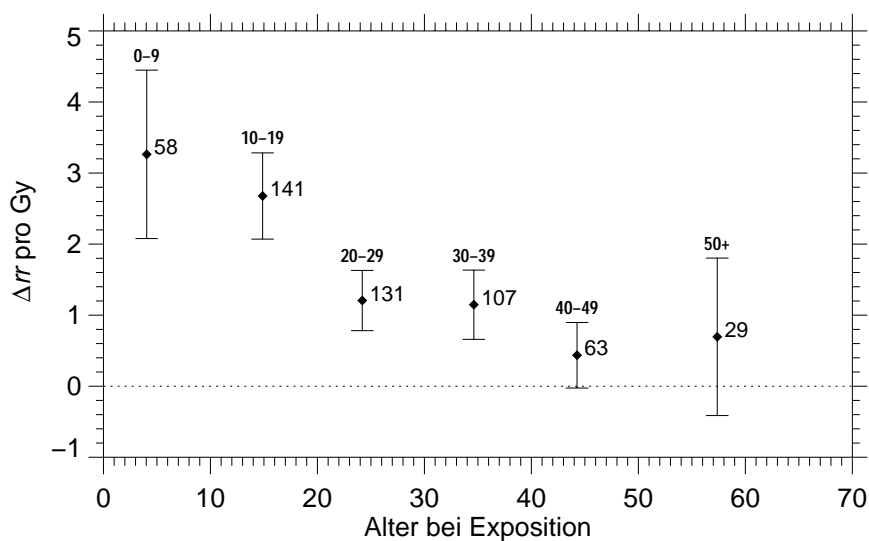


Abb.A6: Schätzungen der zusätzlichen relativen Brustkrebsraten, Δrr , pro Gy (\blacklozenge) für die Alterskategorien <10, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49 und ≥ 50 Jahre bei Exposition und zugehörige Standardfehler für die Kohorte der Atombombenüberlebenden (*Follow-up* 1958-1987). Die Zahlen an den Rauten bezeichnen die jeweilige Anzahl beobachteter Mammakarzinome.

Abbildung A6 legt – wie auch die Ergebnisse des RERF-Inzidenzberichtes [Th94] – eine mit zunehmenden Alter bei Exposition, e , fallende Funktion nahe. Typischerweise wird diese Abhängigkeit von e mithilfe einer Exponentialfunktion beschrieben (vergleiche Modell M_E nach [To94]):

$$I_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (e - 30)) \quad (\beta < 0).$$

Alternativ können jedoch auch andere mathematische Funktionen in Betracht gezogen werden. Gerade für geringe und für höhere Alter bei Exposition ist die Datenlage im Vergleich zum mittleren Altersbereich unsicher. Der Verlauf der Kurve wird also im wesentlichen durch die Daten im mittleren Altersbereich bestimmt, die gewählte mathematische Funktion prägt dann entsprechend den Verlauf zu niedrigeren bzw. zu höheren Bestrahlungsaltern hin.

Beispielsweise kann anstelle einer Exponentialfunktion eine Potenzfunktion zur Modellierung verwendet werden:

$$\text{II}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \left(\frac{e}{30} \right)^\beta \quad (\beta < 0).$$

Die nachfolgend dargestellte Funktion in Modell III_E beschreibt eine Abhängigkeit, die das zusätzliche relative Risiko, Δrr , pro Gy mit zunehmendem Alter bei Exposition, e , für niedrige Bestrahlungsalter weniger steil abfallen lässt:

$$\text{III}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot e^\delta) \quad (\delta > 1).$$

Nachteilig bei diesem Modell ist, dass der Parameter δ – bei Anwendung von AMFIT^A [Pr93] – nicht als freier Parameter im Modell implementiert werden kann, sondern vorgegeben werden muss. Damit besteht lediglich die Möglichkeit, δ eigenhändig zu variieren und schließlich dasjenige δ auszuwählen, welches die beste Güte der Anpassung (d.h. die geringste *Deviance*^A) liefert.

Die bisher betrachteten Modellen postulieren ein mit dem Alter bei Exposition, e , monoton abnehmendes relatives Risiko pro Gy. Allerdings haben Frauen, die bei Bombenabwurf jünger als 10 Jahre waren, erst in den letzten *Follow-up*-Jahren ein Alter erreicht, in dem die Normalraten für Brustkrebs deutlich ansteigen, so dass die Anzahl der Fälle hier bislang relativ gering ist (siehe Abb.A6). Für diese jüngste Alterskohorte ist also eine Abschätzung des relativen Brustkrebsrisikos noch mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Andererseits liefert der Brustkrebsinzidenz-Report von Tokunaga et al. [To94] einen deutlicheren Hinweis auf ein ausgeprägtes relatives Risiko für die bei Exposition jüngste Gruppe von Atombombenüberlebenden. Ein wellenförmigen Verlauf des zusätzlichen relativen Risikos, Δrr , mit zunehmendem Alter bei Exposition, e (also ein Ansteigen und anschließendes Abfallen von Δrr) wäre dennoch denkbar. Im folgenden werden daher zwei entsprechende Modelle betrachtet:

Modell IV_E enthält eine von e abhängige Funktion, die ihr Maximum bei $30 - \frac{\beta_1}{2\beta_2}$ besitzt, und damit – je nach Parameterschätzungen – für den Bereich $e > 0$ monoton sein kann oder ansteigend und abfallend:

$$\text{IV}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp\left(\beta_1 \cdot (e - 30) + \beta_2 \cdot (e - 30)^2\right).$$

Modell V_E schließlich beinhaltet eine mit zunehmendem Alter bei Exposition, e , ansteigende und für $e > \exp\left(\frac{\beta_1}{2\beta_2}\right)$ abfallende Funktion:

$$\text{V}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot \exp\left(\beta_1 \cdot \ln\left(\frac{e}{30}\right) + \beta_2 \cdot \ln^2\left(\frac{e}{30}\right)\right) = \alpha \cdot D \cdot \left(\frac{e}{30}\right)^{\beta_1 + \beta_2 \cdot \ln\left(\frac{e}{30}\right)}$$

Im Vergleich zu Modell I_D , also einem Modell *ohne* Abhängigkeit von Alter bei Exposition, verbessert sich die Güte der Anpassung bei den *Age-at-exposure*-Modellen signifikant: Die *Deviance*^A nimmt um mindestens 4.9 ab (Modell II_E relativ zu I_D)¹⁴.

¹⁴ Werden zwei Modelle miteinander verglichen, die sich in ihrer Anzahl der Parameter unterscheiden, so lässt sich der *Likelihood Ratio Test (LRT)*^A anwenden, um zu prüfen, ob durch die Hinzunahme eines oder mehrerer Parameter die Anpassung tatsächlich signifikant verbessert wird. Die Differenz der *Deviance* eines Modells zu einem anderen Modell ist asymptotisch χ^2 -verteilt mit n Freiheitsgraden, wobei n die Anzahl der Parameter ist, um die sich die beiden zu vergleichenden Modelle unterscheiden. Z.B. muss für $n=1$ die *De-*

Da die Modelle I_E bis III_E jeweils die gleiche Anzahl von Parametern besitzen, lässt sich die Güte der Anpassung durch direkten Vergleich der *Deviance* prüfen^A. Tabelle A5 gibt für die drei genannten Modelle die Parameterschätzungen, die zugehörige *Deviance* und das *Pearson'sche* χ^2 ^A an (Anzahl der Freiheitsgrade [*df*: *degrees of freedom*]: 1351). Zudem ist die mithilfe des jeweiligen Modelles geschätzte Anzahl von zusätzlichen ("strahleninduzierten") Brustkrebsfällen gegeben.

Tab.A5: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle I_E, II_E und III_E nach Risikomodellierung der LSS-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α	β	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches</i> χ^2 (<i>df</i> = 1351)	# der zusätzlichen Fälle
I _E	1.198 ± 0.296	-0.042 ± 0.015	806.68	1324	94
II _E	1.338 ± 0.281	-0.442 ± 0.178	809.70	1294	95
III _E ($\delta = 1.3$)	3.707 ± 1.111	-0.014 ± 0.005	806.54	1336	93

Unter den Modellen mit zwei freien Parametern für die zusätzliche relative Rate, Δrr , besitzt Modell III_E den niedrigsten Wert für die *Deviance* und liefert somit die beste Anpassung, jedoch ist der Unterschied in Vergleich zu Modell I_E, also dem "klassischen" *Age-at-exposure*-Modell, minimal. Die geschätzte Anzahl der Brustkrebsfälle, die auf die Strahlung zurückzuführen wäre, entspricht etwa 32% aller Mammakarzinome, die in der "Expositionsgruppe" (≥ 10 mGy) beobachtet wurden (insgesamt 295 Fälle).

Die zu den Modellen IV_E und V_E gehörigen Parameterschätzungen enthält Tab.A6.

Tab.A6: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle IV_E und V_E nach Risikomodellierung der LSS-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α	β_1	β_2	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches</i> χ^2 (<i>df</i> = 1350)	# der zusätzlichen Fälle
IV _E	1.201 ± 0.305	-0.049 ± 0.026	$-3.26 \cdot 10^{-4}$ ± $10.3 \cdot 10^{-4}$	806.60	1337	93
V _E	1.146 ± 0.297	-1.282 ± 0.519	-0.350 ± 0.198	806.32	1328	93

Die von Alter bei Exposition, e , abhängige Funktion in Modell IV_E besitzt ihr Maximum für negative Werte von e und hat somit (für positive Werte von e) keinen wellenförmigen, sondern einen monoton fallenden Verlauf. Gegenüber Modell I_E (welches als "eingebettetes Modell"^A von Modell IV_E bezeichnet werden kann) ist die Verbesserung unbedeutend.

viance-Differenz mindestens 3.84 betragen, damit die Anpassung als "signifikant besser" bezeichnet werden kann. Siehe APPENDIX I, Abschnitt 4.1, für nähere Erläuterungen und dort Tabelle AX-9 für weitere Werte.

In Abb.A7 sind zum Vergleich die Werte der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Gy aller oben beschriebenen *Age-at-exposure*-Modelle in Abhängigkeit von Bestrahlungsalter, e , aufgetragen. Die Kurven für die Modelle III_E und IV_E stimmen nahezu überein.

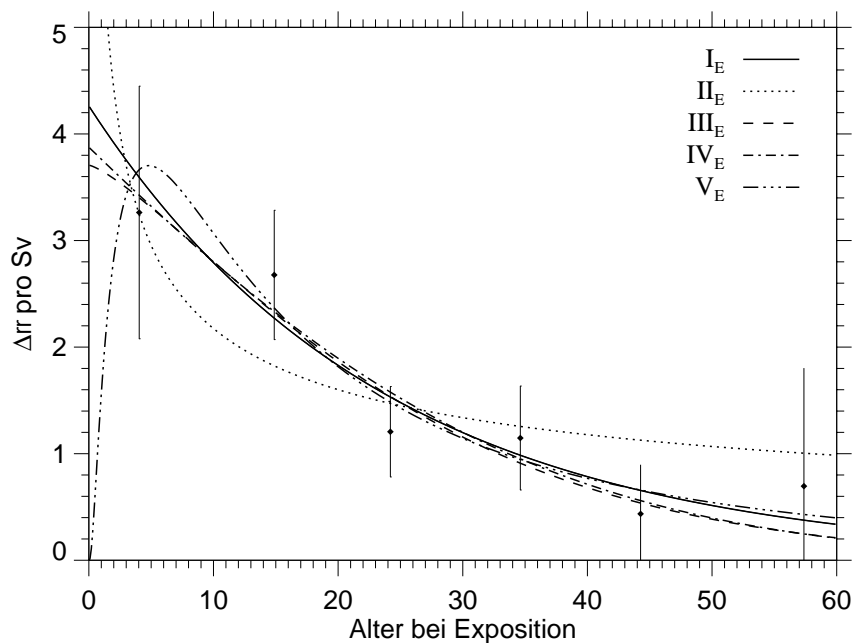


Abb.A7: Zusätzliche relative Raten, Δrr , pro Gy für Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit von Alter bei Exposition unter Annahme der Modelle I_E bis V_E zur Anpassung an die Daten der Atombombenüberlebenden (*Follow-up* 1958-1987). Zur Orientierung sind zudem die Punktschätzungen mit den zugehörigen Standardfehlern aus Abb.A6 gegeben.

Modell V_E ($df = 1350$) besitzt die geringste *Deviance*. Die Verbesserung der Anpassung im Vergleich zu Modell II_E ($df = 1351$) – Modell II_E ist wiederum "eingebettet" \rightarrow^A in Modell V_E – ist nennenswert, jedoch nicht signifikant: relativ zu Modell II_E verringert sich die *Deviance* \rightarrow^A in Modell V_E um 3.38 ($p=0.07$) \rightarrow^A . Erst wenn – bei einem Unterschied von einem Freiheitsgrad – die *Deviance* um mindestens 3.84 abnimmt, kann die Anpassung als "signifikant besser" bezeichnet werden. Die Abnahme der *Deviance* um immerhin 3.38 kann jedoch dahingehend interpretiert werden, dass ein Kurvenverlauf, wie er durch die Potenzfunktion in Modell II_E postuliert wird, keine besonders gute Anpassung an die Daten liefert.

Ein Kurvenverlauf nach Modell V_E (siehe Abb.A7) mit einer bis zum Expositionsalter 5 ansteigenden und danach abfallenden Funktion – also mit "Nullrisiko" für Bestrahlungsalter 0 – ist zum aktuellen Zeitpunkt des *LSS-Follow-up* nicht zu rechtfertigen. Ein klareres Bild über den Verlauf des zusätzlichen relativen Risikos für die geringsten Bestrahlungsalter wird sich wohl erst nach weiteren zehn bis zwanzig Jahre der Beobachtung ergeben. Ohnehin lassen sich Annahmen über Δrr für die niedrigste Alterskategorie nur bei expliziter Verwendung der individuellen Daten eruieren; da die frei verfügbaren Daten in 5-Jahresintervallen vorliegen, kann ein für die ersten 5 Altersjahre bei Exposition angepasster Kurvenverlauf nur hypothetisch sein.

Alternativ zu stetigen Funktionen, $f(e)$, können auch Stufenfunktionen in Betracht gezogen werden, um die Abhängigkeit von Alter bei Exposition zu beschreiben:

$$\Delta rr(e, D) = \alpha_k \cdot D \cdot I_k \text{ mit } I_k = \begin{cases} 1 & \text{für } e \in [e_k, e_{k+1}) \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}.$$

Beispielsweise verwendete das BEIR V¹⁵-Komitee in seinen Analysen Stufenfunktionen (vergleiche KOMBINIERTEN STUDIENKOHORTEN) und wies auf eine deutliche Verbesserung der Anpassung im Vergleich zu stetigen Funktionen hin.

Tatsächlich liefert die Risikoanalyse für eine Stufenfunktion mit den Expositionsalterintervallen $e < 20$ und $e \geq 20$ bei Modellen mit zwei Stufen ($S_{E, I}$) und eine Funktion mit den Intervallen $e < 20$, $20 \leq e < 40$ und $e \geq 40$ bei Modellen mit drei Stufen ($S_{E, II}$) bessere Anpassungen an die Brustkrebs-Inzidenzdaten als die Modelle I_E bis V_E .

$$S_{E, I} \quad \Delta rr(e, D) = \begin{cases} \alpha_1 \cdot D & \text{für } e < 20 \\ \alpha_2 \cdot D & \text{für } e \geq 20 \end{cases}$$

$$S_{E, II} \quad \Delta rr(e, D) = \begin{cases} \alpha_1 \cdot D & \text{für } e < 20 \\ \alpha_2 \cdot D & \text{für } 20 \leq e < 40 \\ \alpha_3 \cdot D & \text{für } e \geq 40 \end{cases}.$$

Tab.A7: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle $S_{E, I}$ und $S_{E, II}$ nach Risikomodellierung der LSS-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α_1	α_2	α_3	Deviance	Pearson'sches χ^2 (df=1351 (-1))	# der zusätzlichen Fälle
$S_{E, I}$	2.70 ± 0.56	1.02 ± 0.29	–	805.12	1338	93
$S_{E, II}$	2.77 ± 0.57	1.18 ± 0.33	0.48 ± 0.44	803.97	1351	93

Die Hinzunahme eines weiteren Parameters, α_3 (Modell $S_{E, II}$), liefert keine signifikante Verbesserung der Anpassung (Verringerung der Deviance in Modell $S_{E, II}$ im Vergleich zu Modell $S_{E, I}$ um lediglich 1.15; $p=0.3$).

Modell $S_{E, I}$ besitzt – bei gleicher Anzahl von Freiheitsgraden – eine um lediglich 1.5 geringere Deviance als Modell I_E oder III_E . Eine stetige Funktion ist jedoch einem letztendlich unrealistischen und an eine vorgegebene Einteilung in Alterskategorien gebundenen Stufenmodell vorzuziehen, da Stufenfunktionen für viele praktische Anwendungen ungeeignet sind (beispielsweise im Zusammenhang mit Kompensationsfragen nach beruflichen Strahlenexpositionen, zu deren Klärung sogenannte Verursachungswahrscheinlichkeiten berechnet werden [Ch95]).

Angesichts obiger Überlegungen scheint das "klassische" Age-at-exposure-Modell I_E von den betrachteten Age-at-exposure-Modellen tatsächlich hinreichend gut geeignet, um die zusätzliche relative Rate, Δrr , für Brustkrebsinzidenz in der Kohorte der Atombombenüberlebenden

¹⁵ BEIR: *Biological Effects of Ionizing Radiations*; siehe Fußnote 9

(*Follow-up* 1958-1987) zu beschreiben. Modell I_E postuliert mit jedem zusätzlichen Expositionsaltersjahr eine Abnahme von Δrr pro Gy um 4%.

3.1.4.3 Age-attained-Modelle für Brustkrebsinzidenz in der LSS-Kohorte

Analog zum vorherigen Abschnitt, in dem Modellierungen des Brustkrebsrisikos mithilfe des *Age-at-exposure*-Modells beschrieben wurden, folgt nun eine Betrachtung der Modelle, die – zusätzlich zur Dosis, D – vom erreichten Lebensalter bei Diagnose, a , abhängig sind (*Age-attained*-Modelle). Ausgangspunkt ist wiederum das einfache Modell I_D .

Entsprechend Abb.A6 sind zunächst in Abb.A8 die Punktschätzungen der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Gy für die Alterskategorien <30 Jahre, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 und ≥ 70 Jahre aufgetragen. In der Studienkohorte wurden nur 5 Brustkrebsfälle vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert, entsprechend groß ist für diesen Altersbereich der Standardfehler für Δrr pro Gy. Werden die ersten beiden Alterskategorien zusammengefasst ($a < 40$ Jahre), so lautet die Schätzung für Δrr 3.9 (± 1.3) pro Gy und entspricht somit etwa Δrr für die Altersklasse 30-39 Jahre. Die Punktschätzung, Δrr pro Gy, für die Kategorie ≥ 70 Jahre liegt oberhalb der Werte für Δrr pro Gy der beiden Altersklassen 50-59 und 60-69 Jahre, sie ist jedoch – wie auch die Schätzung für die Alterskategorie 60-69 Jahre – nicht signifikant von Null verschieden. Werden die letzten beiden Altersklassen gemeinsam betrachtet ($a \geq 60$ Jahre), so lautet der Schätzwert für Δrr 0.6 (± 0.34) pro Gy.

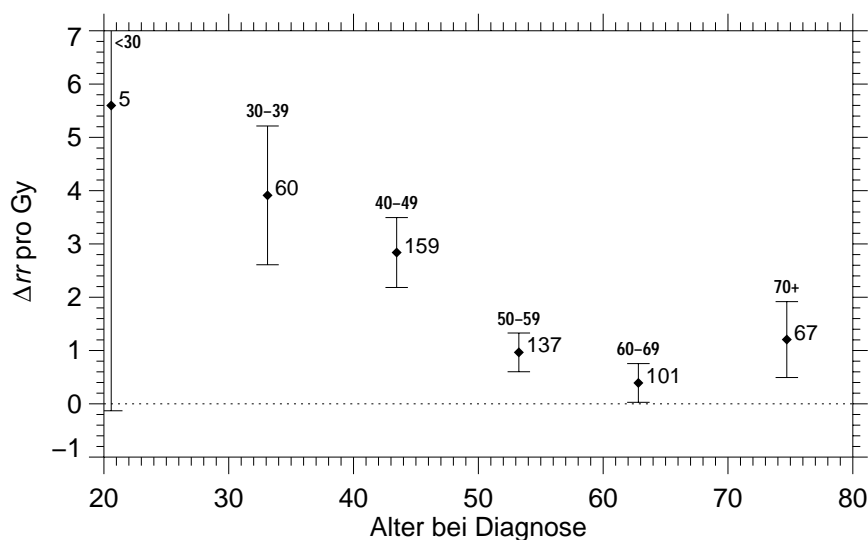


Abb.A8: Schätzungen der zusätzlichen relativen Brustkrebsraten, Δrr , pro Gy (\blacklozenge) für die Alterskategorien <30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 und ≥ 70 Jahre bei Diagnose und zugehörige Standardfehler für die Kohorte der Atombombenüberlebenden (*Follow-up* 1958-1987). Die Zahlen an den Rauten bezeichnen die jeweilige Anzahl beobachteter Mammakarzinome.

Im wesentlichen beschreibt die gesuchte, von Alter bei Diagnose, a , abhängige Funktion $g(a)$ gemäß Abb.A8 eine fallende Kurve, wobei der Verlauf für Alter unterhalb von 30 Jahren unsicher ist. Nachfolgend handelt es sich bei Modell I_A um das "klassische" *Age-attained*-Modell, welches mithilfe einer Exponentialfunktion beschrieben wird. Modell II_A beinhaltet eine Potenzfunktion. Die Parameterschätzungen sind Tab.A8 zu entnehmen.

$$I_A \quad \Delta rr(a, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (a - 60)) \quad \beta < 0$$

$$\text{II}_A \quad \Delta rr(a, D) = \alpha \cdot D \cdot \left(\frac{a}{50} \right)^\beta \quad \beta < 0$$

Tab.A8: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle I_A und II_A nach Risikomodellierung der LSS-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α	β	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches</i> χ^2 (<i>df</i> = 1351)	# der zusätzlichen Fälle
I _A	0.998 ± 0.283	-0.058 ± 0.018	803.08	1308	91
II _A	1.699 ± 0.312	-2.437 ± 0.783	804.54	1300	93

Da die Datenlage für junge Alter unsicher ist, sind – ähnlich wie bei den *Age-at-exposure*-Modellen – Modelle mit wellenförmigen altersabhängigen Funktionen denkbar. Die Modelle III_A und IV_A beschreiben daher wiederum einen wellenförmigen Verlauf der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Gy:

$$\text{III}_A \quad \Delta rr(a, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta_1 \cdot (a - 60) + \beta_2 \cdot (a - 60)^2)$$

$$\text{IV}_A \quad \Delta rr(a, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp\left(\beta_1 \cdot \ln\left(\frac{a}{50}\right) + \beta_2 \cdot \ln^2\left(\frac{a}{50}\right)\right) = \alpha \cdot D \cdot \left(\frac{a}{50}\right)^{\beta_1 + \beta_2 \cdot \ln\left(\frac{a}{50}\right)}$$

Nachfolgende Tabelle enthält die relevanten Werte für die Modelle III_A und IV_A.

Tab.A9: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle III_A und IV_A nach Risikomodellierung der LSS-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α	β_1	β_2	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches</i> χ^2 (<i>df</i> = 1350)	# der zusätzlichen Fälle
III _A	0.542 ± 0.287	-0.177 ± 0.069	-0.0041 ± 0.0023	800.77	1367	83
IV _A	2.023 ± 0.434	-4.318 ± 1.312	-7.275 ± 3.835	800.19	1338	87

Ebenso wie durch Hinzunahme einer Funktion, die von Alter bei Exposition abhängig ist, verbessert sich die Güte der Anpassung auch durch Hinzunahme einer Altersabhängigkeit gegenüber Ausgangsmodell I_D mit reiner Dosisabhängigkeit. Im Vergleich zu den *Age-at-exposure*-Modellen mit der gleichen Anzahl von Freiheitsgraden ist die Güte der Anpassung der hier betrachteten *Age-attained*-Modelle allgemein geringfügig besser.

Die *Deviance* von Modell III_A verringert sich gegenüber der *Deviance* des eingebetteten Modells I_A um 2.3 ($p=0.13$), also nicht signifikant. Dagegen nimmt die *Deviance* von Modell IV_A signifikant um 4.35 im Vergleich zu Modell II_A ab ($p=0.04$). Gleichzeitig liefert Modell IV_A die beste Güte der Anpassung.

Abbildung A9 enthält alle aus den oben betrachteten *Age-attained*-Modellen resultierenden Schätzungen der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Gy aufgetragen gegen das Alter, a .

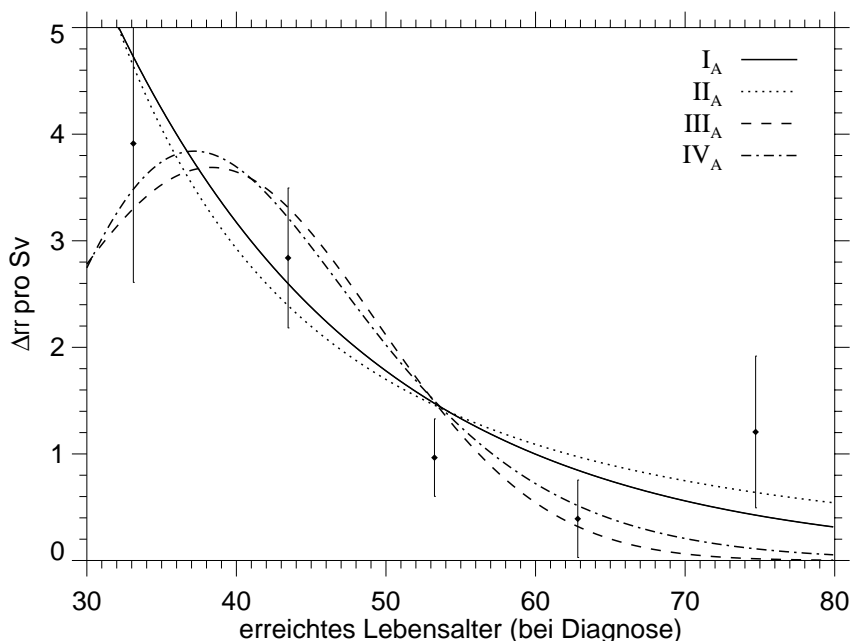


Abb.A9: Zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy für Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter unter Annahme der Modelle I_A bis IV_A zur Anpassung an die Daten der Atombombenüberlebenden (*Follow-up* 1958-1987). Zur Orientierung sind zudem die Punktschätzungen mit den zugehörigen Standardfehlern aus Abb.A8 gegeben.

Wird nun analog zu der Analyse von Tokunaga et al. [To94] verfahren und Modell I_A ein Term entsprechend Modell $M_{A, II}$ hinzugefügt,

$$I_{A, II} \quad \Delta rr(a, D) = \alpha_1 \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (a - 60) + \alpha_2 \cdot I_{a < a_0}),$$

so resultiert für $a_0 = 35$ Jahre tatsächlich ebenfalls eine Verbesserung der Anpassung (Verringerung der *Deviance* um 2.3, $p=0.13$). Allerdings hat die resultierende Parameterschätzung α_2 einen *negativen* Wert, somit wird Δrr für die Gruppe der Frauen, deren Alter bei Diagnose unter 35 ist, geringer geschätzt ($\exp(-1.027)=0.36$):

Tab.A10: Parameterschätzung und zugehöriger Standardfehler für das Modell $I_{A, II}$ ($a_0=35$) nach Risikomodellierung der *LSS*-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α_1	α_2	β	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches</i> χ^2 (<i>df</i> = 1350)	# der zusätzlichen Fälle
$I_{A, II}$ ($a_0=35$)	0.912 ± 0.281	-1.027 ± 0.734	-0.0699 ± 0.0198	800.76	1315	90

Der Analyse von Tokunaga et al. [To94] liegen 34 Brustkrebsfälle zugrunde, die bis zum 35. Lebensjahr auftraten, von den betreffenden Frauen waren 29 exponiert, hiervon 27 mit bekannten *DS86*-Dosen. Dagegen beruht die aktuelle Analyse auf nur 19 Fällen (13 exponiert).

Zudem ist die Anzahl der Spontanfälle in der aktuellen Analyse mittels obiger Gleichung N für die Normalraten berechnet; damit beträgt in der Alterskategorie 0 bis 34 Jahre die erwartete Anzahl der Mammakarzinome 17. Demgegenüber haben Tokunaga et al. bei ihren Berechnungen die Normalraten nicht modelliert sondern mithilfe einer Stratifizierung (nichtparametrisch) geschätzt (vergleiche Abschnitt 3.2 zur Brustkrebsmortalität in der LSS-Kohorte); die erwartete Anzahl der Fälle ist damit möglicherweise geringer. (Im aktuellen Datenset und bei Analyse mittels Stratifizierung beträgt die erwartete Anzahl der Mammakarzinome 13; der Parameter α_2 hätte damit tatsächlich ebenfalls einen positiven Schätzwert, jedoch ist der daraus resultierende Unterschied des zusätzlichen relativen Risikos, Δrr , im Vergleich zu Δrr in der Gruppe der bei Diagnose älter als 35-Jährigen gering.)

Eine deutliche (signifikante) Verbesserung der Anpassung resultiert dagegen für Modell $I_{A, II}$, wenn a_0 den Wert 50 annimmt – die *Deviance* verringert sich in diesem Fall im Vergleich zu Modell I_A um 4.1 ($p=0.04$). Tatsächlich erscheint eine Sprungstelle beim Alter 50 Jahre plausibel: Diese kann dahingehend interpretiert werden, dass das relative Risiko, an einem strahlenbedingten Brustkrebs zu erkranken, nach der Menopause beträchtlich geringer ist als vor der Menopause, dass also der Östrogenstatus auch bei strahleninduziertem Brustkrebs eine wesentliche Rolle spielt.

Tab.A11: Parameterschätzung und zugehöriger Standardfehler für das Modell $I_{A, II}$ ($a_0=50$) nach Risikomodellierung der LSS-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α_1	α_2	β	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches</i> χ^2 (<i>df</i> = 1350)	# der zusätzlichen Fälle
$I_{A, II}$ ($a_0=50$)	0.829 ± 0.266	1.048 ± 0.520	-0.0161 ± 0.0247	799.02	1301	92

Da die Funktion, $g(a)$, in Modell $I_{A, II}$ eine Sprungstelle bei a_0 besitzt (siehe Abb.A10) und somit eine unstetige Funktion darstellt, kommt Modell $I_{A, II}$ aus den bereits erläuterten Gründen für ein "endgültiges" Modell nicht in Betracht. Dennoch eignet sich das Modell, um ihm Kurvenverläufe anderer Modelle zu Vergleichszwecken gegenüberzustellen.

Die Risikofunktion nach Modell $I_{A, II}$ ($a_0 = 50$) legt zunächst nahe, einen Vergleich mit einem einfachen Stufenmodell analog zu Modell $S_{E, I}$ vorzunehmen:

$$S_A \quad \Delta rr(a, D) = \begin{cases} \alpha_1 \cdot D & \text{für } a < 50 \\ \alpha_2 \cdot D & \text{für } a \geq 50 \end{cases}$$

Tab.A12: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für Modell S_A nach Risikomodellierung der LSS-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α_1	α_2	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches</i> χ^2 (<i>df</i> =1351)	# der zusätzlichen Fälle
S_A	3.032 ± 0.612	0.826 ± 0.264	799.35	1304	92

Abschließend wird nun ein *Age-attained*-Modell mit einer stufenartigen, jedoch *stetigen*, altersabhängigen Funktion betrachtet:

$$V_A \quad \Delta rr(a, D) = D \cdot \left(\alpha_1 \cdot \frac{1}{1 + \exp(- (50 - a) / \delta)} + \alpha_2 \cdot \frac{1}{1 + \exp((50 - a) / \delta)} \right)$$

Die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy verläuft nach Modell V_A für einen gewissen Altersbereich $a < 50$ Jahre nahezu konstant auf dem Wert α_1 , fällt dann auf den Wert α_2 ab und verläuft daraufhin wiederum konstant. Der Abfall von α_1 auf α_2 ist von δ bestimmt: für kleine Werte von δ ($\delta < 1$) ist der Kurvenverlauf ausgeprägt stufenartig, für größere Werte von δ verläuft die Funktion zwischen α_1 und α_2 flacher, für Werte $\delta > 5$ verschwindet schließlich immer mehr der stufenartige Charakter. Die Variation von δ ergab für $\delta = 2.5$ die beste Anpassung an die Brustkrebsdaten der *LSS*-Kohorte. Die zugehörigen Parameterschätzungen enthält Tab.A13.

Tab.A13: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für Modell V_A nach Risikomodellierung der *LSS*-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α_1	α_2	Deviance	Pearson'sches χ^2 (df = 1351)	# der zusätzlichen Fälle
V_A	3.592 ± 0.738	0.584 ± 0.273	797.70	1286	91

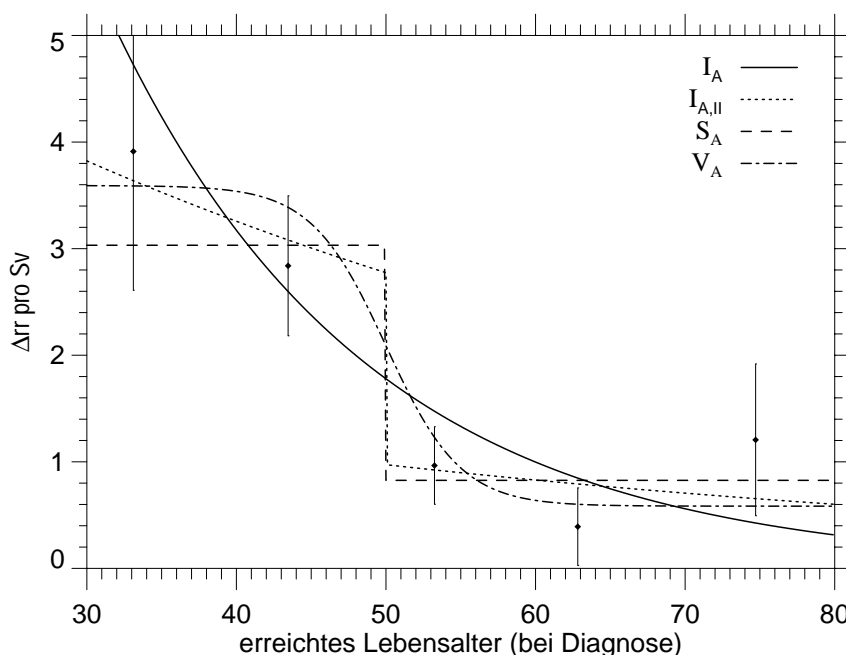


Abb.A10: Zusätzliche relative Rate, Δrr , für Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter unter Annahme der Modelle I_A , $I_{A, II}$ ($a_0=50$), S_A und V_A zur Anpassung an die Daten der Atombombenüberlebenden (1958-1987). Zur Orientierung sind zudem die Punktschätzungen mit den zugehörigen Standardfehlern aus Abb.A8 gegeben.

In Abb.A10 sind zum Vergleich die aus den Modellen I_A , $I_{A, II}$ ($a_0=50$), S_A und V_A resultierenden Kurvenverläufe für die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy eingetragen. Hieraus geht hervor, dass Modell V_A zum einen eine geeignete Alternative zum unstetigen Modelle $I_{A, II}$ darstellt und zum anderen einen vernünftigen "Kompromiss" zwischen dem "klassischen"

Age-attained-Modell I_A und dem Stufenmodell S_A . Die *Deviance* von Modell V_A verringert sich gegenüber Modell I_A um 5.4 bei der gleichen Anzahl der Freiheitsgrade.

Die zu Modell V_A gehörigen Werte der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , sind in Abb.A11 mit Hilfe eines a-e-Diagramms visualisiert.

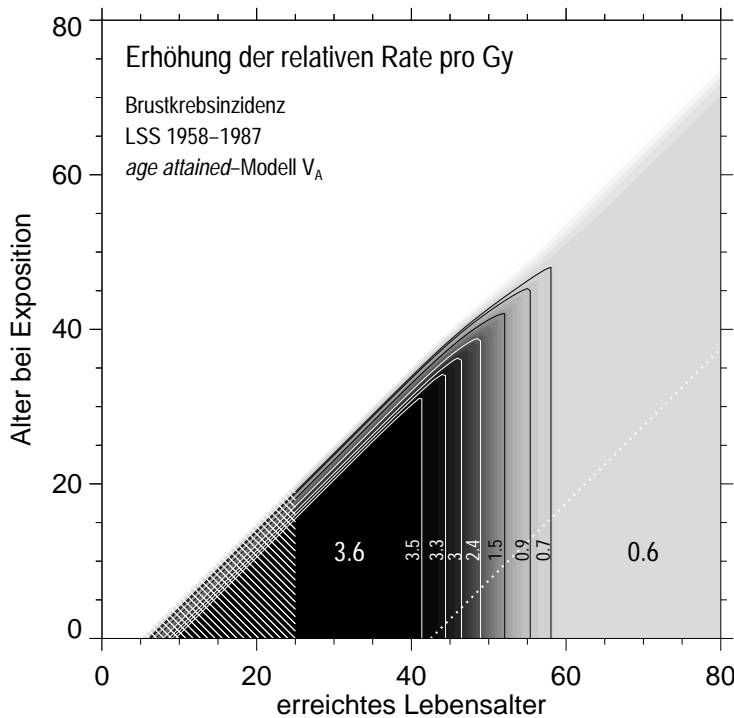


Abb.A11:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, pro Gy in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsinzidenz (LSS 1958-1987) nach dem Age-attained-Modell V_A . Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Für Alter, $a < 40$ Jahre und $a > 60$ Jahre sind die Werte von Δrr nahezu konstant. Die gepunktete Linie markiert die zu den jeweiligen Expositionsaltern gehörigen maximalen Alter zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (1987).

Auch im Vergleich zu allen in Abschnitt 3.1.4.2 vorgestellten Age-at-exposure-Modellen hat Modell V_A die geringste *Deviance*. Allerdings ist der jeweilige Unterschied nicht gravierend, so dass – lediglich aufgrund eines solchen Vergleiches – nicht entschieden werden kann, ob das Age-attained-Modell V_A oder das Age-at-exposure-Modell I_E besser für die Anpassung an die Brustkrebsdaten der Atombombenüberlebenden geeignet ist. Dieser Fragestellung wird jedoch im nachfolgenden Abschnitt nochmals nachgegangen.

3.1.4.4 Risikomodelle für Brustkrebsinzidenz in der LSS-Kohorte mit Alters- sowie Zeitabhängigkeit

Zusätzlich zu den "reinen" Age-attained- bzw. Age-at-exposure-Modellen wurden bei der Risikomodellierung auch solche Modelle an die Daten der Atombombenüberlebenden angepasst, die eine zusätzliche Zeitabhängigkeit beinhalten. Sinnvollerweise handelt es sich hierbei um Modelle mit vom Alter, e , bei Exposition und von der Zeit, t , seit Bestrahlung abhängigen Funktionen:

$$\Delta rr = g(e) \cdot h(t),$$

d.h. es wird die Annahme geprüft, ob ein zeitlich nicht-konstantes Age-at-Exposure-Risiko-modell für die Daten der Atombombenüberlebenden besser geeignet ist als das "klassische" Age-at-Exposure-Modell, bei dem die zusätzliche relative Rate pro Gy – für ein bestimmtes Alter bei Exposition – im Laufe der gesamten Beobachtungszeit (theoretisch also der ganzen Lebenszeit, die der Strahlenexposition folgt) unverändert den gleichen Wert besitzt. Dabei wird für $g(e)$ gemäß Modell I_E $g(e) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (e - 30))$ angenommen, da sich Modell

I_E bei der Diskussion der *Age-at-exposure*-Modelle als geeignet für die Anpassung an die Brustkrebs-Inzidenzdaten der Atombombenüberlebenden erwiesen hat.

Folgende Funktionen, $h(t)$, der Zeit seit Exposition, t , wurden zur Modellierung des zusätzlichen relativen Risikos verwendet:

$$I_T \quad h(t) = \exp(\tau_1 \cdot (t - 25))$$

$$II_T \quad h(t) = \left(\frac{t}{25}\right)^{\tau_1} \cdot \exp(\tau_2 \cdot (t - 25))$$

$$III_T \quad h(t) = \exp\left(\tau_1 \cdot \ln\left(\frac{t}{25}\right) + \tau_2 \cdot \ln^2\left(\frac{t}{25}\right)\right) = \left(\frac{t}{25}\right)^{\tau_1 + \tau_2 \cdot \ln\left(\frac{t}{25}\right)}$$

Der Kurvenverlauf der Zeitfunktion, $h(t)$, ist bei Modell I_T monoton abnehmend für $\tau_1 < 0$ bzw. monoton zunehmend für $\tau_1 > 0$, bei den Modellen II_T und III_T hingegen wellenförmig. Die resultierenden Parameterschätzungen sind Tab.A14 zu entnehmen:

Tab.A14: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle I_T , II_T und III_T nach Risikomodellierung der *LSS*-Inzidenzdaten (1958–1987).

Modell	α	β	τ_1	τ_2	Deviance	Pearson'sches χ^2 (df = 1350(-1))	# der zusätzlichen Fälle
I_T	1.255 ± 0.325	-0.061 ± 0.019	-0.049 ± 0.024	–	802.78	1310	92
II_T	1.394 ± 0.414	-0.063 ± 0.019	2.770 ± 3.292	-0.156 ± 0.125	801.99	1331	91
III_T	1.406 ± 0.419	-0.064 ± 0.019	-1.261 ± 0.678	-2.100 ± 1.605	801.79	1333	91

Die Anpassung an die Daten verbessert sich bei Hinzunahme einer monoton fallenden Zeitfunktion gemäss Modell I_T ($\tau_1 < 0$) signifikant gegenüber Modell I_E (Abnahme der *Deviance* um 3.9, $p < 0.05$). Dagegen verringert sich bei den Modellen II_T und III_T die *Deviance* nicht-signifikant um 4.7 beziehungsweise um 4.9 gegenüber Modell I_E (bei einer Differenz von 2 Freiheitsgraden, $p = 0.1$, $p = 0.09$).

Wegen der Beziehung $t = a - e$ lässt sich Modell I_T wie folgt umformulieren:

$$I_T \quad \begin{aligned} \Delta rr &= \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (e - 30)) \cdot \exp(\tau_1 \cdot (t - 25)) \\ &= \alpha \cdot \exp(-30 \cdot \beta - 25 \cdot \tau_1) \cdot D \cdot \exp((\beta - \tau_1) \cdot e) \cdot \exp(\tau_1 \cdot a) \end{aligned}$$

Der Ausdruck " $\beta - \tau_1$ " nimmt nach Tab.A14 den Wert -0.012 an; die von Alter bei Exposition, e , abhängige Funktion in obigem Ausdruck ist also eher schwach ausgeprägt (Abnahme der zusätzlichen relativen Rate pro Gy um 1.2 % für jedes weitere Altersjahr). Modell I_T kann also als *Age-attained*-Modell interpretiert werden, welches für unterschiedliche Alter bei Exposition, e , allerdings geringfügig variiert, und tatsächlich entspricht Modell I_T mit den Para-

meterschätzungen für α , β und τ_1 gemäß Tab.A14 im wesentlichen dem "reinen" *Age-attained*-Modell I_A . Diese Überlegungen legen somit die Vermutung nahe, dass ein *Age-attained*-Modell für die Anpassung an die Brustkrebsinzidenz-Daten der Atombombenüberlebenden (mit *Follow-up* 1958-1987) tatsächlich besser geeignet ist, als ein *Age-at-exposure*-Modell.

3.1.4.5 Diskussion nicht-linearer Dosisabhängigkeiten

Angesichts aktueller kontroverser Diskussionen um Dosis-Effekt-Beziehungen im niedrigen Dosisbereich wird im folgenden untersucht, inwieweit eine Abweichung von der Linearität der Dosisabhängigkeit vorliegt. Für Brustkrebs wurden bei höheren Dosiswerten (> 0.2 Gy), bei denen statistisch signifikante Effekte gesehen wurden, kaum Abweichungen von Linearität beobachtet (abgesehen von einem Abflachen der Dosis-Wirkungs-Funktion bei sehr hohen Dosen). 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.

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 ("supralineare" Dosisfunktion [Go96], vergleiche APPENDIX III GOFMAN). Von der internationalen Strahlenschutzkommission, ICRP, wird für Dosiswerte unterhalb von 0.2 Gy dagegen ein Reduktionsfaktor, der sogenannte *Dose and Dose Rate Effectiveness Factor (DDREF)*, von 2 angenommen [IC90].

Abbildung A12 gibt zunächst die Punktschätzungen der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , für die von RERF vorgegebenen Dosiskategorien wieder, wobei lediglich die oberen zwei Dosisgruppen (DS86 Kolondosis ≥ 3 Gy) zusammengefasst wurden.

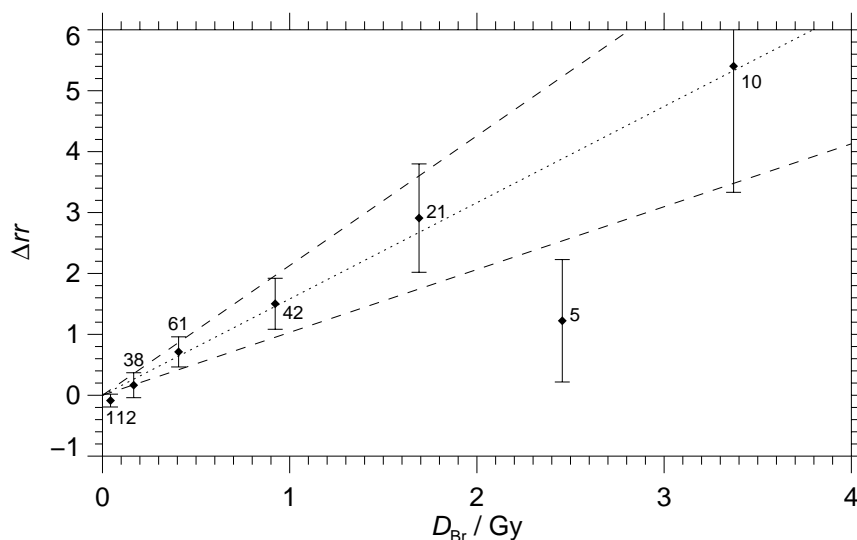


Abb.A12: Punktschätzungen des zusätzlichen relativen Risikos, Δrr , für Brustkrebsinzidenz (\pm Standardfehler) in Abhängigkeit von Organdosis (Brust). Die gepunktete Linie entspricht der angepassten linearen Dosisfunktion (Modell I_D), die gestrichelten Linien deuten den zugehörigen 95%-Konfidenzbereich an. Die Zahlen geben die Anzahl der Mammakarzinome in der jeweiligen Dosis-kategorie wieder.

Die gepunktete Linie in Abb.A12 entspricht der angepassten linearen Dosisfunktion,

$$I_D \quad \Delta rr = \alpha \cdot D,$$

die gestrichelten Linien deuten den 95%-Konfidenzbereich dieser Schätzung an. Die Zahlen geben an, wieviele Mammakarzinome in der jeweiligen Dosiskategorie registriert sind. Die niedrigste Dosiskategorie (DS86 Kolondosis < 10 mGy) dient als Vergleichsgruppe (240 Brustkrebsfälle).

Für den Bereich bis 2 Gy Kolondosis (die Organdosiswerte für die Brust liegen um etwa 20% höher) ist eine Abweichung von der Dosislinearität nicht erkennbar. Die allgemein abweichende Schätzung für die Dosiskategorie "2 – 3 Gy", legt die Vermutung nahe, dass eine Dosisfunktion, die im höheren Dosisbereich ein Abflachen zulässt, zu einer verbesserten Anpassung führt.

Für die Modellierung der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , wurden folgende Modelle getestet:

$$\Delta rr = u(D) \text{ mit}$$

$$II_D \quad u(D) = \alpha_1 \cdot D + \alpha_2 \cdot D^2$$

$$III_D \quad u(D) = \alpha_1 \cdot D \cdot \exp(\alpha_2 \cdot D)$$

$$IV_D \quad u(D) = \alpha_1 \cdot D^{\alpha_2}$$

In Abb.A13 sind die zugehörigen Kurvenverläufe gegeben.

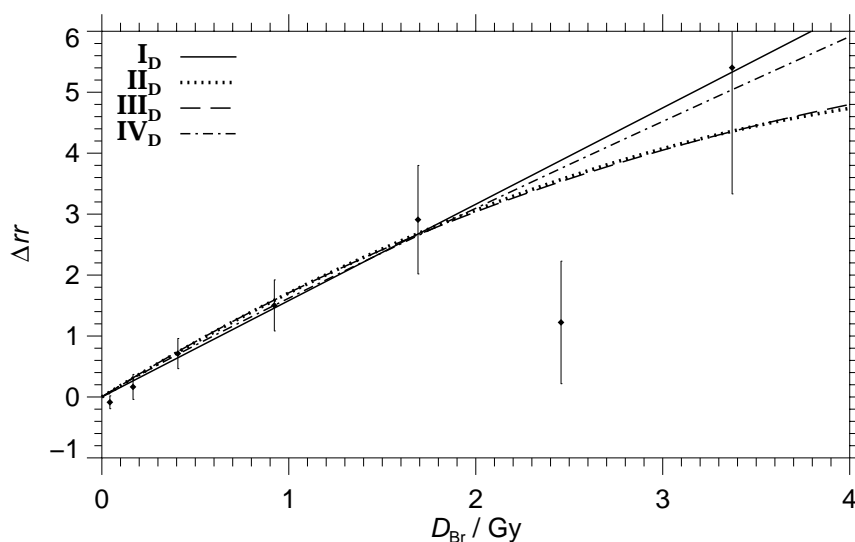


Abb.A13: Zusätzliche relative Raten, Δrr , für Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit von Organdosis (Brust) unter Annahme der Modelle I_D bis IV_D zur Anpassung an die Daten der Atombombenüberlebenden (1958-1987). Zur Orientierung sind zudem die Punktschätzungen mit den zugehörigen Standardfehlern aus Abb.A12 gegeben.

Für die Modelle II_D , III_D und IV_D resultieren jeweils negative Parameterschätzungen für α_2 und somit *konkave*¹⁶ Kurvenverläufe für die von der Organdosis, D , abhängige Funktion $u(D)$ (vergleiche Abb.A13). Die Kurven der Modelle I_D bis IV_D stimmen für Werte unterhalb von 2 Gy annähernd überein.

Mit Modell II_D verbessert sich die *Deviance* gegenüber Modell I_D mit linearer Dosisabhängigkeit um nur 0.6, also nicht signifikant ($p=0.4$). In der gleichen Größenordnung liegt auch die Verbesserung der Anpassung durch Modell III_D (die Kurven der Modelle II_D und III_D fallen nahezu zusammen). Mit Modell IV_D schließlich ist die Abnahme der *Deviance* am geringsten (0.2). Die Funktion $u(D)$ nach Modell IV_D knickt im oberen Dosisbereich am wenigsten ab. Bei der Potenzfunktion ginge ein stärkeres Abflachen im oberen Dosisbereich auch mit einem für niedrigere Dosen konkavere Kurvenverlauf einher. Da dies aber offensichtlich zu einer schlechteren Anpassung an die Daten führen würde, ist dies als zusätzlicher Hinweis darauf zu deuten, dass der insgesamt konkave Kurvenverlauf tatsächlich durch die ungewöhnlich tief liegende Risikoschätzung im hohen Dosisbereich bestimmt wird.

Auffallend ist, dass die "Nichtlinearität der Dosisfunktion" vom Expositionsalter beeinflusst wird: bei getrennter Betrachtung der Gruppe der bei Bestrahlung jünger als 20-Jährigen und der älteren Gruppe ergeben sich für die drei oben beschriebenen Modelle II_D bis IV_D konkave Kurvenverläufe für die Jüngeren und (leicht) konvexe Funktionen für die Älteren. Vermutungen, dass die "Supralinearität" im niedrigen Dosisbereich vor allem für die Gruppe der in jungen Jahren Bestrahlten und hier umso ausgeprägter zutrifft, lassen sich hiermit jedoch nicht beweisen: denn gerade für die bei Exposition Jüngeren gilt, dass die Schätzung der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , in der Dosiskategorie "2–3 Gy" überraschend tief liegt – sie nimmt sogar einen nur halb so großen Wert an wie die Schätzung für das entsprechende Δrr der älteren Gruppe.

So kann nach Analyse der *LSS*-Daten festgestellt werden, dass für das Brustkrebsrisiko nach Strahlenexposition die Annahme einer Dosisproportionalität adäquat ist. Da für Strahlenschutz zwecke insbesondere der niedrige Dosisbereich von Belang ist, sollte man sich jedoch des hypothetischen Charakters einer solchen Annahme bewusst sein. Die Kanzerogenese ist ein komplexer Vorgang, in den viele verschiedene Faktoren – wie Alter, genetische Veranlagung, allgemeine Lebensgewohnheiten, Umwelteinflüsse sowie auch Strahlenexposition – auf unterschiedliche Weise eingreifen. Gerade bei Brustkrebs existieren nachgewiesene Risikofaktoren (siehe Unterkapitel 1.A der EINLEITUNG, Abschnitt 4), bei denen man davon ausgehen kann, dass ihr Einfluss auf das individuelle Brustkrebsrisiko sehr viel größer ist als der Einfluss geringer Strahlendosen.

3.2 Brustkrebsmortalität in der *LSS*-Kohorte

3.2.1 RERF-Mortalitätsstudien (*Follow-up* 1950 bis 1985/1990)

Shimizu et al. veröffentlichten 1990 einen Bericht über die Krebsmortalitätsraten der Atombombenüberlebenden; dabei zogen sie die neuen DS86-Dosis-schätzungen und die Daten der Jahre 1950-1985 heran [Sh90]. In diesem *Follow-up*-Zeitraum wurden unter den 45 557 weiblichen Atombombenüberlebenden 155 Todesfälle aufgrund von Brustkrebs registriert. In

¹⁶ eine Kurve ist *konkav*, wenn sie stets *oberhalb* jeder Verbindungsstrecke ("Sehne") zweier beliebiger Punkte auf dieser Kurve verläuft, andernfalls ist die Kurve *konvex* (wenn sie also stets *unterhalb* jeder "Sehne" verläuft)

der Untergruppe aller Frauen, deren Dosisschätzungen mindestens 10 mGy betragen ("Expositionsgruppe"), wurden 98 Brustkrebsfälle bis zum Jahre 1985 beobachtet.

Das zusätzliche relative Risiko, bei einer Brustdosis von 1 Gy an Brustkrebs zu sterben, geben Shimizu et al. mit dem Wert 1.2 an ($CI_{90\%} = (0.6, 2.1)$). Abbildung A14 gibt die von den Autoren angegebenen Werte für Δrr bei 1 Gy Brustdosis für verschiedene Expositionsaltersklassen an.

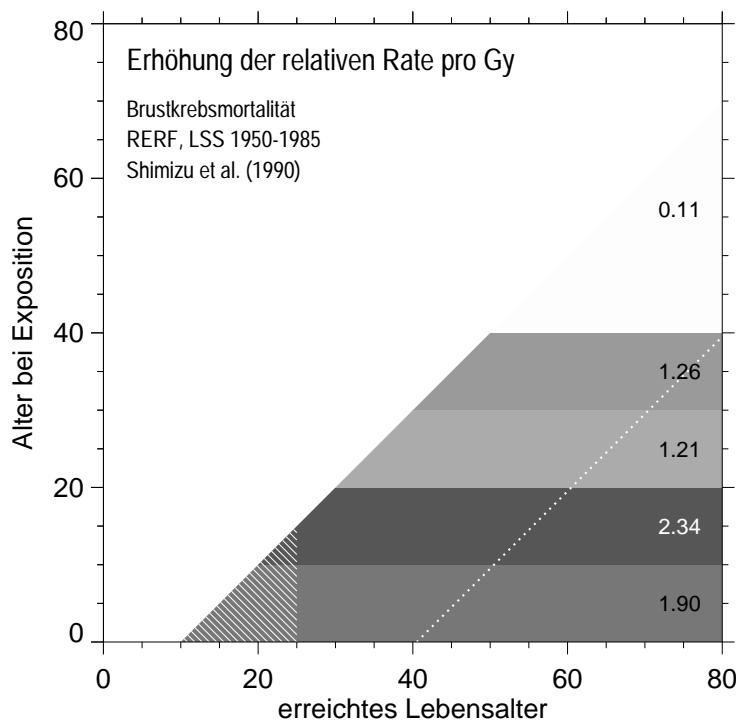


Abb.A14:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r/r_0$, pro Gy in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsmortalität (LSS, 1950-1985) nach [Sh90]. Für jeden Bereich konstanter Werte von Δrr ist der entsprechende Zahlenwert angegeben. Die gepunktete Linie markiert die zu den jeweiligen Expositionsaltern gehörigen maximalen Alter zum Zeitpunkt des letzten *Follow-up* (1985).

Im jüngsten Mortalitätsbericht von RERF [Pi96] werden Analysen der Daten eines erweiterten *Follow-up*-Zeitraumes (1950-1990) verwendet. Zudem werden etwa 10 500 zusätzliche Atombombenüberlebende in die Studie miteinbezogen (vergl. auch Abschnitt 2 dieses Kapitels), deren Strahlendosen erst kürzlich geschätzt werden konnten; die Dosiswerte (gewichtete Kolondosis) beträgt für die überwiegende Mehrheit (9149) dieser neuen Gruppe weniger als 100 mGy. Als Expositionsgruppe wurden diejenigen Personen betrachtet, deren Dosis mindestens 5 mGy betrug, als Kontrollgruppe alle Personen mit niedrigeren Dosen.

In den Jahren 1950-1990 führten unter den 50 900 Frauen dieser erweiterten LSS-Kohorte 211 Mammakarzinome zum Tode.

Pierce et al. [Pi96] verwenden sowohl für die Gruppe aller soliden Tumoren als auch für separat betrachtete Krebsarten in ihrem Bericht ein "klassisches" *Age-at-exposure*-Modell der Form:

$$\Delta rr = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (e - 30)).$$

Für Brustkrebsmortalität werden die Schätzungen der Parameter mit $\alpha = 0.79$ und $\beta = -0.079$ angegeben. Damit beträgt für eine im Alter von 30 Jahren exponierte Frau das zusätzliche relative Risiko an einem Mammakarzinom zu sterben 0.79 pro Gy; das zugehörige Konfidenzintervall geben die Autoren mit $CI_{90\%} = (0.17, 1.71)$ an. Gemäß der Schätzung für β nimmt mit jedem zusätzlichen Altersjahr bei Exposition die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy um 7.6% ab.

Nach obigem Modell beträgt die Anzahl der geschätzten zusätzlichen ("strahleninduzierten") Brustkrebstodesfälle 37. In der Gruppe der Frauen mit einer Dosis von mindestens 5 mGy (140 Brustkrebstodesfälle) entspricht dies einem Prozentsatz von 26% (*attributable risk*). Die Werte für Δrr gemäß obiger Gleichung sind in Abb.A15 mittels eines a-e-Diagramms wiedergegeben.

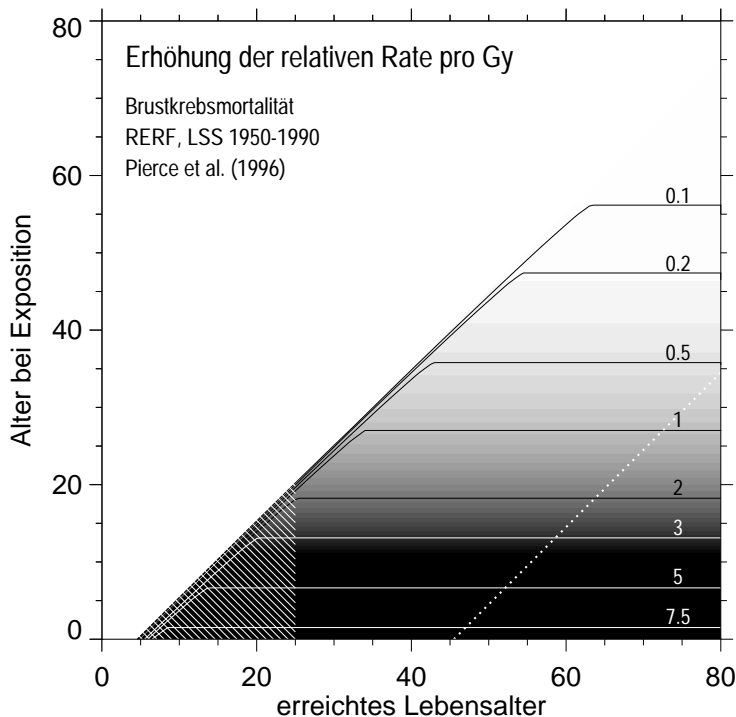


Abb.A15:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r/r_0$, pro Gy in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsmortalität (LSS 1950-1990) nach Pierce et al. [Pi96]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die gepunktete Linie markiert die zu den jeweiligen Expositionsaltern gehörigen maximalen Alter zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (1990).

3.2.2 Eigene Risikoanalysen zur Brustkrebsmortalität in der LSS-Kohorte – alternative Modelle

In der nun folgenden Risikoanalyse werden im Gegensatz zu der Analyse von Pierce et al. [Pi96] nur die Daten der Frauen in die Rechnungen einbezogen, deren *shielded kerma*-Dosis unterhalb von 4 Gy liegt (analog zur Analyse der Brustkrebsinzidenz). Zudem verwenden Pierce et al. sogenannte "adjustierte Dosen", bei denen einerseits die Unschärfe der durch die Monte-Carlo-Simulationen geschätzten DS86-Werte korrigierend berücksichtigt wird, andererseits alle *shielded kerma*-Dosiswerte größer als 4 Gy auf 4 Gy festgesetzt (*truncated*) werden. Zwar sind in dem Mortalitätsdatenset die adjustierten Dosen angegeben, jedoch nur für das Organ Kolon. Umrechnungen können daher nur indirekt und damit näherungsweise vorgenommen werden. Des Weiteren verwendet RERF für Kalkulationen mit AMFIT spezielle von dem offiziell verfügbaren Datenset abweichende Tabellen, die – ausgehend von den individuellen Daten und *nach* der Berechnung der Organdosen – kategorisiert wurden. Die in [Pi96] angegebenen Risikoschätzungen lassen sich somit lediglich für Tumorgruppen reproduzieren, für die Rechnungen mit der Kolondosis adäquat sind.

Analog zu Abb.A4 (Brustkrebsinzidenz) zeigt Abb.A16 zunächst die kumulativen Tumorraten (Hazardfunktionen)^A für Brustkrebsmortalität und die kumulative Anzahl der Brustkrebstodesfälle für verschiedene Expositionsalter-Gruppen. In jedem Diagramm ist dabei die Kurve für die Kohorte mit niedrigen Dosen (<5 mGy Kolondosis) – also für die Kontrollgruppe – im Vergleich zu der entsprechenden Kurve der höher exponierten Gruppe (≥ 100 mGy Kolondosis) gegeben.

Atombombenüberlebende – Brustkrebsmortalität 1950–1990

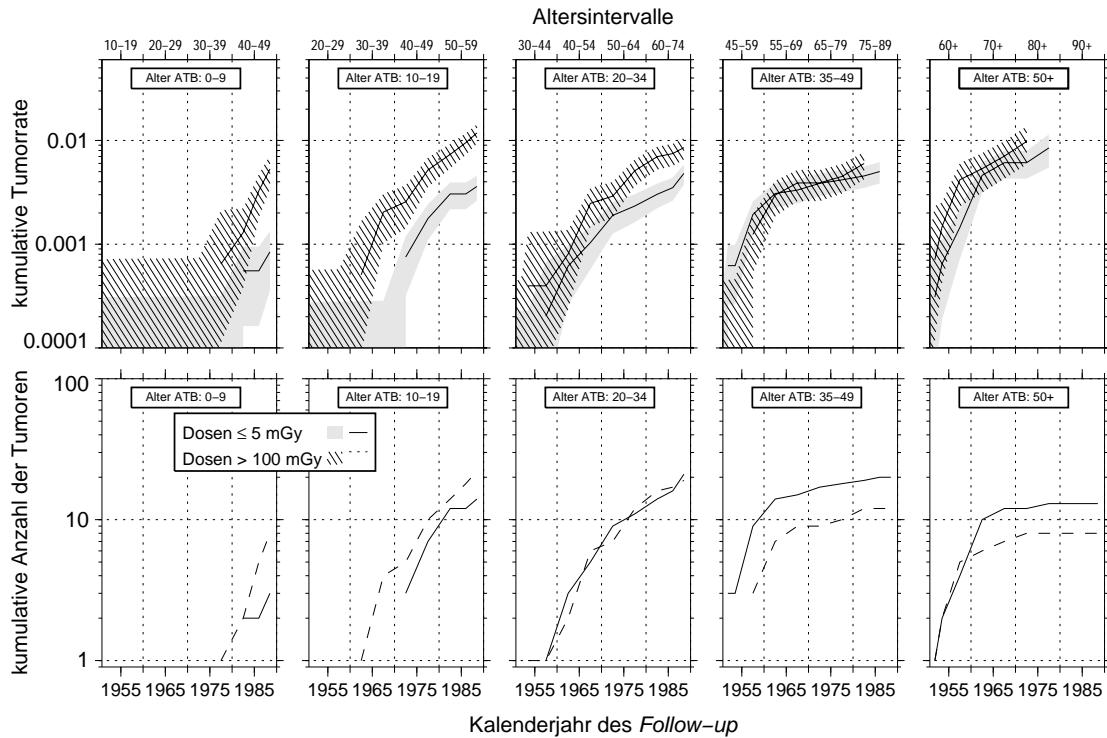


Abb.A16: Kumulative Tumorraten^A (oben) für Brustkrebsmortalität und kumulative Anzahl der Brustkrebstodesfälle (unten) in Abhängigkeit von Kalenderjahr des *Follow-up* für die Kohorte der Atombombenüberlebenden 1950 bis 1990. Auf den oberen Abszissen sind die zugehörigen Altersintervalle angegeben. Die Funktionen sind für fünf Expositionsalter-Kategorien abgebildet. Die schraffierten bzw. grauen Bereiche zeigen die geschätzten Raten ± Standardfehler; dabei beziehen sich die schraffierten Flächen auf die Untergruppen der Frauen mit mindestens 100 mGy Kolondosis, die grauen Flächen auf die Kontrollgruppen (≤5 mGy). (ATB: Age at the Time of Bombing)

Gegenüber Abb.A4 sind in Abb.A16 die Standardfehler größer, da die Anzahl der Brustkrebstodesfälle – trotz längerer Beobachtungsdauer und größerer Studienkohorte – nur etwa 40% aller Brustkrebs-Inzidenzfälle entspricht. Für die in jungen Jahren Exponierten ist dieser Anteil noch geringer – wohl deswegen, weil in dieser Subkohorte die Diagnosen erst in jüngerer Zeit gestellt wurden, also zu einer Zeit, in der durch Verbesserung der Therapien oder der Früherkennung die Überlebenswahrscheinlichkeiten entsprechend höher lagen.

Die Abhängigkeit des Brustkrebsmortalitätsrisikos von Alter bei Exposition ist in Abb. A16 zwar augenfällig, jedoch nicht so offensichtlich wie in der analogen Abb.A4 für Brustkrebsinzidenz.

3.2.2.1 Modellierung der Normalraten für Brustkrebsmortalität

Bislang wurden in den Berichten von RERF für Krebsmortalität die Normalraten (für relative Risikomodelle) nichtparametrisch angepasst. Nach der sogenannten Stratifizierung der Daten nach Stadt (*c*), Geschlecht (*s*), Alterskategorie (*a*) und Kalenderjahr (*y*) wurden also jeder Zelle der möglichen Kombinationen in der Analyse jeweils ein "Stratumparameter", $\lambda_{c,s,a,y}$, zugeordnet:

$$r(a, e, D) = \lambda_{c,s,a,y} \cdot (1 + \Delta r(a, e, D)).$$

Im Gegensatz hierzu werden – analog zu der Analyse der Brustkrebsinzidenz – in den nachfolgenden Modellierungen der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , die Normalraten mittels einer parametrischen Funktion, r_0 , an die Daten für Brustkrebsmortalität angepasst:

$$r_0 = \lambda_1 \cdot \exp\left(\lambda_2 \cdot (e - 28)^2 + \lambda_3 \cdot \ln\left(\frac{a}{50}\right) + \lambda_4 \cdot \ln^2\left(\frac{a}{50}\right)\right),$$

d.h. die Normalraten enthalten – ähnlich wie bei Inzidenz – Abhängigkeiten vom Alter, a , und eine vom Alter bei Exposition, e , abhängige Funktion, die mögliche zeitliche Trends berücksichtigt. Diese vom Bestrahlungsalter, e , abhängige Funktion unterscheidet sich von der entsprechenden Relation bei den Inzidenzraten insofern, dass sie mit zunehmendem Expositionsalter nicht monoton abnimmt, also einen mit der Zeit *zunehmenden* Trend widerspiegelt, sondern mit der Zeit zunächst ansteigt und dann wieder abnimmt. Wahrscheinlich spielen bei der zeitlichen Entwicklung der Raten für Brustkrebsmortalität zwei sich entgegengerichtete Trends eine Rolle, einerseits die Zunahme der Inzidenzraten und andererseits die Abnahme oder Verschiebung der Mortalität bei Brustkrebsdiagnose durch bessere Heilungschancen und Erhöhung der Überlebenszeiten. Die Verbesserung in der *Deviance* von einem Modell *ohne* Berücksichtigung des zeitlichen Trends zu einem Modell, das eine exponentielle Zunahme der Raten im Laufe der Jahre annimmt, ist gering (Abnahme der *Deviance* um 0.6); dagegen verringert sich die *Deviance* bei dem oben beschriebenen Modell für die Normalraten um 4 und ist somit auf dem 95%-Niveau signifikant. Auf einen Term in den Normalraten, der eventuelle Unterschiede in den beiden Städten berücksichtigt, wurde hier – im Gegensatz zu der Modellierung der Inzidenzen – verzichtet, da die Verbesserung der Anpassung nur minimal war ($p=0.55$).

3.2.2.2 Age-at-exposure-Modelle für Brustkrebsmortalität in der LSS-Kohorte

Wie bereits für Brustkrebsinzidenz, wird für die Modellierung der Brustkrebsmortalität ein relatives Risikomodell^A der Form

$$\mathbf{R} \quad r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(a, e, D)),$$

zugrunde gelegt (vergleiche Abschnitt 3.1.4). Bei den nachfolgend erörterten Risikomodellen wird für die Formulierung der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , zunächst eine lineare Dosisfunktion, $\alpha \cdot D$, angenommen; andere Dosisabhängigkeiten werden im Anschluss diskutiert.

Zunächst werden in Abb.A17 die Punktschätzungen des zusätzlichen relativen Risikos, Δrr , pro Gy für verschiedene Kategorien des Expositionsalters betrachtet (vergleiche Abb.A6 für Brustkrebsinzidenz). Im Vergleich zu einem einfachen Modell mit linearer Dosisfunktion, jedoch ohne Alters- oder Zeitabhängigkeiten,

$$\mathbf{I}_D \quad \Delta rr(D) = \alpha \cdot D,$$

verbessert sich die Anpassung an die Daten für Brustkrebsmortalität mit dem Abb.A17 zugrunde liegenden Modell,

$$\mathbf{S}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha_k \cdot D \cdot I_k \quad \text{mit } I_k = \begin{cases} 1 & \text{für } e \in [e_k, e_{k+1}] \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}.$$

signifikant (α_k : "Punktschätzung" für Δrr pro Gy für Expositionsalterskategorie, $[e_k, e_{k+1}]$, siehe Legende zu Abb.A17).

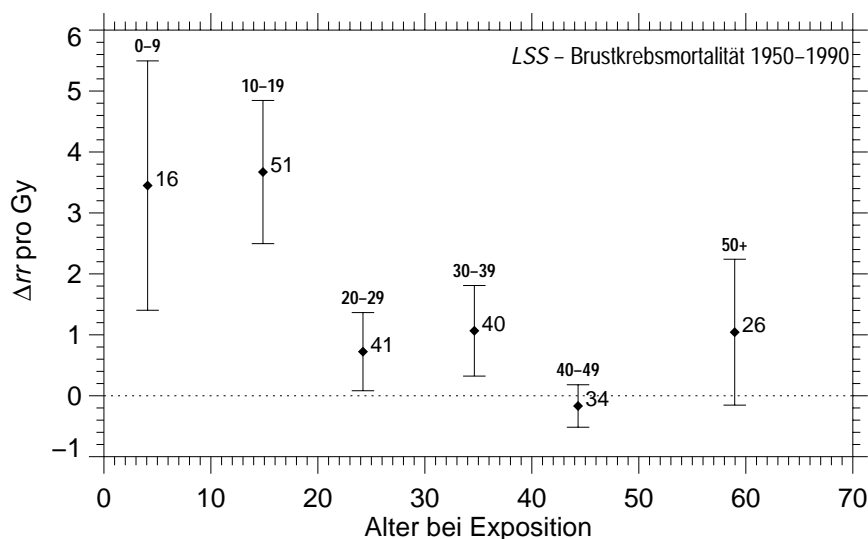


Abb.A17: Schätzungen der zusätzlichen relativen Brustkrebsrate (Mortalität), Δrr , pro Gy (\blacklozenge) für die Alterskategorien <10 , 10-19, 20-29, 30-39, 40-49 und ≥ 50 Jahre bei Exposition und zugehörige Standardfehler für die Kohorte der Atombombenüberlebenden (*Follow-up* 1950-1990). Die Zahlen an den Raute bezeichnen die jeweilige Anzahl beobachteter Mammakarzinome.

Analog zu der Analyse der Brustkrebsinzidenzdaten (siehe Abschnitt 3.1.4.2) sind im Folgenden verschiedene in Frage kommende stetige *Age-at-exposure*-Modelle für das relative Brustkrebsmortalitätsrisiko aufgeführt:

$$\text{I}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (e - 30)).$$

$$\text{II}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \left(\frac{e}{30}\right)^\beta.$$

$$\text{III}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot e^\delta) \text{ mit } \delta > 1$$

$$\text{IV}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta_1 \cdot (e - 30) + \beta_2 \cdot (e - 30)^2).$$

$$\text{V}_E \quad \Delta rr(e, D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta_1 \cdot \ln(e/30) + \beta_2 \cdot \ln^2(e/30)) = \alpha \cdot D \cdot (e/30)^{\beta_1 + \beta_2 \cdot \ln(e/30)}$$

Tabelle A15 enthält für die Modelle I_E , II_E und III_E die Parameterschätzungen, die zugehörige *Deviance* und das *Pearson'sche* χ^2 (Anzahl der Freiheitsgrade, *df*: 7737).

Tab.A15: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle I_E, II_E und III_E nach Risikomodellierung der LSS-Mortalitätsdaten (1950–1990).

Modell	α	β	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches χ^2</i> (<i>df</i> =7737)	# der zusätzlichen Fälle
I _E	1.119 ± 0.467	-0.0596 ± 0.0235	1047.22	5923	34
II _E	1.296 ± 0.429	-0.610 ± 0.258	1051.06	5731	36
III _E ($\delta=2$)	4.410 ± 1.630	$-1.584 \cdot 10^{-3}$ $\pm 0.76 \cdot 10^{-3}$	1046.45	6057	33

Mit Modell III_E wird das Risiko für Brustkrebsmortalität der LSS-Kohorte mit der geringsten *Deviance* angepasst. Modell I_E resultiert in eine – im Vergleich zu dem analogen Modell von Pierce et al. [Pi96] – für Expositionsalter unter 12 Jahren geringeren und für größere Bestrahlungsalter höheren zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Gy.

Die relevanten Parameterschätzungen für die Modelle IV_E und V_E (mit im Vergleich zu den Modellen I_E bis III_E einem Freiheitsgrad weniger) liefert Tab.A16.

Tab.A16: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle IV_E und V_E nach Risikomodellierung der LSS-Mortalitätsdaten (1950–1990).

Modell	α	β_1	β_2	<i>Deviance</i>	<i>Pearson'sches χ^2</i> (<i>df</i> =7736)	# der zusätzlichen Fälle
IV _E	1.059 ± 0.568	-0.102 ± 0.064	-0.0020 ± 0.0024	1046.42	6066	32
V _E	0.881 ± 0.488	-2.825 ± 1.207	-1.209 ± 0.658	1045.57	6008	31

Von den betrachteten *Age-at-exposure*-Modellen hat Modell V_E den niedrigsten Wert für die *Deviance*. Allerdings ist die Verbesserung der Anpassung im Vergleich zu den Modellen I_E oder III_E gering. Modell IV_E hat gegenüber dem eingebetteten^A Modell I_E eine lediglich um 0.8 geringere *Deviance* ($p=0.4$). Ebenso wie bei den Inzidenzdaten ist die Verbesserung der Anpassung durch Modell V_E im Vergleich zu dem eingebetteten Modell II_E signifikant: die *Deviance* nimmt hier um 5.5 ab ($p=0.02$). Dies kann wiederum als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Potenzfunktion in Modell II_E für die Beschreibung der Abhängigkeit von Alter bei Exposition nicht geeignet ist.

In Abb.A18 sind schließlich die Werte der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Gy für die *Age-at-exposure*-Modelle I_E bis V_E in Abhängigkeit von Expositionsalter, e , gegenüber gestellt.

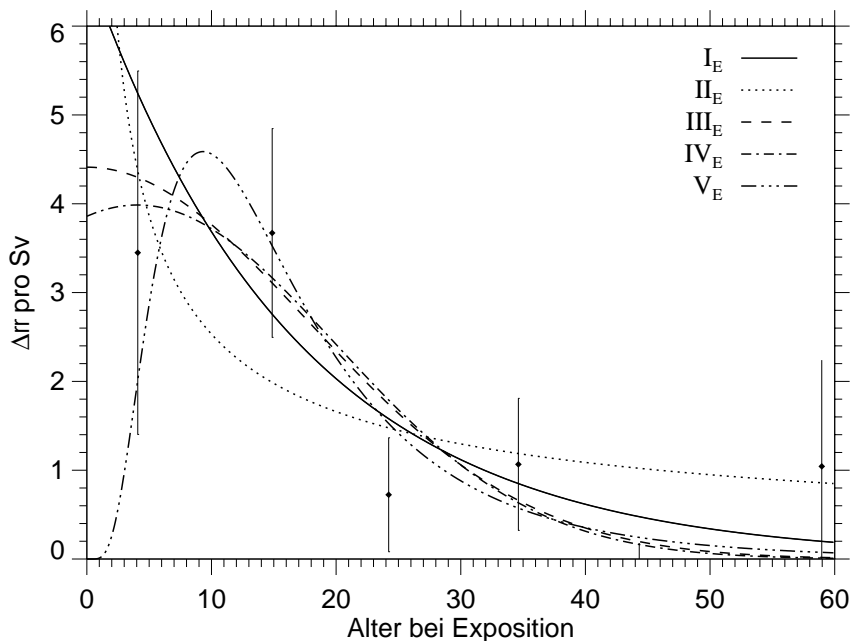


Abb.A18: Zusätzliche relative Raten, Δrr , für Brustkrebsmortalität in Abhängigkeit von Alter bei Exposition unter Annahme der Modelle I_E bis V_E zur Anpassung an die Daten der Atombombenüberlebenden (*Follow-up* 1950-1990). Zur Orientierung sind zudem die Punktschätzungen mit den zugehörigen Standardfehlern aus Abb.A17 gegeben.

Abgesehen von Modell II_E sind die Kurven aller Modelle für Expositionsalter über etwa 20 Jahren von ähnlicher Größenordnung.

Modell V_E postuliert für niedrige Expositionsalter ($e < 6$ Jahre) geringere Risikowerte als alle anderen betrachteten Modelle, jedoch gilt für die Mortalitätsdaten die gleiche Argumentation wie für die Inzidenzdaten der *LSS*-Kohorte: Die Daten für die unterste Expositionsalter-Kategorie bergen noch zu große Unsicherheiten – und für die Mortalitätsdaten gilt dies in Anbetracht der noch geringeren Fallzahlen umso mehr –, um von "vorsichtigen" Annahmen bezüglich des Strahlenrisikos zu sehr abrücken zu können. Die Modelle III_E und IV_E besitzen sehr ähnliche Kurvenverläufe und nahezu identische Werte der *Deviance*. Da andererseits Modell IV_E gegenüber dem "klassischen" *Age-at-exposure*-Modell I_E keine signifikante Verbesserung der Anpassung liefert, kann argumentiert werden, dass Modell I_E eine vernünftige Wahl darstellt, um das Strahlenrisiko für Brustkrebsmortalität der Atombombenüberlebenden zu beschreiben.

Analog zu der Analyse der Brustkrebsinzidenz werden im folgenden auch Stufenfunktionen betrachtet, die die Abhängigkeit von Alter bei Exposition beschreiben (siehe oben, Modell S_E).

Auch für Mortalität liefert eine Stufenfunktion mit den Expositionsalter-Intervallen $e < 20$ und $e \geq 20$ bei Modellen mit zwei Stufen ($S_{E,I}$) eine bessere Anpassung als ein stetiges *Age-at-exposure*-Modell. Bei Modellen mit drei Stufen ($S_{E,II}$) besitzt eine Funktion mit den Intervallen $e < 20$, $20 \leq e < 35$ und $e \geq 35$ die geringste *Deviance*; allerdings liegt dieser Wert lediglich um 2.1 – also nicht-signifikant ($p=0.15$) – unter dem *Deviance*-Wert von Modell $S_{E,I}$ (Tab.A17).

Tab.A17: Parameterschätzungen und zugehörige Standardfehler für die Modelle $S_{E,I}$ und $S_{E,II}$ nach Risikomodellierung der LSS-Mortalitätsdaten (1950–1990).

Modell	α_1	α_2	α_3	Deviance	Pearson'sches χ^2 ($df=7737 (-1)$)	# der zusätzlichen Fälle
$S_{E,I}$	3.645 ± 1.077	0.713 ± 0.386	–	1045.51	5859	34
$S_{E,II}$	3.658 ± 1.081	1.216 ± 0.646	0.156 ± 0.380	1043.42	5835	33

Ebenso wie bei Brustkrebsinzidenz wird – trotz der Verbesserung der Anpassung – eine stetige Funktion einem Stufenmodell vorgezogen. Modell $S_{E,I}$ postuliert ein positives zusätzliches relatives Risiko pro Gy auch für höhere Expositionsalter ($p=0.06$). Nach Modell $S_{E,II}$ ist dagegen die Parameterschätzung für α_3 , also für Δrr pro Gy für Bestrahlungsalter über 35 Jahren, mit großen Unsicherheiten behaftet (95%-Konfidenzintervall für α_3 : [-0.59,0.90]). Tatsächlich ist es für höhere Expositionsalter wegen der geringen Anzahl der Brustkrebs(todes)fälle schwierig, Aussagen über das strahleninduzierte Risiko zu treffen. Im Gegensatz zu Modell I_E nimmt Δrr pro Gy nach den Modellen III_E bis V_E für höhere Bestrahlungsalter nahezu den Wert Null an. Auch wegen der bestehenden Unsicherheiten in diesem Altersbereich wird daher dem "klassischen" Modell I_E der Vorzug gegeben.

3.2.2.3 Age-attained-Modelle für Brustkrebsmortalität in der LSS-Kohorte

Im Gegensatz zu den Inzidenzdaten liefert eine Modellierung der zusätzlichen relativen Brustkrebsrate, Δrr , in Abhängigkeit vom erreichtem Lebensalter, a , bei den Mortalitätsdaten keine Verbesserung der Anpassung.

Analog zu der Analyse der Brustkrebsinzidenz wurden unterschiedliche *Age-attained*-Modelle betrachtet; dies führte in *allen* Fällen zu einer schlechteren Anpassung im Vergleich zu den *Age-at-exposure*-Modellen. Im Vergleich zu dem einfachen Modell I_D (mit linearer Dosisfunktion ohne Alters- oder Zeitabhängigkeiten) verringerte sich die *Deviance* bei Anwendung des "klassischen" *Age-attained*-Modells I_A um lediglich 0.7 ($p=0.4$). Analog zu Abb.A8 (Brustkrebsinzidenz) sind in Abb.A19 die Punktschätzungen für fünf Alterskategorien (bei Tod infolge von Brustkrebs) gegeben. Vor dem 30. Lebensjahr wurden keine Brustkrebstodesfälle in der LSS beobachtet, daher lautet die erste Alterskategorie " $a < 40$ Jahre".

Tatsächlich ist kein eindeutiger Alterstrend erkennbar. Das "klassische" *Age-attained*-Modell I_A liefert eine schwach fallende Funktion, die mit jedem zusätzlichen Altersjahr um 2.3% abnimmt. Die Anzahl der Brustkrebstodesfälle in der Altersklasse " $a < 40$ Jahre" ist sehr gering (etwa ein Viertel der Inzidenzfälle). Insbesondere wurden in dieser Alterskategorie bei der Kontrollgruppe (< 5 mGy) nur zwei Brustkrebstodesfälle beobachtet.

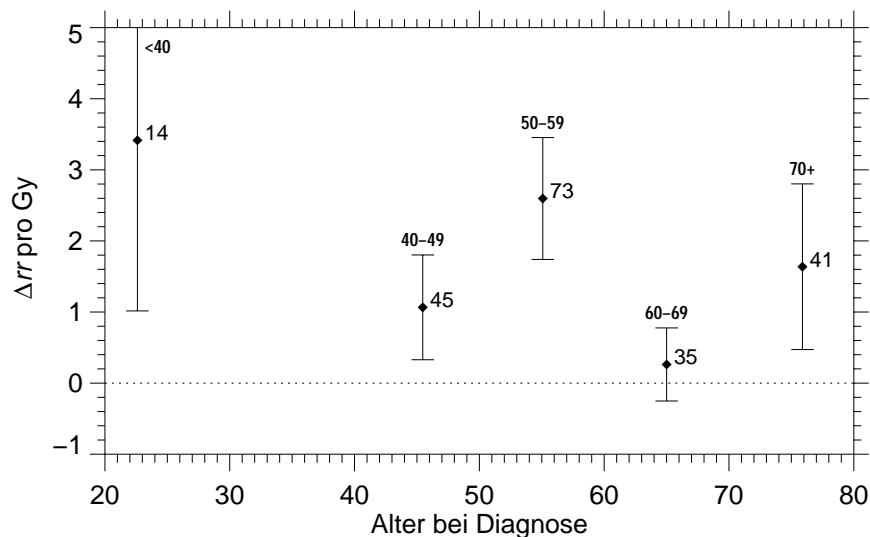


Abb.A19: Schätzungen der zusätzlichen relativen Brustkrebsrate (Mortalität), Δrr , pro Gy (\blacklozenge) für die fünf Alterskategorien <40, 40-49, 50-59, 60-69 und ≥ 70 Jahre (bei Tod) und zugehörige Standardfehler für die Kohorte der Atombombenüberlebenden (*Follow-up* 1950-1990). Die Zahlen an den Rauten bezeichnen die jeweilige Anzahl beobachteter Todesfälle infolge eines Mammakarzinoms.

3.2.2.4 Risikomodelle für Brustkrebsmortalität in der LSS-Kohorte mit Alters- sowie Zeitabhängigkeit

Die Hinzunahme einer Zeitfunktion zum *Age-at-Exposure*-Modell I_E (siehe Modelle I_T , II_T , III_T , die auch bei der Analyse der Brustkrebsinzidenzen betrachtet wurden) führt zu keiner wesentlichen Verbesserung der Anpassung (Abnahme der *Deviance* um weniger als 1 im Vergleich zum *Age-at-Exposure*-Modell I_E). In allen Fällen handelt es sich um mit der Zeit *ansteigende* Abhängigkeiten. Auch die Untersuchung zeitlicher Trends für verschiedene Expositionsalter-Kategorien lieferte kein eindeutiges Bild.

3.2.2.5 Diskussion nicht-linearer Dosisabhängigkeiten

Ebenso wie für Brustkrebsinzidenz in der LSS-Kohorte wird nachfolgend für Brustkrebsmortalität eine eventuelle Abweichung von der Dosisproportionalität,

$$I_D \quad \Delta rr = \alpha \cdot D,$$

des zusätzlichen relativen Risikos, Δrr , analysiert.

Zunächst sind in Abb.A20 die Schätzungen des Δrr für die von RERF vorgegebenen Dosis-kategorien dargestellt. Dabei wurden die obersten Dosisgruppen wieder zusammengefasst. Zudem wurden die siebte und achte Dosisklasse (0.5 bis 1 Gy gewichtete Kolondosis) kombiniert, um eine mit den Inzidenzdaten vergleichbare Darstellung zu erhalten. Für die Mortalitätsdaten liegt im unteren Dosisbereich eine feinere Aufteilung der Daten vor (vergleiche APPENDIX II), die beibehalten wurde.

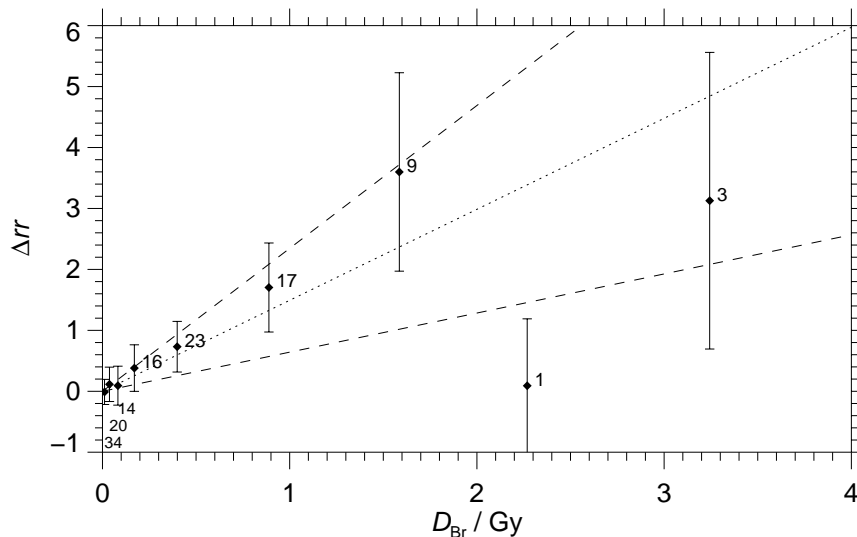


Abb.A20: Punktschätzungen der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , für Brustkrebsmortalität (\pm Standardfehler). Die gepunktete Linie entspricht der angepassten linearen Dosisfunktion, die gestrichelten Linien deuten den zugehörigen 95%-Konfidenzbereich an. Die Zahlen geben für die jeweilige Dosiskategorie die Anzahl der Todesfälle infolge einer Brustkrebserkrankung wieder.

Wie bei den Inzidenzdaten fällt auch hier die Schätzung für die Dosiskategorie 2 – 3 Gy besonders auf, jedoch beruht dieser Wert auf nur einem Fall.

Zur Analyse wurden wieder die folgenden Abhängigkeiten verwendet:

$$\Delta rr = u(D) \text{ mit}$$

$$\text{II}_D \quad u(D) = \alpha_1 \cdot D + \alpha_2 \cdot D^2$$

$$\text{III}_D \quad u(D) = \alpha_1 \cdot D \cdot \exp(\alpha_2 \cdot D)$$

$$\text{IV}_D \quad u(D) = \alpha_1 \cdot D^{\alpha_2}$$

Alle Modelle resultieren in Parameterschätzungen derart, dass der Kurvenverlauf der Dosisfunktion konkav ist. Die Verbesserung der Anpassung ist in allen Fällen minimal (Abnahme der *Deviance* um 0.3 bis 0.4 im Vergleich zum linearen Modell I_D).

Wird zusätzlich der Einfluss des Expositionsalters einbezogen, so ergeben sich sowohl für die Gruppe der bei Bestrahlung jünger als 20-Jährigen als auch für die ältere Subkohorte konkave Kurvenverläufe. Allerdings nimmt die *Deviance* auch hier – im Vergleich zu Modell $\text{S}_{E,I}$ – nicht-signifikant ab.

Auch wurden für die Modellierung der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , obige Modelle II_D bis IV_D ausgehend von *Age-at-exposure*-Modell I_E getestet:

$$\Delta rr = u(D) \cdot g(e)$$

mit $g(e)$ gemäß Modell I_E und $u(D)$ entsprechend II_D , III_D und IV_D .

Für Modell II_D verringert sich die *Deviance* gegenüber Modell I_E mit linearer Dosisabhängigkeit um 1.2, also nicht signifikant ($p=0.3$). Auch mit den Modellen III_D und IV_D ist die Verbesserung der Anpassung gering (*Deviance*-Differenzen zum Ausgangsmodell von 1.5 und 1.4 ($p=0.2$)).

Auch die Analyse der *LSS*-Mortalitätsdaten unterstützen somit die Annahme einer Dosisproportionalität für Brustkrebs.

4. Risikotransfer und Risikoprojektion

4.1 Das Problem des Risikotransfers zwischen unterschiedlichen Populationen

Grundlage obiger Risikoanalysen der Brustkrebsdaten des *LSS*-Kollektivs waren relative Risikomodelle^A der Form

$$\mathbf{R:} \quad r(a, e, D) = r_0(a) + \Delta r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(a, e, D)).$$

Es wurde also von der Annahme ausgegangen, dass sich die (strahlenbedingte) zusätzliche Rate, Δr , proportional zur altersspezifischen Normalrate, r_0 , verhält: $\Delta r = r_0 \cdot \Delta rr$.

Im Anschluss an dieses Kapitel werden die Daten anderer – vorwiegend aus medizinischen Gründen – strahlenexponierter Kollektive diskutiert. Zwar handelt es sich dabei teilweise um umfangreiche Studiengruppen, jedoch unterliegen diese auch zahlreichen Einschränkungen, beispielsweise bezüglich Alters- oder Dosispektrum. So sind, wie bereits anfangs betont, die Daten der japanischen Atombombenüberlebenden aus zahlreichen Gründen aussagekräftiger als die Daten anderer Studienkollektive und damit die hauptsächliche Basis von Risikoschätzungen.

Bei der Übertragung dieser Risikoschätzungen auf westliche Populationen stellt sich allerdings die Frage, ob tatsächlich das zusätzliche *relative* Risiko das korrekte Risikomaß darstellt und somit das sogenannte *multiplikative Modell* für den Risikotransfer Gültigkeit besitzt. Denn alternativ könnte auch das zusätzliche *absolute* Risiko (sogenanntes *additives Modell*) der japanischen Kohorte die zutreffende Größe für die Risikoübertragung auf eine westliche Population sein.

Werden bei der Erwägung von Strahlenrisiken Krebserkrankungen betrachtet, deren Normalraten in unterschiedlichen Ländern und bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen von gleicher Größenordnung sind – wie dies beispielsweise bei Leukämien der Fall ist –, so ist die Frage nach der richtigen Methode des Risikotransfers unkritisch. Handelt es sich dagegen – wie bei Brustkrebs – um eine Erkrankung, für die die Normalraten verschiedener Bevölkerungsgruppen beträchtliche Unterschiede aufweisen (siehe Unterkapitel 1.A der EINLEITUNG), spielt die Vorgehensweise eine erhebliche Rolle.

Beispielsweise sind die altersspezifischen Inzidenzraten für das Mammakarzinom in den USA etwa viermal höher als die japanischen Raten. Wird nun von der Richtigkeit des *multiplikativen Modells* ausgegangen und somit das zusätzliche *relative* Risiko, welches aus den japanischen Daten abgeleitet wurde, auf die US-amerikanische Bevölkerung übertragen, so resultieren *absolute* Risikowerte, die entsprechend vierfach höher sind als die *absoluten* Risikowerte

für eine japanische Population. Hätte jedoch tatsächlich das *additive Modell* Gültigkeit, so wäre dies eine erhebliche *Überschätzung* des strahlenbedingten Risikos.

Wird umgekehrt die Richtigkeit des *additiven Modells* angenommen und daher das zusätzliche *absolute* Risiko von der japanischen auf die amerikanische Bevölkerung übertragen, so erhöhte sich das Normalrisiko der amerikanischen Bevölkerung *relativ* um einen Faktor der lediglich ein Viertel des Faktors beträgt, um den sich das Normalrisiko der japanischen Bevölkerung *relativ* erhöht. Hätte hier nun tatsächlich das *multiplikative Modell* Gültigkeit, so wäre dies eine erhebliche *Unterschätzung* des strahlenbedingten Risikos.

Wie in den nachfolgenden Kapiteln näher beschrieben, existieren neben der *LSS-Kohorte* andere Studiengruppen strahlenexponierter Personen, beispielsweise die *Tbc-Kohorten* aus den USA oder Kanada. Werden diese Studien als Basis für Risikokoeffizienten verwendet und die Übertragung des *absoluten* Risikos gewählt, so resultieren für Länder mit niedrigeren Brustkrebsnormalraten – wie Deutschland – höhere zusätzliche absolute Risiken als dies der Fall wäre, wenn der Risikotransfer nach dem multiplikativen Modell stattfinden würde.

Abbildung A21 illustriert die Problematik der Risikoübertragung anhand eines Beispiels.

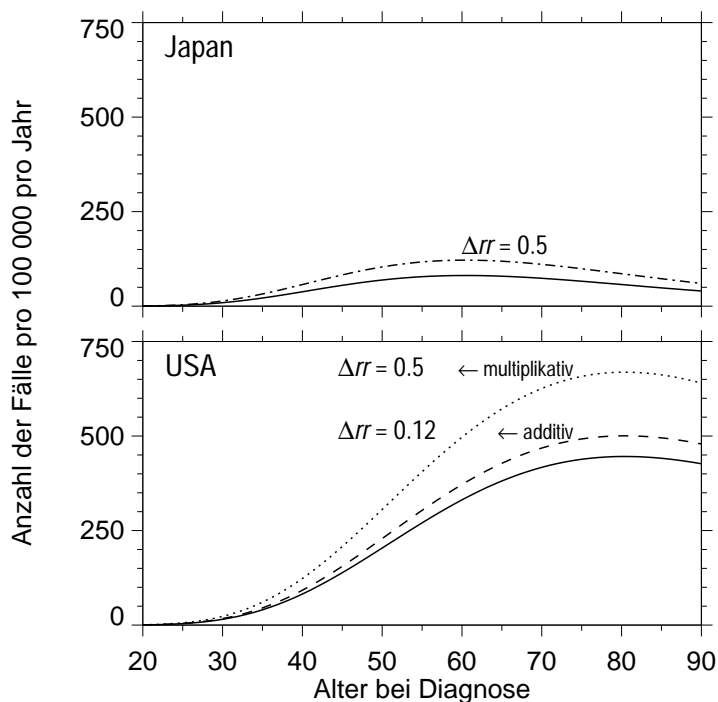


Abb.A21:

Japanische (oben) und US-amerikanische (unten) Normalraten für Brustkrebs (durchgezogene Linien). Bei Übertragung einer zusätzlichen *relativen* Rate, Δrr , von 0.5 (*multiplikatives Modell*) von der japanischen auf die amerikanische Bevölkerung resultiert die *gepunktete* Linie, bei Übertragung des zusätzlichen *absoluten* Risikos (*additives Modell*) die *gestrichelte* Linie; letztere würde einer zusätzlichen *relativen* Rate von 0.12 entsprechen.

Die Frage der Übertragbarkeit von Risikoschätzungen zwischen unterschiedlichen Populationen kann trotz ihrer Bedeutung nicht verlässlich beantwortet werden. Mithilfe vergleichender Risikoanalysen unterschiedlicher (japanischer und westlicher) Studienkollektive wurde wiederholt versucht, die Problematik des Risikotransfers zu klären. Derlei Untersuchungen wurden insbesondere vom BEIR V-Komitee [BE90] durchgeführt, sowie von Howe und McLaughlin [Ho96] und von Little und Boice [Li99] (siehe Kapitel KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN). 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.

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 (siehe KOMBINIERTES STUDIEN-KOHORTEN, Abschnitt 3).

In einigen Kapiteln der vorliegenden Arbeit, insbesondere in den Kapiteln KOMBINIERTES STUDIEN-KOHORTEN und MAMMOGRAPHIE-SCREENING und in APPENDIX III GOFMAN, wird das Problem um die geeignete Vorgehensweise bei der Übertragung von Risikoschätzungen abermals angesprochen.

4.2 Das Problem der Risikoprojektion

Für die relevanten epidemiologischen Studien strahlenexponierter Kohorten bestehen zwar langdauernde Beobachtungszeiten, jedoch befinden sich insbesondere Personen, die im Kindesalter oder als junge Erwachsene bestrahlt wurden, zum jetzigen Zeitpunkt des jeweils aktuellen *Follow-up* erst im mittleren Lebensalter. Für diese Altersgruppen sind somit Extrapolationen notwendig, wenn erhöhte Risiken, die über die Dauer der epidemiologischen Beobachtungen hinausgehen, geschätzt werden sollen (wie dies für die Abschätzung von Lebenszeitriskos^A erforderlich ist). Bereits in Abschnitt 3.1.1 dieses Kapitels wurde auf die Bedeutung und den wesentlichen Unterschied der beiden Konzepte "Age-at-exposure-Modell" und "Age-attained-Modell" eingegangen. Die Risikoanalyse der Brustkrebsinzidenz der Atombombenüberlebenden (Abschnitt 3.1) hat gezeigt, dass beide Modelle für die Anpassung an die LSS-Daten geeignet sind. Dabei postuliert das Age-attained-Modell gewissermaßen eine Abnahme des zusätzlichen relativen Risikos mit Zeit seit Exposition, die sich insbesondere auf Personen auswirkt, die in jungen Jahren bestrahlt wurden. Nachfolgende Abbildungen illustrieren, inwieweit sich die Anwendung der beiden grundsätzlich verschiedenen Modelle auf die Schätzung des zusätzlichen Lebenszeitriskos auswirkt. Dabei wurden das Age-at-exposure- und das Age-attained-Modell von Tokunaga et al. [To94] (siehe Abschnitt 3.1.2) als Beispiele verwendet.

Nach dem Age-at-exposure-Modell von Tokunaga et al. [To94] resultiert bei Exposition mit 1 Gy (Organdosis) im ersten Lebensjahr eine zusätzliche relative Rate, Δrr , von 3.6. Die japanische Normalrate für Brustkrebsinzidenz, r_0 , erhöht sich somit *konstant* um den Faktor 3.6. Das "normale" Lebenszeitrisiko, in Japan an Brustkrebs zu erkranken, beträgt unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken etwa 3%, das zusätzliche Lebenszeitrisiko nach einer Exposition mit 1 Gy im ersten Lebensjahr also etwa 11% und somit das Lebenszeitrisiko nach einer Exposition mit 1 Gy 14%.

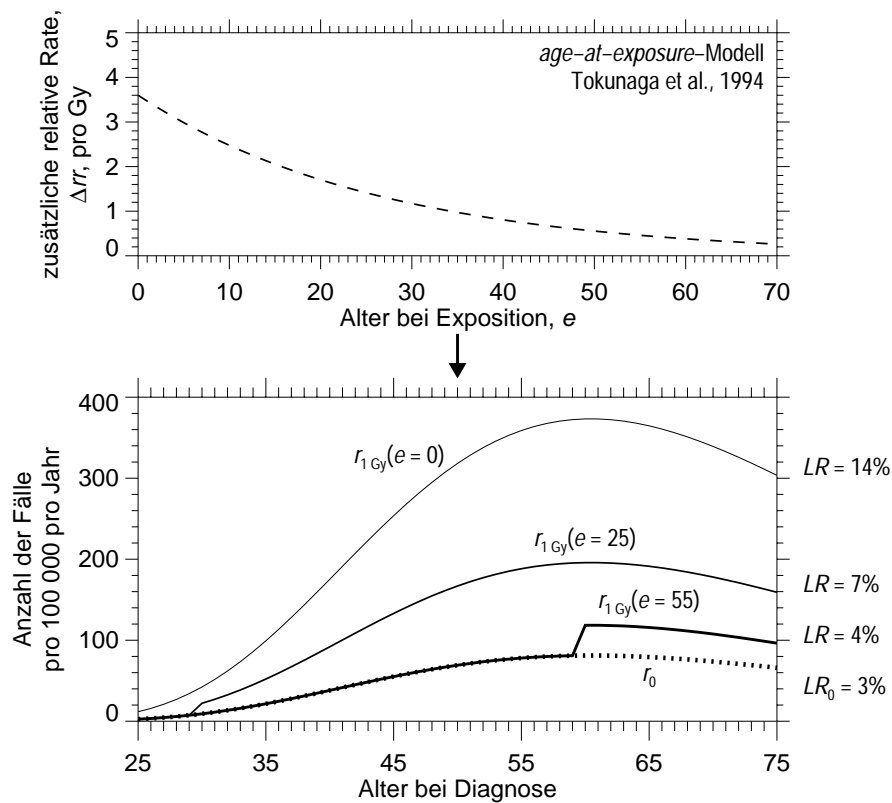


Abb.A22: Obere Graphik: Zusätzliches relatives Risiko, Δrr , pro Gy in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , nach Tokunaga et al. [To94] (*Age-at-exposure*-Modell).

Untere Graphik: Altersspezifische absolute Raten (Anzahl der Brustkrebsfälle pro 100 000 pro Jahr). Fett gestrichelte Linie: japanische Normalrate, r_0 , approximiert nach Daten in [Pa97] der Jahre 1988-1992; durchgezogene Linien: erhöhte Raten nach Exposition mit 1 Gy in verschiedenen Altern, e , unter Berücksichtigung einer minimalen Latenzperiode^A von 5 Jahren (dünne Linie: $e=0$ Jahre, mittlere Linie: $e=25$ Jahre, dicke Linie: $e=55$ Jahre). Am rechten Rand sind die zu den verschiedenen Expositionsaltern gehörigen Lebenszeitriskos, LR , und das "normale" Lebenszeitrisiko, LR_0 , angegeben.

Nach dem *Age-attained*-Modell ist die zusätzliche relative Rate, Δrr , beispielsweise im Alter von 50 Jahren nach einer Strahlenexposition von 1 Gy für eine Person, die im ersten Lebensjahr bestrahlt wurde genauso hoch wie für eine Person die mit 25 Jahren bestrahlt wurde. Im Vergleich zum *Age-at-exposure*-Modell ist das Risiko also nicht um einen konstanten Faktor bis zum Lebensende erhöht, sondern nimmt, relativ zur Normalrate, r_0 , mit der Zeit seit Exposition, ab. Entsprechend nimmt das Lebenszeitrisiko, LR , nach dem *Age-attained*-Modell für niedrige Expositionsalter geringere Werte an als nach dem *Age-at-exposure*-Modell. Nach dem *Age-attained*-Modell von Tokunaga et al. [To94], beträgt die Schätzung des LR für $e=0$ etwa 7%, also die Hälfte des geschätzten LR nach dem *Age-at-exposure*-Modell. Die Unterschiede in den Schätzungen des Lebenszeitriskos nehmen allerdings mit zunehmenden Expositionsalter immer mehr ab und sind für Bestrahlungsalter ab etwa 30 Jahren ähnlich.

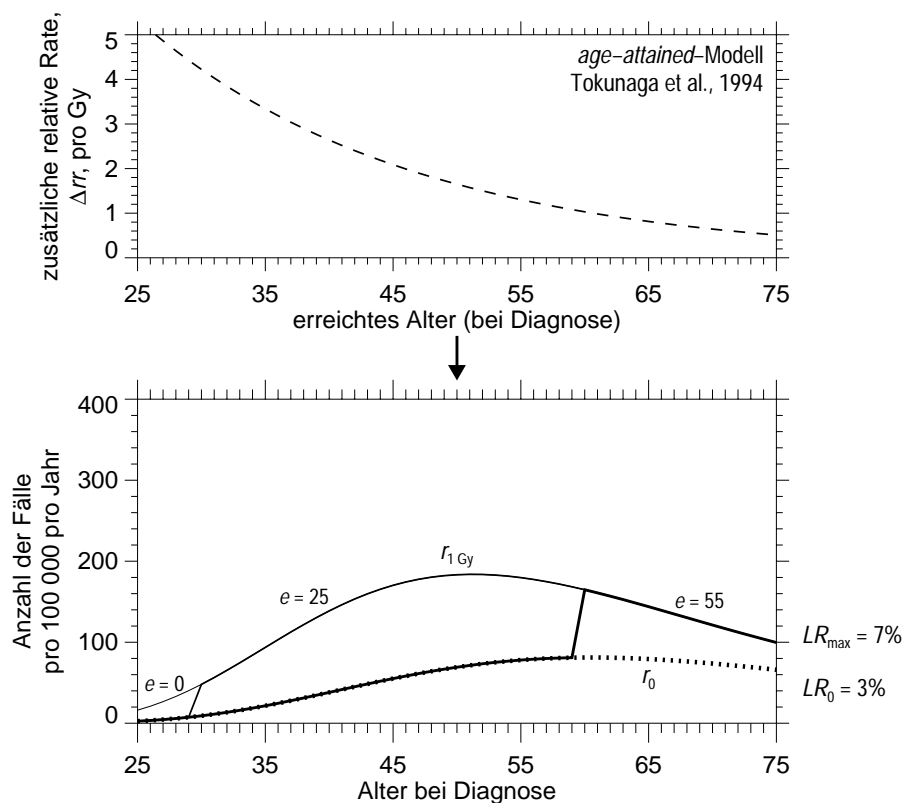


Abb.A23: Obere Graphik: Zusätzliches relatives Risiko, Δrr , pro Gy in Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter (bei Diagnose), a , nach Tokunaga et al. [To94] (Age-attained-Modell).

Untere Graphik: Altersspezifische absolute Raten (Anzahl der Brustkrebsfälle pro 100 000 pro Jahr). Fett gestrichelte Linie: japanische Normalrate, r_0 , approximiert nach Daten in [Pa97] der Jahre 1988-1992; durchgezogene Linien: erhöhte Raten nach Exposition mit 1 Gy in verschiedenen Altern, e , unter Berücksichtigung einer minimalen Latenzperiode^A von 5 Jahren (dünne Linie: $e=0$ Jahre, mittlere Linie: $e=25$ Jahre, dicke Linie: $e=55$ Jahre; die jeweils dünneren Linien setzen sich unter den dickeren Linien fort). Am rechten Rand sind das "normale" Lebenszeitrisko, LR_0 , und das zum Expositionsalter, $e=0$, gehörigen Lebenszeitrisko, LR_{max} , angegeben. Die Lebenszeitriskiken aller höheren Expositionsalter sind geringer.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.B DIE MASSACHUSETTS TBC-STUDIE [BO91]

1. Studienkollektiv	79
2. Risikoanalyse – Brustkrebsinzidenz in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe	80
2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit	80
2.2 Brustkrebsinzidenz in der Subkohorte 1 [Hu89]	81
3. Bewertung	82

3.B DIE MASSACHUSETTS-TBC-STUDIE [Bo91]

In den 1930er und 1940er Jahren galt die Pneumothorax- oder Lungenkollaps-Therapie als Standardverfahren zur Behandlung einer Lungen-Tuberkulose (Tbc). Bei dieser Therapiemethode, die üblicherweise über mehr als zwei Jahre angewendet wurde und bis zu fünf Jahre und länger dauern konnte, wurde in regelmäßigen Abständen (etwa alle 10 bis 14 Tage) durch Zuführung von Luft in den Pleuraraum ein Kollaps der betroffenen Lunge und somit deren Ruhigstellung herbeigeführt. Zur Kontrolle des Lungenkollaps fand bei jeder Behandlung eine Röntgendurchleuchtung (Fluoroskopie) statt.

1. Studienkollektiv

Um das Brustkrebsrisiko infolge der häufigen Röntgenuntersuchungen zu untersuchen, wurde eine Studienkohorte aus ehemaligen Lungen-Tbc-Patientinnen gebildet, die in Massachusetts, USA, mittels Pneumothorax-Therapie ("Expositionsgruppe") oder konventionell ("Vergleichsgruppe") behandelt wurden.

Insgesamt wurden etwa 30 000 Akten von weiblichen Personen, die zwischen 1925 und 1954 wegen einer Lungentuberkulose behandelt wurden, aus 12 Krankenhäusern in Massachusetts gesichtet, um eine geeignete Studienpopulation auszuwählen. Die *Follow-up*-Bemühungen begannen für eine Subkohorte von 1758 Frauen, deren Akten aus zwei Kinderhospitälern in Middlesex County stammten, im Jahre 1970 (Subkohorte 1). Für zwei weitere Gruppen von Frauen aus den anderen zehn Krankenhäusern (für Erwachsene) erfolgte die Aufnahme des *Follow-up* erst Anfang der 80er Jahre. Viele der ursprünglich ausgewählten Frauen mussten – da beispielsweise die Ursache ihres Todes nicht sicher verifiziert werden konnte – ausgeschlossen werden, so dass das Studienkollektiv letztendlich 4940 Frauen umfasst, wovon 2573 aufgrund einer Pneumothoraxtherapie strahlenexponiert wurden (Subkohorte 2). Die restlichen 2367 Frauen wurden mithilfe konventioneller Methoden wegen ihrer Lungentuberkulose behandelt (Subkohorte 3). Der letzte Zeitpunkt des jüngsten *Follow-up* war das Jahr 1989.

Für die Subkohorte 1 gilt als Zeitpunkt für den Eintritt in die Studie der Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus (Mittelwert: 1942), für die beiden anderen Gruppen der 31.12.1969. Für die Expositionsgruppen wurde das Alter bei der ersten Durchleuchtung als Bestrahlungsalter festgelegt, für die nichtexponierte Gruppe das Alter bei Diagnose der Tuberkulose als Eintrittsalter verwendet.

In der Expositionsgruppe wurden im Laufe der Pneumothoraxtherapie im Durchschnitt 88 Röntgendurchleuchtungen durchgeführt. Eine typische Durchleuchtung in den Jahren 1930 bis 1950 dauerte etwa 15 Sekunden, der daraus resultierende Dosisbeitrag lag bei 10 bis 100 mGy [Li99]. Die verwendete Röntgenenergie betrug 70 bis 85 kVp [Bo78]. Die Röntgenstrahlung war somit relativ weich im Vergleich zur harten γ - und Neutronenstrahlung, der die Atombombenüberlebenden ausgesetzt waren, oder zur therapeutischen Röntgenstrahlung (175 bis 270 kVp), mit der die Mastitispatientinnen behandelt wurden. Die während der Pneumothoraxtherapie kumulierten Dosen betrugen 10 mGy bis 6.4 Gy, im Mittel 0.79 Gy. Der Dosisbeitrag anderer Röntgenaufnahmen wurden auf weniger als 10 mGy geschätzt und daher vernachlässigt.

2. Risikoanalyse – Brustkrebsinzidenz in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe

Insgesamt wurden 307 Mammakarzinome registriert, davon traten 68 Fälle in den Subkohorten 2 und 3 vor dem 31.12.1969 auf und wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Bilateraler Brustkrebs wurde einfach gezählt, falls der Abstand zwischen den jeweiligen Diagnosen weniger als zwei Monate betrug (dies war bei fünf Frauen der Fall), bei größerer Zeitspanne zwischen den Diagnosen wurden beide Karzinome in die Analyse eingerechnet. Für die Berechnung der erwarteten Anzahl¹⁷ der Brustkrebsfälle wurden die alters- und kalenderjahrspezifischen Inzidenzraten der Bevölkerung von Connecticut (1935 bis 1986) verwendet.

In der Gruppe der 2537 exponierten Frauen wurden 147 Mammakarzinome registriert, der Erwartungswert betrug 113.6 (*Standardized Incidence Ratio, SIR*¹⁷ = 1.29, $CI_{95\%} = [1.1, 1.5]$).

Unter den 2367 Frauen der Vergleichsgruppe war die Brustkrebsrate dagegen nicht erhöht: bei einer erwarteten Anzahl von 100.9 wurden nur 87 Fälle erfasst ($SIR = 0.8$). Dabei war der SIR für die nichtexponierten Frauen der Subkohorte 1 mit 1.07 im Vergleich zu dem entsprechenden Wert der Subkohorten 2 und 3 (0.73) signifikant unterschiedlich – möglicherweise wegen differierender Normalraten der jeweiligen Untergruppen. Diese Unterschiede zwischen den Subkohorten wurden in der weiteren Analyse berücksichtigt.

Unter Annahme einer minimalen Latenzperiode¹⁸ von 10 Jahren lautet die Schätzung der relativen Brustkrebsrate bei 1 Gy 1.61 ($CI_{95\%} = [1.30, 2.01]$). Die absolute zusätzliche Rate, Δr , wird mit 10.7 pro 10 000 PYGy ($CI_{95\%} = [6.0, 15.8]$) angegeben (PY: Personenjahre¹⁹).

Die zusätzliche relative Rate²⁰, Δrr , pro Gy ist nicht angegeben; diese lässt sich jedoch mittels der beobachteten Anzahl der Fälle mit bekannter Dosis (142), der im Kollektiv mit bekannter Dosis erwarteten Anzahl der Fälle (107.6) und der mittleren Dosis (0.79 Gy) abschätzen: $\Delta rr \text{ pro Gy} = (142/107.6 - 1) / 0.79 \text{ Gy} = 0.40 / \text{Gy}$ ($CI_{95\%} = [0.13, 0.68]$). Dieser Schätzwert für Δrr pro Gy stimmt mit Δrr pro Gy für die POSTPARTUM-MASTITIS-STUDIE (siehe dort) nahezu überein.

2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Für die Modellierung der zusätzlichen relativen Raten wurde von Boice et al. ein Modell der Form

$$\Delta rr = f(D) \cdot \exp(\beta \cdot z)$$

verwendet. Dabei ist z ein Vektor möglicher Kovariablen. Für die Dosisabhängigkeit, $f(D)$, wurden lineare, linear-quadratische oder quadratische Funktionen angepasst. Die Modellierung der Daten wurde mittels Poisson-Regression²¹ unter Anwendung des Programmes *AMFIT* [Pr93] vorgenommen.

Die lineare Dosisfunktion ergab die beste Anpassung an die Daten.

Das höchste relative Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, wurde für Frauen beobachtet, die im Alter von 15 bis 24 Jahren bestrahlt wurden. Tatsächlich war nur in diesem Altersbereich das Risiko signifikant erhöht. Mit Zunahme des Expositionsalters nahm das zusätzliche relative

¹⁷ *SIR*: *Standardized Incidence Ratio* = Verhältnis von Anzahl der beobachteten Brustkrebsfälle zur erwarteten Anzahl der Fälle

Risiko signifikant ab und hatte für Expositionsalter über 30 sogar negative Werte. In der Massachusetts-Tbc-Kohorte ist der Anteil der Personen, die vor ihrem 16. bzw. nach ihrem 40. Lebensjahr bestrahlt wurden, sehr gering (5% bzw. 6%). Für diese Altersbereiche sind die Risikoschätzungen daher mit großen Unsicherheiten behaftet. Über die Alter 15 bis 39 Jahre bei Exposition sind die Studienteilnehmerinnen dagegen annähernd gleichmäßig verteilt.

Ein Anstieg des relativen Risikos wurde erst mehr als 15 Jahre nach Exposition sichtbar, danach blieben die Werte in Abhängigkeit von Zeit seit Exposition – selbst mehr als 40 Jahre nach den Röntgendurchleuchtungen – weitgehend konstant.

Die beste Anpassung an die Daten lieferte schließlich ein "klassisches" *Age-at-exposure*-Modell der Form:

$$\Delta rr = 0.708 \cdot D \cdot \exp(-0.0744 \cdot (e - 20)).$$

In Abb.B1 sind die Werte der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Gy gemäß obiger Gleichung mittels eines a-e-Diagramms wiedergegeben.

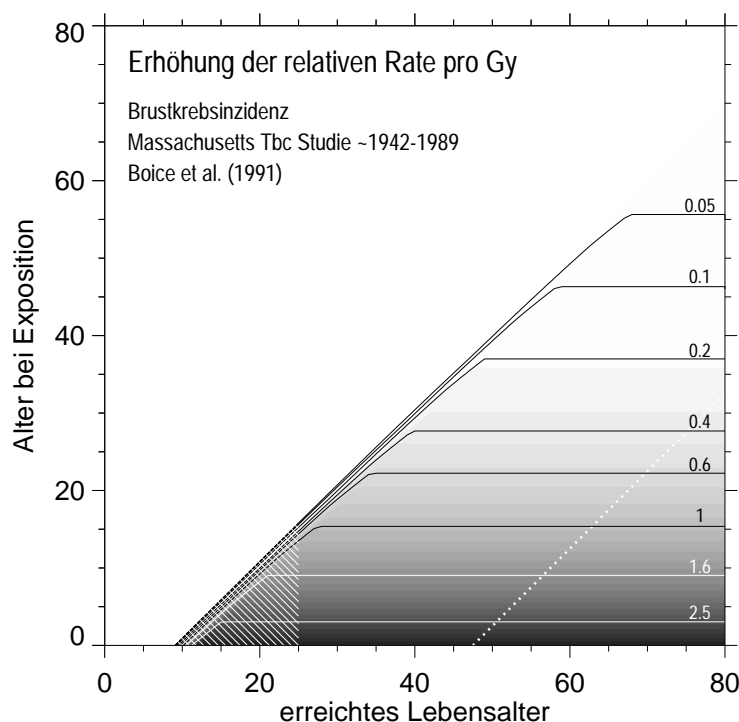


Abb.B1:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r/r_0$, pro Gy gemäß obiger Gleichung in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsinzidenz in der Massachusetts-Tbc-Kohorte nach [Bo91]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die diagonale gepunktete Linie markiert die gemittelte maximale Zeit seit Exposition ausgehend vom mittleren Kalenderjahr der Erstexposition (1942). Gemäß [Bo91] wird eine minimale Latenzzeit von 10 Jahren angenommen.

2.2 Brustkrebsinzidenz in der Subkohorte 1 [Hr89]

In einer früheren Veröffentlichung von Hrubec et al. wurden die Ergebnisse des *Follow-up* der später sogenannten Subkohorte 1 dargelegt. Da diese Gruppe aus Frauen besteht, die in Kinderkrankenhäusern behandelt wurden, ist das mittlere Alter bei Exposition bzw. bei Diagnose der Tbc niedriger als in der oben genannten Gesamtkohorte. Nachfolgende Schätzungen beziehen sich auf die Daten bis 31.12.1980, die durchschnittliche Dauer der Beobachtungen betrug bis dato 30 Jahre.

In der Gruppe der 1044 bestrahlten Frauen (im Durchschnitt 101 Durchleuchtungen pro Person) wurden 55 Mammakarzinome beobachtet, dagegen betrug die auf der Basis der Normalraten der Bevölkerung von Connecticut berechnete Anzahl 35.8 ($SIR = 1.54$, $CI_{90\%} = [1.2, 1.9]$). Bei den nichtexponierten Frauen wurden 19 Fälle registriert versus 22.8

erwarteten Fällen ($SIR = 0.83$, $CI_{90\%} = [0.6, 1.2]$). Das höchste Risiko wurde in der Gruppe der bei Exposition 15-19-Jährigen beobachtet.

Die Dosen betragen 0.01 bis 6.4 Gy, im Mittel 0.96 Gy. Die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy ist mit 1.01 angegeben, die absolute zusätzliche Rate, Δr , mit 8.6 Fällen pro 10 000 PYGy.

Eine Poisson-Regression (relatives Risikomodell mit linearer, quadratischer oder linear-quadratischer Dosisfunktion) ergab für das lineare Modell die beste Anpassung an die Daten. Für Frauen, die mindestens 10 Jahre nach Tbc-Behandlung überlebt haben, lautet die Schätzung der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Gy 0.73 ± 0.36 . Die absolute zusätzliche Rate, Δr , wurde auf 5.5 zusätzliche Fälle pro 10 000 PYGy geschätzt.

3. Bewertung

Die Massachusetts-Tbc-Kohorte ist verhältnismäßig groß; insbesondere wurde eine hohe Anzahl von Brustkrebsfällen beobachtet. Für 98% der Studienpopulation sind *Follow-up*-Informationen vorhanden. Es existiert ein geeignetes Vergleichskollektiv bestehend aus unbestrahlten Tuberkulosepatientinnen.

Bei dem *Age-at-exposure*-Risikomodell, das Boice et al. [Bo91] aus den Daten der Massachusetts-Tbc-Kohorte ableiten, ist zu bedenken, dass der Anteil der in jungen Jahren (<15) und in höherem Alter (≥ 40) Bestrahlten gering ist und die Risikoschätzungen für diese Altersbereiche daher mit großen Unsicherheiten behaftet sind. Der Verlauf der Risikofunktion wird also im wesentlichen von den Daten mittlerer Expositionsalter bestimmt.

Das Studienkollektiv unterscheidet sich von anderen bestrahlten Gruppen insofern, als die Exposition nicht kurz (und meist hoch) war, sondern die Einzeldosen eher gering waren, sich dafür aber mehrmals monatlich – bis zu fünf Jahren – wiederholten. Leider ging die Fraktionierung – Anzahl der Fraktionen, Zeit zwischen den Bestrahlungen, Dosis pro Fraktion – nicht explizit in die Analyse der Massachusetts-Tbc-Daten ein. In Tierexperimenten und in anderen epidemiologischen Studien, beispielsweise zum Lungenkrebsrisiko nach Bestrahlung [Ho95], wurde durch Fraktionierung der Dosis häufig eine Reduktion des strahlenbedingten Risikos pro Doseinheit beobachtet. Die Schätzungen des zusätzlichen *relativen* Risikos in der Massachusetts-Tbc-Studie nehmen tatsächlich sehr viel geringere Werte im Vergleich zur Studie der Atombombenüberlebenden (akute Bestrahlung) an. Allerdings sind die Schätzungen des zusätzlichen *absoluten* Risikos der Massachusetts-Tbc-Studie in der gleichen Größenordnung wie die der japanischen Inzidenzstudie (6.73 pro 10 000 PYGy).

An dieser Stelle wird deutlich, wie kritisch ein Vergleich von Risikoschätzungen zweier Populationen mit sehr unterschiedlichen Normalraten ist – einer Bevölkerung mit relativ hohen Brustkrebsnormalraten (USA) und einer Bevölkerung mit niedrigen Normalraten (Japan). Denn es ist eine bislang noch nicht geklärte Frage, ob hierbei die zusätzlichen relativen oder die zusätzlichen absoluten Raten zu verwenden sind. Im Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE, Abschnitt 4.1, wird das Problem der Risikoübertragung zwischen Population mit unterschiedlichen Normalraten näher erläutert. In einer aktuellen Publikation von Little und Boice [Li99] wird dieser Problematik speziell für die Studienkohorten der Atombombenüberlebenden und der Massachusetts-Tbc-Patienten weiter nachgegangen. Details hierzu sind dem Kapitel KOMBINIERTEN STUDIENKOHORTEN zu entnehmen.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.C DIE KANADISCHE TBC-STUDIE ZUR BRUSTKREBSMORTALITÄT [M189]

1. Studienkollektiv	85
2. Risikoanalyse – Brustkrebsmortalität in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe.....	85
2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit.....	86
3. Bewertung	88

3.C DIE KANADISCHE TBC-STUDIE ZUR BRUSTKREBSMORTALITÄT [MI89]

In den Jahren 1973-1976 wurden alle verfügbaren Daten von 45 000 Tuberkulosepatienten, die in der Zeit von 1930-1952 in kanadischen Sanatorien behandelt wurden, gesammelt. Mehr als ein Viertel dieser Frauen wurde während ihrer Tuberkulose-Therapie im Rahmen einer Pneumothoraxbehandlung (siehe MASSACHUSETTS TBC-STUDIE) wiederholt Untersuchungen mittels Röntgendurchleuchtungen (Fluoroskopien) unterzogen, die akkumulierten Organdosen (Brust) für diese Patientinnen waren somit relativ hoch.

1. Studienkollektiv

Die *Canadian National Mortality Data Base* ermöglicht die Verifizierung von Datum und Ursache aller Todesfälle, die später als 1950 auftraten. Daher wurden alle 31 710 Frauen, die am 1. Januar 1950 noch am Leben waren, zu einer Studienkohorte zusammengefasst. Zur Evaluierung der Brustkrebsmortalität infolge der Strahlenexposition, wurden eine Expositions- und eine Vergleichsgruppe definiert und vergleichende Untersuchungen sowie Risikoanalysen durchgeführt, in die relevante Einflussgrößen einbezogen wurden.

Als Grenze, oberhalb derer eine Frau der Studienkohorte als exponiert galt, wurde eine kumulierte Brustdosis von 0.1 Gy festgesetzt. Damit wurden 8 380 Frauen (26.4%) der Expositionsgruppe zugeordnet und 23 330 Frauen als Vergleichskollektiv herangezogen. Ein großer Teil der Frauen in der Expositionsgruppe wurde wegen einer Lungentuberkulose behandelt. Die Vergleichsgruppe beinhaltet dagegen weniger Frauen mit Lungen-Tbc und keine Frauen, die (aktenkundig) mittels Pneumothoraxtherapie behandelt wurden.

Die Studienpopulation schließt auch Frauen ein, die in der Provinz Nova Scotia (Neuschottland) behandelt wurden. Dort wurden die Durchleuchtungen in 75% aller Fälle *anterior-posterior* durchgeführt, was eine Akkumulierung sehr hoher Brustdosen zur Folge hatte (zum Vergleich: in den anderen Provinzen betrug der Anteil der *anterior-posterior*-Untersuchungen etwa 6%). Obgleich die Nova-Scotia-Subkohorte nur etwa 7% der Gesamtkohorte ausmacht, traten hier etwa 15% aller insgesamt beobachteten Brustkrebstodesfälle auf. Die Gruppe der Nova Scotia-Frauen wird in der Analyse gesondert betrachtet.

2. Brustkrebsmortalität in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe

Das *Follow-up* deckt den Zeitraum 1950-1980 ab. In dieser Zeit wurden in der exponierten Gruppe 163 Todesfälle aufgrund von Brustkrebs registriert. Die nach den Brustkrebs-Mortalitätsraten der kanadischen Bevölkerung erwartete Anzahl von Fällen betrug dagegen 102 ($SMR^{18} = 1.60$, $CI_{95\%} = [1.37, 1.87]$). In der Vergleichsgruppe wurden 319 versus 281 Fälle beobachtet ($SMR = 1.14$, $CI_{95\%} = [1.02, 1.27]$). Das relative Risiko der bestrahlten Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe beträgt 1.36 ($CI_{95\%} = [1.11, 1.67]$).

¹⁸ *SMR: Standardized Mortality Ratio* = Verhältnis von Anzahl der beobachteten Todesfälle zur erwarteten Anzahl der Todesfälle (hier: Todesfälle infolge einer Brustkrebserkrankung)

2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Für die Risikoanalyse wurden mithilfe einer Poisson-Regression^A Schätzungen des relativen und des absoluten Risikos^A berechnet. Dabei wurden Frauen, die jünger als 10 Jahre bei Exposition waren, ausgeschlossen, da in dieser Gruppe nur zwei Todesfälle durch Brustkrebs auftraten. Des Weiteren wurde von einer minimalen Latenzperiode^A von 5 Jahren ausgegangen.

Sowohl ein absolutes Risikomodell

$$r = r_0 + u(D) \cdot \exp(\beta \cdot z)$$

als auch ein relatives Risikomodell

$$r = r_0 \cdot (1 + u(D) \cdot \exp(\beta \cdot z))$$

wurden an die Daten der kanadischen Tbc-Studie angepasst. Als Dosisfunktionen, $u(D)$, wurden lineare, quadratische oder linear-quadratische Abhängigkeiten betrachtet, der Vektor z repräsentiert weitere mögliche Einflussgrößen, beispielsweise Alter bei Exposition.

Werden alle Daten (einschließlich der Daten aus Nova Scotia) in die Analyse einbezogen, ist das Risiko für Brustkrebsmortalität ab einer Dosis von 0.7 Gy signifikant erhöht. Die Risikoschätzungen für die Provinz Nova Scotia liegen höher als die für die übrigen Provinzen. Daher wurde ein zusätzlicher Parameter, v , für Nova Scotia eingeführt,

$$u^*(D) = u(D) \cdot \exp(I_{NoSc} \cdot v)$$

($I_{NoSc} = 1$, falls die betreffende Person in Nova Scotia behandelt wurde; $I_{NoSc} = 0$ sonst)

und anschließend getestet, welche Dosisfunktion die optimale Anpassung ergibt. Tatsächlich lieferte der zusätzliche Parameter bessere Ergebnisse, so dass letztendlich eine lineare Dosisfunktion mit unterschiedlichen Steigungen für Nova Scotia und die restlichen Provinzen gewählt wurde. Die Ergebnisse, die sich aus dem relativen Risikomodell ergaben, waren mit denen des absoluten Risikomodells vergleichbar.

Des Weiteren wurde der Einfluss von Alter bei Exposition und Zeit seit Exposition geprüft. Bei beiden Modellen – dem relativen und dem absoluten – wurde das maximale Risiko für die Gruppe der bei Exposition 10- bis 14-Jährigen beobachtet. Das Risiko war, ebenfalls bei beiden Modellen, 25 bis 34 Jahre nach Exposition am höchsten, und nahm anschließend wieder geringfügig ab. Der Einflüsse der Variablen Alter bei Bestrahlung und Zeit waren für die Nova-Scotia-Gruppe und die Kohorte mit Personen aus den restlichen Provinzen vergleichbar, so dass die entsprechenden Parameterwerte für die Gesamtgruppe ermittelt wurden.

Das relative Risikomodell lautet schließlich:

$$r(a, e, t, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(e, t, D))$$

mit

$$\Delta rr(e, t, D) = 3.093 \cdot D \cdot \exp(1.218 \cdot I_{NoSc} - 0.0959 \cdot e + 0.0289 \cdot t - 0.00343 \cdot (t - 20)^2).$$

Die Werte der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , gemäß obiger Gleichung sind in den Abbildungen C1 (kanadische Provinzen ohne Nova Scotia) und C2 (Nova Scotia) mithilfe von a-e-Diagrammen dargestellt.

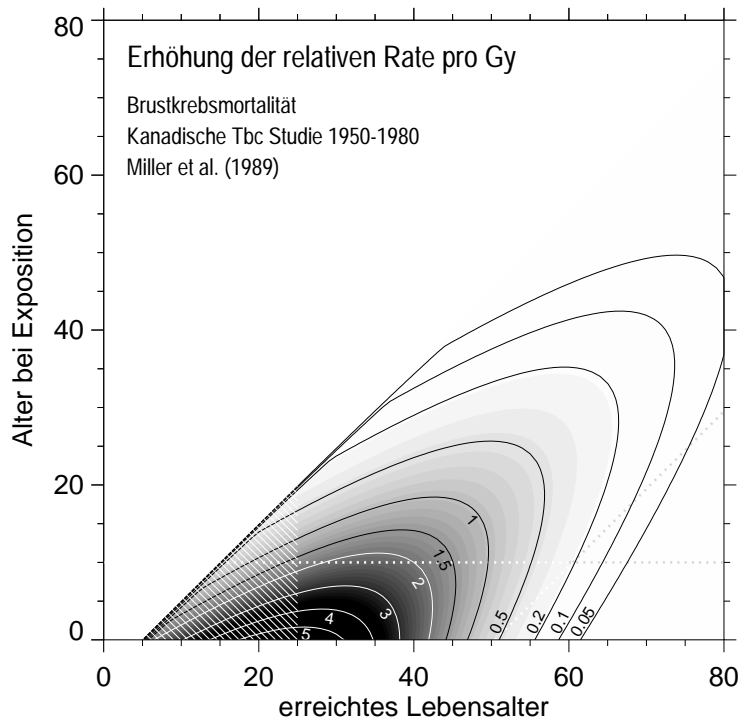


Abb.C1:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, pro Gy gemäß obiger Gleichung in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , für Brustkrebsmortalität in der kanadischen Tbc-Kohorte (ohne Provinz Nova Scotia) nach [Mi89]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die horizontale gepunktete Linie markiert das niedrigste Alter bei Erstexposition in der Kohorte, die diagonale gepunktete Linie die (angenommene¹⁹) maximale Zeit seit Erstexposition.

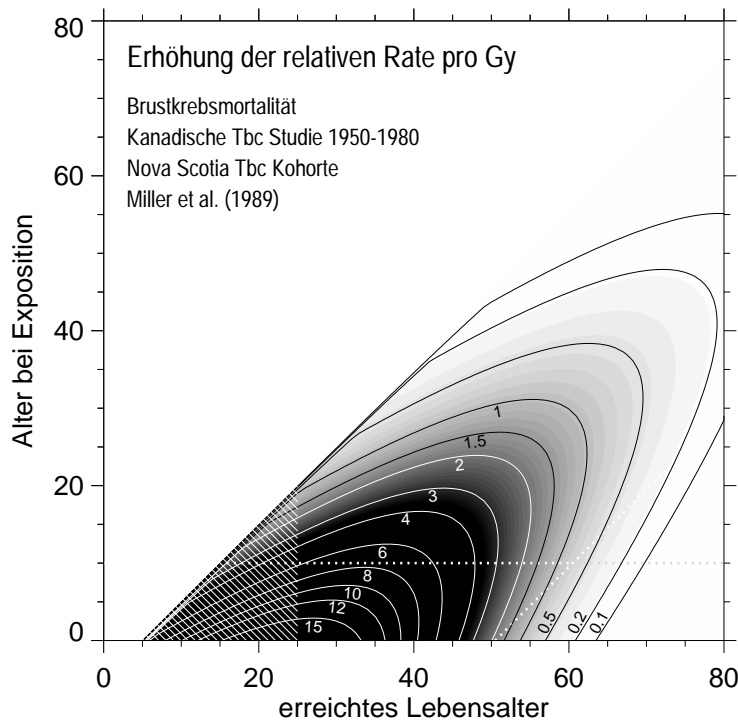


Abb.C2:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, pro Gy gemäß obiger Gleichung in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , für Brustkrebsmortalität in der kanadischen Subkohorte der Personen, die in der Provinz Nova Scotia behandelt wurden, nach [Mi89]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die horizontale gepunktete Linie markiert das niedrigste Alter bei Erstexposition in der Kohorte, die diagonale gepunktete Linie die (angenommene¹⁹) maximale Zeit seit Erstexposition.

¹⁹ die tatsächliche maximale Zeit seit Exposition geht aus [Mi89] nicht hervor, daher Annahme: Zeit von 1930 (frühestes Jahr der Tbc-Therapie) bis 1980.

Obige Gleichung postuliert einen starken Abfall der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Gy mit Alter bei Exposition, e (Abnahme mit jedem Expositions-Altersjahr um 9.1%); für höhere Expositionsalter resultieren so für die Tbc-Kohorte ohne Personen aus Nova Scotia ausgesprochen niedrige Werte für Δrr . Diese Werte liegen in der gleichen Größenordnung wie die Risikoschätzungen für Δrr pro Gy, die aus der Analyse der MASSACHUSETTS-TBC-KOHORTE resultieren (siehe dort, Abb.B1).

Für die Nova-Scotia-Subkohorte liegen die Werte für Δrr pro Gy um den Faktor 3.38 höher und sind mit den entsprechenden Schätzwerten für die Kohorte der Atombombenüberlebenden vergleichbar.

Der von Zeit, t , seit Exposition abhängige Subterm beschreibt einen bis etwa 24 Jahre nach Bestrahlung ansteigenden und anschließend wieder abfallenden Verlauf des Δrr pro Gy.

3. Bewertung

Die Anzahl der beobachteten Brustkrebs-Todesfälle ist höher als in allen anderen Studienkohorten zur Krebsmortalität (Vergleich neueste Mortalitätsstudie von RERF [Pi96]: 211 Fälle, siehe ATOMBOMBENÜBERLEBENDE).

Die Fraktionierung ging nicht in die Risikoanalyse ein. Um den erheblichen Unterschied des erhöhten Risikos in der Nova Scotia-Gruppe zur Kohorte der anderen Provinzen zu erklären, wird von den Autoren jedoch ein Fraktionierungseffekt in Erwägung gezogen: die durchschnittliche Anzahl der Durchleuchtungen ist in beiden Gruppen etwa gleich, jedoch weichen die Dosen pro Fraktion um mindestens eine Größenordnung voneinander ab.

Zwar wird das größte Risiko in der Gruppe der bei Exposition 10-14-Jährigen beobachtet, also eine hohe Empfindlichkeit in der Zeit der Pubertät, jedoch gründet sich diese Beobachtung auf nur 4 Todesfällen. Darüberhinaus wurden Bestrahlungsalter unterhalb von 10 Jahren nicht berücksichtigt; damit werden wohl erst zu einem späteren Zeitpunkt des *Follow-up* klarere Schlussfolgerungen bezüglich der Abhängigkeit vom Expositionsalter möglich sein.

Seit 1989 erschien keine weitere Publikation, die ausschließlich die Brustkrebsmortalität in der kanadischen Tbc-Kohorte zum Thema hatte. Allerdings wurde im Jahre 1996 eine vergleichende Analyse zur Brustkrebsmortalität in der Kohorte der Atombombenüberlebenden und in der kanadischen Tbc-Kohorte publiziert [Ho96]. In diese Studie gehen Daten der kanadischen Tbc-Kohorte mit *Follow-up*-Zeiten bis 1987 ein. Zudem setzt sich die Vergleichskohorte aus Frauen zusammen, deren akkumulierte Dosen höchstens 10 mGy betragen. Dieser Ansatzpunkt zur Bildung einer Vergleichskohorte niedrig exponierter Frauen ist zweckmäßig. Der bei [Mi89] gewählte *cut value* von 0.1 Gy erscheint dagegen aus heutiger Sicht sehr hoch.

Einzelheiten zu der neuen Analyse von Howe et al. [Ho96] sind dem Kapitel KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN, Abschnitt 1.2 zu entnehmen.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.D DIE AMERIKANISCHE POSTPARTUM-MASTITIS-STUDIE [SH86]

1. Studienkollektiv	91
2. Risikoanalyse – Brustkrebsinzidenz in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe.....	92
2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Dosisfraktionierung, Alter und Zeit	92
3. Bewertung	93

3.D DIE AMERIKANISCHE POSTPARTUM-MASTITIS-STUDIE [SH86]

Bei der akuten postpartualen Mastitis handelt es sich um eine Entzündung der weiblichen Brustdrüse, die meist im Wochenbett oder während der Stillzeit auftritt und durch Eindringen von Keimen – insbesondere bei Milchstau – verursacht wird. In den 1940er und 1950er Jahren galt die Röntgenstrahlen-Therapie – bei frühzeitiger Anwendung – als äußerst effektive Behandlungsmethode dieser Infektion und wurde in der Gegend um Rochester, New York, häufig bei einer postpartualen Mastitis, gelegentlich aber auch bei anderen lokalen Entzündungen der Brust eingesetzt.

1. Studienkollektiv

Um mögliche Folgen der relativ hohen Strahlenexpositionen zu untersuchen, wurde der gesundheitliche Status von 601 Frauen mittels regelmäßiger Fragebogenaktionen verfolgt und registriert. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Brustkrebskrankungen gerichtet. Als Vergleichskollektiv wurden Schwestern der bestrahlten Frauen gewählt. Da die Mastitis selbst im Verdacht steht, ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko zur Folge zu haben, wurde zudem nach einer weiteren Kontrollgruppe gesucht, bestehend aus Frauen, die mittels anderer Methoden gegen eine Mastitis behandelt wurden. Eine geeignete Kohorte fand sich in einem Krankenhaus von New York City. Um möglicherweise unterschiedliche regionale Brustkrebsinzidenzen kontrollieren zu können, wurden auch die Schwestern dieser Subkontrollgruppe in das Vergleichskollektiv miteinbezogen. Insgesamt besteht die Vergleichsgruppe aus 1239 Frauen.

Zum Zeitpunkt der letzten Veröffentlichung über die Postpartum-Mastitis-Studie (1986) waren die *Follow-up*-Perioden der Studienteilnehmerinnen bis zu 45 Jahre lang mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 29 Jahren. Dabei wurde als Eintritt in die Studie entweder der Zeitpunkt der Mastitisbehandlung definiert oder – für die Vergleichsgruppen der Frauen ohne Brustinfektion – der Zeitpunkt, zu dem die Frauen ein vergleichbares Alter wie ihre Schwestern hatten.

Bei der Röntgentherapie wurde ein- bis zehnmal, selten auch häufiger, im Abstand von mindestens einem Tag bestrahlt. Die Energie der Röntgenstrahlen (typischerweise gefiltert mit 0.5 mm Kupfer und 1 mm Aluminium) betrug 175 bis 250 kVp (harte Röntgenstrahlung). Es liegen individuelle Dosisschätzungen vor, die aus den Patientenakten ermittelt wurden. Die akkumulierten Brustdosen belaufen sich auf 0.65 Gy bis zu 14 Gy, wobei die mittlere Brustdosis 3.77 Gy beträgt (Dosis der Einzelfractionen: 0.1 Gy bis 2.3 Gy).

Bei etwa zwei Drittel der Frauen wurde nur eine Mamma mittels Strahlentherapie behandelt. Daher wurde die Analyse zur Brustkrebsinzidenz nicht ausschließlich auf Personen sondern auch auf die einzelnen Mammae bezogen. Bilateral auftretender Brustkrebs wurde dabei – da hier nicht von unabhängigen Ereignissen ausgegangen werden kann – nur einfach gezählt, wobei bei asynchronem Auftreten der Erkrankung die Seite des zuerst diagnostizierten Mammakarzinoms und in den anderen Fällen eine Seite zufällig ausgewählt wurde.

Die Gruppe der bestrahlten Frauen und die Kontrollkohorten sind sowohl bezüglich des Alters bei Eintritt in die Studie als auch bezüglich des Alters beim letzten *Follow-up* bzw. bei Tod ähnlich verteilt. Studienbedingt deckt die Verteilung der Eingangsalter im wesentlichen die Jahre 20 bis 39 ab; 85% der bestrahlten Frauen bzw. 84% der Personen des Vergleichskollek-

tivs waren zwischen 20 und 34 Jahre alt, davon der größte Teil zwischen 25 und 29. Nur wenige Frauen waren bei Eintritt in die Studie jünger als 20 (4%) oder älter als 40 Jahre (2%). Das mittlere Alter bei Exposition oder Studienbeginn war etwa 27 Jahre.

Auch die Verteilung der Risikofaktoren ist in beiden Gruppen ähnlich. Ein wesentlicher Unterschied wurden allerdings bezüglich der Mutterschaft registriert: 99.8% der bestrahlten Frauen hatten mindestens eine Geburt (im Durchschnitt 4.1 Geburten pro Frau), wohingegen der Anteil der Frauen mit wenigstens einer Geburt in der zusammengefassten Vergleichsgruppe 90.9% beträgt (durchschnittlich 3.3 Geburten pro Frau). Auch war der Anteil der Frauen mit Schwangerschaften vor dem 25. Lebensjahr in der Expositonsgruppe höher. Da mit der Anzahl der Geburten und bei früher Mutterschaft das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, abnimmt (siehe Unterkapitel 1.A der EINLEITUNG), ist in der Gruppe der bestrahlten Frauen eine im Vergleich zur Vergleichskohorte niedrigere "spontane" Brustkrebsinzidenz zu erwarten.

2. Risikoanalyse – Brustkrebsinzidenz in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe

Bei der Analyse wurde von einer minimalen Latenzperiode^{→A} von fünf Jahren ausgegangen.

Bei den 601 bestrahlten Frauen wurden 56 Mammakarzinome registriert; dies ist eine hochsignifikante 3.4-fache Erhöhung der Brustkrebsrate. Zur Berechnung der erwarteten Anzahl der Brustkrebsfälle wurden dabei die alters- und kalenderjahrspezifischen Inzidenzraten des *New York State Cancer Registry* verwendet.

In der Gesamtgruppe der 1239 Kontrollpersonen wurden dagegen 59 Brustkrebsfälle registriert. Dies sind ebenfalls mehr Fälle als auf der Basis der bevölkerungsbezogenen Daten des Krebsregisters zu erwarten gewesen wären (1.64-fache Erhöhung). Dabei war die Brustkrebsinzidenz in jeder der drei betrachteten Vergleichsgruppen erhöht. Die Gründe hierfür sind unbekannt. Von den Autoren wird jedoch ein überdurchschnittlich hoher sozioökonomischer Status der Studienteilnehmerinnen vermutet. In den drei Vergleichsgruppen war die Anzahl der beobachteten Brustkrebsfälle relativ zur erwarteten Fallzahl am niedrigsten für die Kohorte der unbestrahlten Mastitispatientinnen. Infolgedessen wurde die Mastitis als Risikofaktor für Brustkrebs ausgeklammert.

Für alle drei Kontrollkollektive wurde die Verteilung anderer Risikofaktoren für Brustkrebs geprüft. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede gefunden. Daher, und da die Brustkrebsraten der einzelnen Vergleichsgruppen ebenfalls nur wenig voneinander abwichen, wurden in der weiteren Analyse die drei Vergleichsgruppen zusammengefasst.

Das relative Risiko einer Brustkrebserkrankung für bestrahlte Frauen im Vergleich zu unbestrahlten Frauen wird von den Autoren auf 2.2 ($CI_{90\%} = [1.6, 3.0]$) geschätzt; eine separate Analyse, bei der nur die bestrahlten Mammae eingingen und die unbestrahlten der Kontrollgruppe zugerechnet wurden, ergab eine Schätzung des relativen Risikos von 3.2 ($CI_{90\%} = [2.3, 4.3]$).

2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Dosisfraktionierung, Alter und Zeit

Da in den meisten Fällen nur eine Brust bestrahlt wurde, gingen in die statistische Analyse nicht die "Personenjahre"^{→A} sondern die "Brustjahre" (BY) ein. Nach Einteilung der Daten in sieben Dosiskategorien, wurde ein relatives Risikomodell angepasst, wobei lineare wie linear-quadratische Dosisfunktionen verwendet wurden. Der Dosistrend war hochsignifikant linear,

die quadratische Komponente war negativ, d.h. die resultierende (konkave) Kurve zeigte eine Abnahme vor allem für Dosen größer als 7 Gy, wohl ein Hinweis auf die Zellinaktivierung bei hohen Dosiswerten.

Mit dem linearen Modell wurde die Erhöhung der relativen Rate^A, Δrr , auf 0.43 ± 0.14 (SE) pro Gy geschätzt, die absolute zusätzliche Rate, Δr , auf 3.5 ± 0.6 (SE) Fälle pro 10 000 BYGy. Nach Ausschluss aller Daten mit Dosiswerten größer als 7 Gy lauten die Risikoschätzungen: $\Delta rr = 0.58 \pm 0.18$ (SE) pro Gy bzw. $\Delta r = 4.6 \pm 0.8$ (SE) pro 10 000 BYGy.

Der Einfluss der Dosisfraktionierung auf das zusätzliche Brustkrebsrisiko wurde bezüglich Anzahl der Fraktionen, Zeit zwischen den einzelnen Bestrahlungen und Dosis pro Fraktion untersucht. In diese Analysen wurden nur Personen mit akkumulierten Dosen bis 4.5 Gy einbezogen. Die Anzahl der Fraktionen betrug maximal 18, allerdings wurden in den wenigsten Fällen mehr als zehn Bestrahlungen verabreicht. Das Risiko pro Doseinheit nahm mit zunehmender Anzahl der Fraktionen ab, jedoch war dieser Effekt nicht signifikant. Die Zeit zwischen den Bestrahlungen betrug zumeist 1–7 Tage und war nur in wenigen Fällen länger. Für die betrachteten Zeitkategorien war kein Trend des Brustkrebsrisikos erkennbar. Auch fiel kein Trend zu einem höheren oder niedrigeren zusätzlichen Risiko mit zunehmender Dosis pro Fraktion auf.

Bezüglich der Variablen Alter bei Bestrahlung zeigen die Daten keinen eindeutigen Trend der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , mit abnehmendem Expositionsalter. Wegen der speziellen Verteilung der Expositionsalter in der *Postpartum-Mastitis*-Kohorte ist dieses Ergebnis nicht aussagekräftig: keine der Studienteilnehmerinnen war zum Zeitpunkt der Bestrahlung jünger als 14 und nur 4.5% der Frauen waren zwischen 14 und 19 Jahre alt.

Um den Einfluss der Bestrahlung auf das prä- bzw. postmenopausale Brustkrebsrisiko zu untersuchen, wurden die Daten für Alter bei Diagnose bzw. bei letztem *Follow-up* unter- und oberhalb des 55. Lebensjahres getrennten Analysen unterzogen: die resultierenden relativen Raten betragen 3.5 ($CI_{90\%} = [2.4, 5.2]$) für die jüngere und 2.4 ($CI_{90\%} = [1.5, 4.0]$) für die ältere Gruppe.

Der zeitliche Trend des relativen Risikos verlief bis zum aktuellen Zeitpunkt des *Follow-up* weitgehend konstant, allerdings waren bis dato nur wenige Mammakarzinome später als 35 Jahre seit Studienbeginn aufgetreten. Der Median der Latenzperioden betrug in der bestrahlten Gruppe 24.9 Jahre, in der Kontrollgruppe 27.7 Jahre (nicht signifikant unterschiedlich). Eine Korrelation zwischen Latenzzeit und Höhe der Brustdosis wurde nicht festgestellt.

3. Bewertung

Die *Postpartum-Mastitis*-Kohorte ist relativ klein. Es stehen Vergleichskollektive für interne Kontrollen zur Verfügung, allerdings unterscheiden sich Expositionsgruppe und Kontrollgruppe signifikant bezüglich der Risikofaktoren "Nullipara" und "frühe Mutterschaft" (siehe Abschnitt 1). Da die Dosen erst im relativ hohen Dosisbereich (>0.65 Gy akkumulierte Dosis; >0.1 Gy Einzeldosis) beginnen, sind die Ergebnisse aus der *Postpartum-Mastitis*-Studie für die Extrapolation zu kleinen Dosen nicht geeignet. Durch den beschränkten Bereich der Expositionsalter, kann diese wichtige Einflussgröße nicht in die Analyse eingehen. Die Brust wurde während der Stillzeit (erhöhte Hormonstimulation) und im Verlauf einer erhöhten Proliferationsphase bestrahlt; eine daraus resultierende größere Wirksamkeit der Strahlung kann nicht ausgeschlossen werden.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.E SCHWEDISCHE STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINER GUTARTIGEN BRUSTERKRANKUNG [MA93, MA95]

1. Studienkollektiv	97
2. Risikoanalyse – Brustkrebsinzidenz in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe	98
2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit nach [Ma93]	98
2.2 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit nach [Ma95]	100
3. Bewertung	102

3.E SCHWEDISCHE STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINER GUTARTIGEN BRUSTERKRANKUNG [MA93, MA95]

Von den 1920er Jahren an bis hinein in die 1950er Jahre war die Strahlentherapie zur Behandlung gutartiger Brusterkrankungen in Schweden weit verbreitet. Die Strahlenbehandlung galt als sehr effektiv. Neben der akuten Mastitis, die nach Entbindungen in etwa 1 % der Fälle auftritt (vergleiche auch POSTPARTUM-MASTITIS-STUDIE), wurden auch Fälle chronischer Mastitis behandelt sowie Fibroadenosen. Die chronische Mastitis ist eine Mastitis non puerperalis, d.h. sie tritt außerhalb der Stillzeit auf. Sie ist eine lokal begrenzte, schmerzhafte Erkrankung, die auf einen Sekretstau der Drüsengänge zurückzuführen ist. Bei der Fibroadenose handelt es sich um fibröse Dysplasien und Wucherungen, die häufig sehr schmerzhafte Veränderungen des Brustdrüsengewebes mit sich bringen (Mastopathie). Diese Form der Mastopathie ist mit einem gewissen erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden. Hauptsächlich von dieser Erkrankung betroffen sind Frauen im 4. und 5. Lebensjahrzehnt.

1. Studienkollektiv

Um eine mögliche Erhöhung des Brustkrebsrisikos der bestrahlten Frauen zu evaluieren, wurden aus den vorhandenen Patientenakten des Karolinska Hospitals (Stockholm) eine geeignete Studienkohorte sowie eine Vergleichsgruppe von Frauen, die ohne Strahlentherapie behandelt wurden, ermittelt. Die Indikation zur Strahlentherapie war in erster Linie vom behandelnden Arzt abhängig, jedoch besteht die Möglichkeit, dass Frauen mit größeren Schmerzen eher einer solchen Behandlung unterzogen wurden.

Aus den Krankenhausakten wurden zunächst 1416 bestrahlte Frauen ausgewählt, die in der Zeit zwischen 1925 und 1954 behandelt wurden und für die vollständige Informationen bezüglich ihrer persönlichen Daten sowie der klinischen Diagnose vorhanden waren. Ein weiteres Einschlusskriterium bestand darin, dass zum Zeitpunkt der Therapie keinerlei verdächtiger Befund bezüglich eines Mammakarzinoms vorlag. Frauen, bei denen vor dem Jahre 1958 Brustkrebs diagnostiziert wurde, wurden ebenfalls nicht in die Studienkohorte aufgenommen.

Als interne Kontrollgruppe wurden ursprünglich 1575 Frauen bestimmt, die die gleichen Kriterien erfüllten wie die Frauen der exponierten Kohorte, jedoch mittels anderer Methoden therapiert wurden. Zudem wurden 448 Frauen eines anderen Krankenhauses (Sabbatsberg Hospital, Stockholm) in die Vergleichsgruppe aufgenommen, die zumeist wegen einer Fibroadenose behandelt wurden und deren Biopsiebefunde weder atypisch noch präkanzerogen waren (Vergleichskohorte insgesamt: 2023 unbestrahlten Personen).

Im Jahre 1947 wurde in Schweden der Gebrauch von persönlichen Identifikationsnummern eingeführt und ist seither Bestandteil der meisten schwedischen Bevölkerungsregister. Mithilfe dieser Identifikationsnummer war es möglich, etwa 95% aller Personen sowohl der Gruppe der bestrahlten Frauen wie des Kontrollkollektivs zu identifizieren. Nach Abgleich mit dem schwedischen Todesursachenregister (das seit 1952 besteht) und dem nationalen Bevölkerungsregister wurden Emigranten und Todesfälle vor dem Jahre 1958 ausfindig gemacht und ausgeschlossen. Die Expositionsgruppe umfasste schließlich 1216 und die Vergleichskohorte 1874 Frauen.

In der Expositionsgruppe war der Behandlungszeitraum zu 99% vor 1950, in der Kontrollgruppe fanden die Therapien etwas später statt (91% vor 1950). In der Expositionsgruppe be-

trug das mediane Alter bei Bestrahlung 40 Jahre (10 Jahre das niedrigste, 74 Jahre das höchste Alter bei Therapie), in der Vergleichsgruppe 36 Jahre (Altersintervall 10 bis 78 Jahre).

Die Energiedosen der bestrahlten Mammae hatten Werte von wenigen mGy bis hin zu 50 Gy, der Mittelwert betrug 5.84 Gy. Die Behandlung erfolgte in bis zu 10 Fraktionen, dabei wurde in 86% aller Fälle die Gesamtdosis innerhalb eines Jahres verabreicht.

Die Befunde in beiden Gruppen waren zumeist Fibroadenose (86% in der Expositions-, 98% in der Kontrollgruppe), anderenfalls akute und chronische Mastitis.

2. Risikoanalyse – Brustkrebsinzidenz in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe

Personenjahre und Brustkrebsfälle wurden für die Jahre 1958 bis 1987 bestimmt. In diesem Zeitraum wurden in der exponierten Gruppe 198 Mammakarzinome registriert; im Vergleich dazu wären nach alters- und kalenderjahrspezifischen Normalraten des Stockholmer Krebsregisters 61 Fälle zu erwarten gewesen (*Standardized Incidence Ratio*²⁰, $SIR = 3.26$, $CI_{95\%} = [2.82, 3.75]$). In der unbestrahlten Vergleichskohorte wurden dagegen 101 Brustkrebsfälle beobachtet, dabei lag der Erwartungswert bei 100 ($SIR = 1.01$, $CI_{95\%} = [0.82, 1.22]$).

In der Expositionsgruppe lag das SIR der vor ihrem 40. Lebensjahr bestrahlten Frauen bei 3.92 (124 Fälle; $CI_{95\%} = [3.26, 4.68]$). Die mittlere Dosis in dieser Untergruppe betrug dabei 4.22 Gy, das SIR entspricht somit einer zusätzlichen relativen Rate^A, Δrr , von 0.69 pro Gy. Auch für Frauen, die bei Exposition mindestens 40 Jahre alt waren, war das SIR signifikant erhöht: $SIR = 2.54$ ($CI_{95\%} = [2.00, 3.19]$). Bei einer mittleren Dosis von 7.41 Gy entspricht dies einer zusätzlichen relativen Rate, Δrr , von 0.21 pro Gy.

2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit nach [Ma93]

Da bei 88% der bestrahlten Frauen nur eine Brust behandelt wurde, wurde die Risikoanalyse nicht mit Personenjahren^A, sondern mit "Brustjahren" (BY) durchgeführt, Dabei wurde bei Auftreten eines Primärkarzinoms die jeweils andere Brust zensiert bzw. bei gleichzeitigem Auftreten bilateralen Brustkrebses (3 Fälle) eine Mamma zufällig ausgewählt. 183 Primärkarzinome wurden in der exponierten Gruppe (hiervon nur 26 Fälle bei unbehandelten Mammae) und 95 in der Kontrollgruppe registriert.

Die Analyse des relativen Risikos erfolgte mittels Poisson-Regression^A, für die Berechnung der Spontanrate wurde dabei die interne Vergleichsgruppe verwendet.

Als Dosiskategorien wurden <0.2, 0.2–0.5, 0.5–2, 2–4, 4–7, 7–10, 10–14 und ≥ 14 Gy gewählt. In den Dosisintervallen größer als 2 Gy zeigen alle Schätzungen der relativen Raten signifikant erhöhte Werte; für die untersten drei Dosiskategorien zusammengenommen ist die relative Rate ebenfalls signifikant erhöht (2.17 bei 1 Gy; $CI_{95\%} = [1.18, 4.02]$).

Das relative Risiko pro Doseinheit nimmt mit zunehmendem Alter bei Exposition, e , signifikant ab (siehe Gleichung $I_{[Ma93]}$). Als niedrigste Alterskategorie wurde " $e < 25$ Jahre" gewählt.

²⁰ SIR : *Standardized Incidence Ratio* = Verhältnis von Anzahl der beobachteten Brustkrebsfälle zur erwarteten Anzahl der Fälle

Die Analyse der Zeitabhängigkeit des relativen Risikos ergab eine wellenförmige Funktion mit Maximum etwa 25 Jahre nach Exposition. Dabei geht in die Zeitabhängigkeit ebenfalls die Dosis mit ein (siehe Gleichung $I_{[Ma93]}$).

Das Modell für das Brustkrebsrisiko wurde an die Daten der Untergruppe der mit weniger als 10 Gy exponierten Frauen angepasst. In dieser Subkohorte traten 117 Primärkarzinome auf. Die zugehörige Gleichung lautet:

$$I_{[Ma93]} \quad r(a, e, t, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(e, t, D))$$

mit

$$\Delta rr(e, t, D) = u(D) \cdot f(e, D) \cdot h(t, D) - 1 ,$$

wobei

$$u(D) = \exp(D \cdot (0.600 - 0.0397 \cdot D)) ,$$

$$f(e, D) = \exp(-0.0085 \cdot (e - 36) \cdot D) ,$$

$$h(t, D) = \exp\left(\left(-0.027 \cdot \ln\left(\frac{t}{25}\right) - 0.325 \cdot \ln^2\left(\frac{t}{25}\right)\right) \cdot D\right) = \left(\frac{t}{25}\right)^{-0.027 - 0.325 \cdot \ln\left(\frac{t}{25}\right)} .$$

Die aus obigem Modell resultierende Schätzung der zusätzlichen relativen Rate bei 1 Gy ist in Abb.E1 mithilfe eines a-e-Diagramms wiedergegeben.

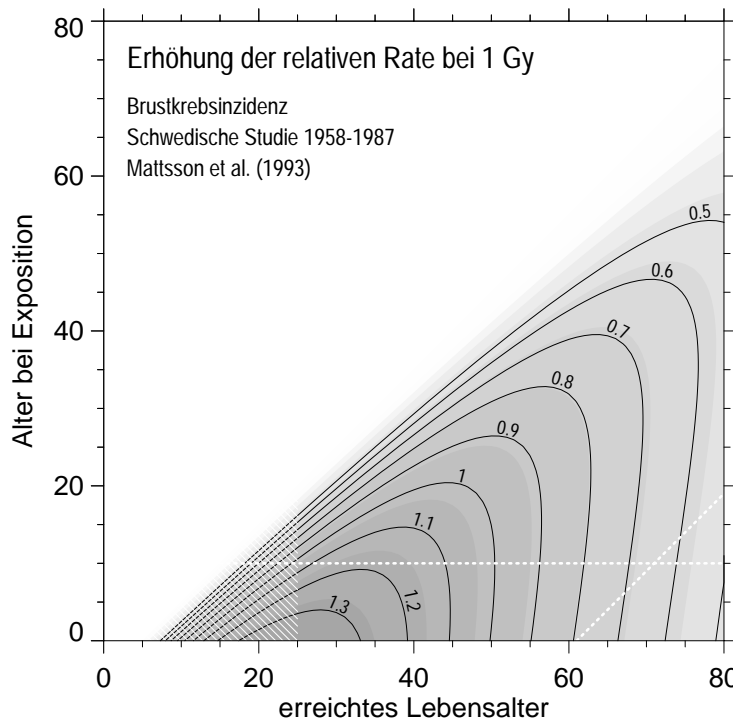


Abb.E1:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, bei 1 Gy gemäß obiger Gleichung $I_{[Ma93]}$ in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsinzidenz nach [Ma93]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die horizontale gepunktete Linie markiert das niedrigste Alter bei Erstexposition in der Kohorte, die diagonale gepunktete Linie die maximale Zeit seit Erstexposition.

Die Dosisfunktion, $u(D)$, ist eine bis $D = 7.56$ Gy ansteigende und für größere Dosiswerte wieder abfallende Funktion. Für ein Expositionsalter von 36 Jahren und 25 Jahre nach Exposition reduziert sich obige Gleichung für die zusätzliche relative Rate auf

$$\Delta rr(e, t, D) = u(D) - 1 .$$

Für Dosen unterhalb von etwa 0.5 Gy beträgt in diesem Fall die zusätzliche relative Rate, Δrr , näherungsweise 0.6 pro Gy.

Da sich die Abhängigkeiten von Dosis, D , und Bestrahlungsalter, e , bzw. von Dosis, D , und Zeit, t , seit Exposition nicht unabhängig voneinander darstellen lassen, sind in Abb.E2 für einige Dosiswerte die Werte für die zusätzliche relative Rate in Abhängigkeit von Zeit seit Erstexposition (für Expositionsalter 36) bzw. in Abhängigkeit von Expositionsalter (für Zeit seit Erstexposition 25) angegeben. Die Zeitabhängigkeit ist demnach mit zunehmender Dosis ausgeprägter wellenförmig, ebenso fällt das relative Risiko mit zunehmendem Alter bei Exposition umso steiler ab je höher die Dosis ist.

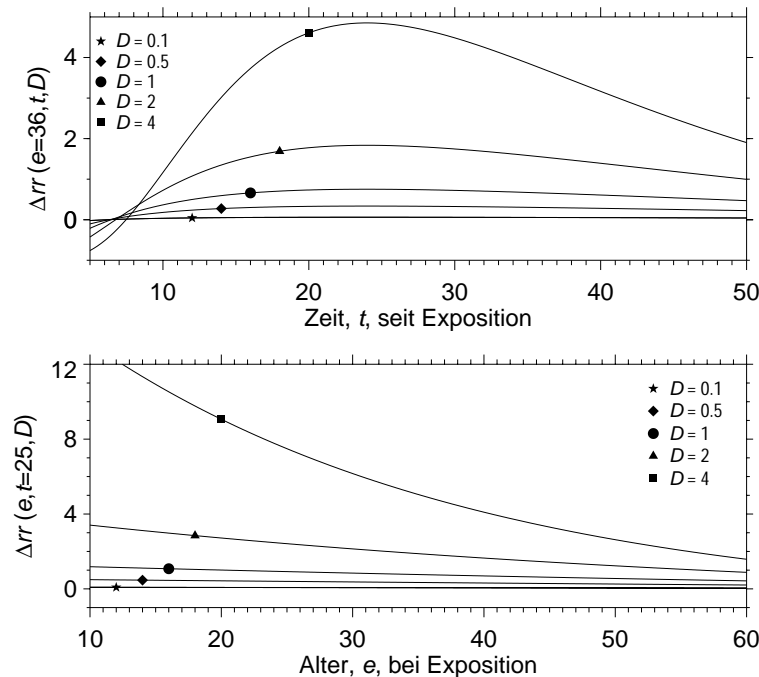


Abb.E2:

Zusätzliche relative Rate, Δrr , nach [Ma93] in Abhängigkeit von Zeit, t , seit Exposition für verschiedene Dosiswerte, D , und für Expositionsalter, $e=36$ (obere Graphik).

Zusätzliche relative Rate, Δrr , in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , für verschiedene Dosiswerte, D , und für Zeit seit Exposition, $t=25$ (untere Graphik).

Die zusätzlichen relativen Raten, Δrr , für Dosiswerte bis zu etwa 1 Gy verlaufen eher flach (in Abhängigkeit sowohl von Alter bei Exposition als auch von Zeit seit Exposition; vergleiche auch Abb.E1). Die Risikoschätzungen sind für in jungen Jahren bestrahlte Frauen – insbesondere bei Extrapolation zu niedrigen Expositionsaltern – im Vergleich zu anderen Studien gering.

Das von den Autoren gewählte Modell ist ungewöhnlich kompliziert und scheint eher dahingehend gewählt worden zu sein, die vorliegenden Daten – nach statistischen Gesichtspunkten – möglichst optimal anzupassen, und weniger, um strahlenbiologisch plausibel zu sein.

Tatsächlich erschien 2 Jahre nach Publikation oben beschriebener Analyse eine Untersuchung des gleichen Datenmaterials, in der eher "klassische" Risikomodelle vorgestellt wurden [Ma95].

2.2 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit nach [Ma95]

In [Ma95] wurden sowohl relative als auch absolute Risikomodelle^A geprüft, wobei relativen Risikomodelle schließlich der Vorzug gegeben wurde. Zur Schätzung der Normalraten, r_0 , wurden wiederum entweder die interne Kontrollgruppe oder Nationalraten der Bevölkerung

von Stockholm herangezogen, dabei wurden neben Alter, a , auch zeitliche Trends berücksichtigt (y : Kalenderjahr).

Die "Punktschätzung" für die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy lautet für Dosiswerte unterhalb von 5 Gy 1.31 ($CI_{95\%} = [0.79, 2.04]$). Die zusätzlichen absoluten Raten, Δr , werden für die Expositionsalter-Kategorien " $e < 30$ ", " $30 \leq e < 40$ " und " $e \geq 40$ Jahre" – 20 bis 29 Jahre nach Exposition – auf 25.6, 15 und 9 pro 10 000 PYGy geschätzt.

Das relative Risikomodell wurde wie folgt formuliert:

$$\Delta rr = r_0(a, y) \cdot (1 + u(D) \cdot \exp(f(e, a, t)))$$

Ausgangspunkt für die Modellierung der dosisabhängigen Funktion, $u(D)$, war zunächst eine linear-quadratische Abhängigkeit mit zusätzlichem Exponentialterm, der ein Abflachen der Dosisfunktion im oberen Dosisbereich ermöglicht:

$$u(D) = (\alpha_1 \cdot D + \alpha_2 \cdot D^2) \cdot \exp(-\alpha_3 \cdot D).$$

Dabei ist D die während der Therapie insgesamt akkumulierte Energiedosis in Gy; im Vergleich zu [Ma93] wurden in [Ma95] feinere Dosiskategorien verwendet²¹. In die von weiteren potentiellen Einflussgrößen abhängige Funktion, $f(e, a, t)$, war stets eine mit zunehmendem Alter bei Exposition, e , fallende Exponentialfunktion inkorporiert, zusätzlich wurde der Einfluss von Alter, a , bzw. von Zeit, t , seit Exposition getestet, letzteres auch mit einer nichtmonotonen Zeitfunktion analog zur BEIR V-Analyse [BE90] (siehe KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN) bzw. vergleichbar mit der Analyse von Mattsson et al. aus dem Jahre 1993 [Ma93].

Das optimale Risikomodell (bei Verwendung der internen Kontrollgruppe zur Schätzung der Normalraten) lautet schließlich:

$$I_{[Ma95]} \quad \Delta rr = 0.69 \cdot D \cdot \exp(-0.054 \cdot D) \cdot \exp(-0.060 \cdot (e - 40)),$$

d.h. weder der quadratische Term in der Dosisfunktion noch zusätzliche von Alter, a , oder Zeit, t , abhängige Terme verbesserten die Güte der Anpassung signifikant. Eine Analyse mit externen Normalraten führte zu nahezu identischen Ergebnissen.

Das in [Ma95] vorgestellte relative Risikomodell ist leichter zu beurteilen, da Dosisfunktion und Altersabhängigkeit nunmehr entkoppelt sind. Bei dem von den Autoren gewählten Modell handelt es sich um ein "klassisches" *Age-at-exposure*-Modell, welches für Dosiswerte unterhalb von etwa 0.8 Gy eine lineare Dosisabhängigkeit postuliert ($u(D) = 0.69 \cdot D$) und im oberen Dosisbereich ein Abflachen des zusätzlichen relativen Risikos mit zunehmender Dosis. Für feste Dosiswerte nimmt Δrr mit jedem Jahr des Expositionsalters, e , um 5.8% ab.

Nachfolgende Abbildung zeigt die zusätzliche relative Rate, Δrr , bei 1 Gy gemäß obiger Gleichung vermöge eines a-e-Diagrammes.

²¹ Dosiskategorien in [Ma95]: <0.003, 0.003-0.1, 0.1-0.2, 0.2-0.35, 0.35-0.5, 0.5-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-12, 12-14, 14-16, ≥ 16 Gy

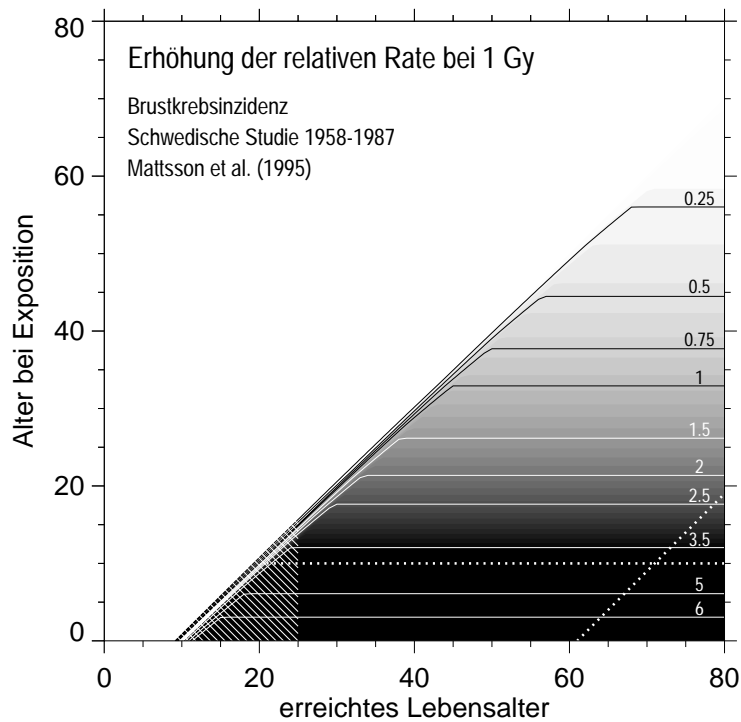


Abb.E3:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r/r_0$, bei 1 Gy gemäß obiger Gleichung $I_{[Ma95]}$ in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und Alter, a , (bei Diagnose) für Brustkrebsinzidenz nach [Ma95]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die horizontale gepunktete Linie markiert das niedrigste Alter bei Erstexposition in der Kohorte, die diagonale gepunktete Linie die maximale Zeit seit Erstexposition.

Der Vergleich mit Abb.E1 lässt unschwer große Abweichungen erkennen. Insbesondere die Risikowerte für die in jungen Jahren exponierten Frauen sind mit dem neuen Modell sehr viel höher.

3. Bewertung

Bei der schwedischen Studienkohorte handelt es sich um eine zahlenmäßig eher mittelgroße Gruppe, jedoch mit einer hohen Anzahl von Mammakarzinomen. Da die Fibroadenose selbst als Risikofaktor für Brustkrebs im Verdacht steht, wurde eine interne Vergleichskohorte unbestrahlter Frauen gebildet. Allerdings ist der Anteil von Frauen mit einer Fibroadenose in ihrer Anamnese in der Expositionsgruppe geringer als der in der Vergleichsgruppe, was zu einer geringfügigen Unterschätzung des erhöhten Brustkrebsrisikos in der Expositionsgruppe führen könnte. Andererseits weichen die Brustkrebsraten der Vergleichskohorte kaum von denen der schwedischen Normalbevölkerung ab.

Die aus der Strahlentherapie resultierenden Organdosen waren in der Regel sehr hoch (≥ 0.1 Gy: 90% der BY und 98% der Brustkrebsfälle; ≥ 1 Gy: 53% der BY und 83% der Fälle).

Die Fraktionierung der Gesamtdosis ging nicht in die Analyse des erhöhten relativen Risikos ein, jedoch waren die Dosen pro Fraktion relativ hoch, so dass der potentielle Effekt eines geringeren Risikos pro Dosisseinheit möglicherweise ohnehin nicht sichtbar geworden wäre.

Das geringste Bestrahlungsalter wird von den Autoren mit 10 Jahren angegeben, die niedrigste Alterskategorie bezieht sich auf die vor ihrem 25. Lebensjahr behandelten Frauen (15% der Fälle). Aufgrund der der Strahlentherapie zugrunde liegenden Erkrankungen dürfte aber der Anteil von Frauen, die vor ihrem 20. Lebensjahr bestrahlt wurden, äußerst gering sein.

Etwa die Hälfte der Frauen der Expositionsgruppe war bei Bestrahlung älter als 40 Jahre. Die Studienkohorte ermöglicht durch diesen relativ hohen Anteil in höherem Alter bestrahlter Frauen eine genauere Analyse des zusätzlichen Brustkrebsrisikos in der Gruppe der bei Erst-

exposition mindestens 40-Jährigen. Im Gegensatz zu anderen westlichen Studienpopulationen ist das zusätzliche relative Brustkrebsrisiko auch für diese Frauen noch verhältnismäßig hoch (vergleiche auch Abb.E4).

Leider liefert aber auch diese Studienkohorte kaum Hinweise darauf, inwieweit in einer Gruppe postmenopausaler Frauen das Brustkrebsrisiko nach Strahlenexposition erhöht ist. [Ma95] ist zu entnehmen, dass nur 15 Brustkrebsfälle (8%) in der Expositionsgruppe und 7 Fälle (7%) in der Vergleichsgruppe bei Studienteilnehmerinnen aufgetreten sind, die bei Exposition bzw. bei Diagnose der ursprünglichen Erkrankung 50 Jahre oder älter waren. So liefert die schwedische Studienkohorte zwar wertvolle Information zum zusätzlichen Brustkrebsrisiko für höhere Bestrahlungsalter, jedoch sind auch hier die Risikoschätzungen für Personen, die postmenopausal bestrahlt wurden, mit großen Unsicherheiten behaftet.

In Abb.E4 ist die geschätzte zusätzliche relative Rate, Δrr , bei 1 Gy nach [Ma95] und Δrr pro Gy für die Atombombenüberlebenden nach [To94] gegenüber gestellt.

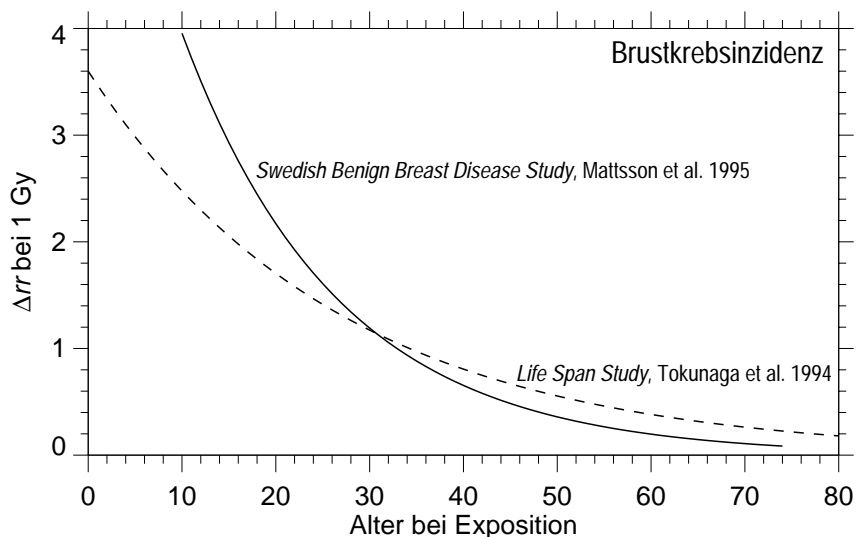


Abb.E4: Erhöhung der relativen Rate, Δrr , bei 1 Gy für nach Mattsson et al. [Ma95] (solide Kurve) im Vergleich zu Δrr pro Gy für die Atombombenüberlebenden nach Tokunaga et al. [To94] (gestrichelte Kurve) in Abhängigkeit von Alter bei Exposition.

Die Risikoschätzungen für niedrige Expositionsalter sind nach der schwedischen Studie höher (beispielsweise für das Expositionsalter $e=10$ um etwa 60%) im Vergleich zu den Schätzungen nach der japanischen Studie. Da jedoch der Anteil der exponierten Frauen, die bei Behandlung jünger als 20 Jahre waren, in der schwedischen Studienkohorte sehr gering ist, ist die geschätzte zusätzliche relative Rate für niedrige Bestrahlungsalter mit entsprechend großen Unsicherheiten behaftet und daher der Bereich der Expositionsalter " $e < 20$ Jahre" für einen Vergleich der Risikoschätzungen nicht geeignet. Für "mittlere" Expositionsalter (20 bis etwa 50 Jahre), d.h. für den Altersbereich, für den die Datenbasis nach der schwedischen Studie solide ist, sind die geschätzten zusätzlichen relativen Raten für Brustkrebsinzidenz bemerkenswerterweise in der gleichen Größenordnung wie die Risikoschätzungen für die japanischen Atombombenüberlebenden. Wie bereits in den Kapiteln ATOMBOMBENÜBERLEBENDE und MASSACHUSETTS-TBC-STUDIE und später im Kapitel KOMBINIERTE STUDIENKOHORTEN diskutiert, ist die Fragestellung, ob die relativen oder die absoluten Raten bei unterschiedlichen Popula-

tionen mit stark voneinander abweichenden Normalraten, bei einem Vergleich herangezogen werden sollten, zentral. Die schwedische Studie weicht diesbezüglich von anderen westlichen Kohorten ab, für die meist sehr viel geringere zusätzliche relative Raten beobachtet wurden als in der Studie der japanischen Atombombenüberlebenden. In einer erst kürzlich erschienenen Metaanalyse zum Brustkrebsrisiko nach Bestrahlung, in die insgesamt acht Studienkohorten – auch das schwedische Kollektiv – eingingen (siehe KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN), wird von den Autoren die Vermutung geäußert, dass Frauen mit vorangegangener gutartiger Brusterkrankung ein höheres strahlenbedingtes Brustkrebsrisiko besitzen als Frauen, die aus anderen Gründen strahlenexponiert wurden [Pr02].

Um dieser Frage nachzugehen, drängt sich die Gegenüberstellung der schwedischen Studie mit der POSTPARTUM-MASTITIS-STUDIE auf, denn in beiden Studien wurden die Bestrahlungen fraktioniert verabreicht, waren die Dosen sehr hoch und war die Strahlentherapie wegen einer gutartigen Brusterkrankung indiziert. Allerdings wurde in der POSTPARTUM-MASTITIS-STUDIE für im Durchschnitt bei Bestrahlung *jüngere* Frauen eine sehr viel *geringere* zusätzliche relative Rate pro Gy beobachtet als in der schwedischen Studie.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.F STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINER "THYMUSHYPERPLASIE" WÄHREND DER KINDHEIT [H189]

1. Studienkollektiv	107
2. Brustkrebsinzidenz in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe	107
2.1 Einfluß der Variablen Dosis, Alter und Zeit	108
3. Bewertung	108

3.F STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINER "THYMUSHYPERPLASIE" WÄHREND DER KINDHEIT [H189]

Bis in die 1950er Jahre hinein stand die "Thymushyperplasie", eine in frühester Kindheit auftretende und meist spontan rückläufige Vergrößerung der Thymusdrüse, in Verdacht, Auslöser für den plötzlichen Kindstod zu sein. In dieser Zeit war die prophylaktische Bestrahlung des vergrößerten Thymusorgans eine geläufige Behandlungsmethode. Um die Auswirkungen der Röntgentherapie bei Kleinkindern auf das Brustkrebsrisiko zu untersuchen, wurden eine Studienkohorte ehemals bestrahlter Kinder aus Monroe County, New York, und eine geeignete Vergleichsgruppe statuiert.

1. Studienkollektiv

Die Studienpopulation besteht aus 1201 Frauen, die in der Zeit von 1926 bis 1957 während ihrer Kindheit mit Röntgenstrahlung behandelt wurden. In die Vergleichsgruppe wurden Schwestern – 2469 Personen – der bestrahlten Frauen aufgenommen; dabei wurde deren Geburtsdatum als Eintritt in die Studie festgelegt.

Die überwiegende Mehrheit (90%) der Frauen der Expositionsgruppe war bei der Röntgentherapie jünger als 6 Monate alt. Etwa die Hälfte der bestrahlten Studienteilnehmerinnen erhielten eine und 36% der Frauen zwei Behandlungen. Die Brustdosen betragen 0.01 bis 7.1 Gy (im Mittel 0.69 Gy).

Der *Follow-up* war prospektiv angelegt und erfolgte in Form von Fragebögenaktionen ab 1953 etwa alle 6 Jahre bis 1985. Bei der letzten Befragung im Jahre 1985 antworteten sowohl in der Expositions- als auch in der Kontrollgruppe etwa 85% der Frauen; 5% waren bis dahin verstorben. Die mittlere Zeit der Beobachtung betrug in beiden Gruppen ca. 36 Jahre.

Für beide Kohorten wurden zahlreiche Risikofaktoren für Brustkrebs wie Anzahl der Schwangerschaften, frühe Menarche, Fettleibigkeit etc. erhoben. Lediglich bezüglich Alter bei der ersten Schwangerschaft unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant, d.h. der Anteil der Frauen der Expositionsgruppe, die vor ihrem 20. Lebensjahr Mutter wurden, war geringer als in der Vergleichskohorte. Eine frühe Mutterschaft senkt das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (siehe Unterkapitel 1.A der EINFÜHRUNG). Dieser Faktor wurde daher in der Risikoanalyse berücksichtigt.

2. Brustkrebsinzidenz in der bestrahlten Studienkohorte und in der Vergleichsgruppe

Das erste Mammakarzinom wurde 28 Jahre nach der Strahlentherapie diagnostiziert, die meisten Brustkrebsfälle traten mehr als 35 Jahre nach Behandlung auf.

In der Expositionsgruppe wurden 22 Mammakarzinome bis zum Jahre 1985 beobachtet, im unbestrahlten Vergleichskollektiv dagegen 12 Fälle. Das Verhältnis beider (geeignet korrigierter) Raten (*Rate Ratio*) betrug damit 3.6 ($CI_{95\%} = [1.8, 7.3]$), d.h. die Brustkrebsrate des bestrahlten Kollektivs war signifikant erhöht. Ein Vergleich mit den nationalen Raten des Staates New York (nördlicher Teil) lieferte ein ähnliches Ergebnis. Die erwartete Anzahl der Fälle

lag demnach in der Expositionsgruppe bei 6.7 (*Standardized Incidence Ratio*²², $SIR = 3.3$; $CI_{95\%} = [2.1, 4.9]$), in der Vergleichskohorte dagegen bei 15 ($SIR^1 = 0.8$; $CI_{95\%} = [0.4, 1.3]$).

2.1 Einfluß der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Die Brustkrebsrate der Expositionsgruppe war im Vergleich zur Rate der Kontrollkohorte für alle drei der betrachteten Dosisintervalle signifikant erhöht, d.h. der Quotient der *SIRs* lag jeweils signifikant über dem Wert 1: in der Dosiskategorie 0.01–0.5 Gy bei 2.7, im Intervall 0.5–2 Gy bei 6.7 und für Dosiswerte von mindestens 2 Gy bei 4.7. Die Risikoanalyse mittels Poisson-Regression^{➤A} (unter Verwendung von *AMFIT* [Pr93]) ergab eine signifikante lineare Dosisabhängigkeit in einem relativen Risikomodell^{➤A}; die Anpassung der Daten wurde dabei durch einen zusätzlichen quadratischen Term nicht verbessert.

Die daraus resultierende Schätzung für die zusätzliche relative Rate, Δrr , betrug 2.48 pro Gy ($CI_{95\%} = [1.07, 5.17]$). Für die zusätzliche absolute Rate, Δr , werden 5.7 zusätzliche Fälle pro 10 000 PYGy ($CI_{95\%} = [2.9, 9.5]$) genannt (PY: Personenjahre^{➤A}).

Die Untersuchung der Abhängigkeit des relativen sowie des absoluten Risikos von Zeit seit Exposition (oder – hierzu äquivalent – vom erreichten Alter) lieferte kein eindeutiges Bild.

3. Bewertung

Die Studie demonstriert ein hohes relatives Brustkrebsrisiko nach Bestrahlung im Kleinkindalter. Zum Zeitpunkt des jüngsten *Follow-up* waren die Lebensalter der Studienteilnehmerinnen eher gering, so dass ein Großteil der Frauen erst in den letzten Jahren ein Alter erreicht hat, in dem die Normalraten für Brustkrebs merklich ansteigen. Die Schätzung der zusätzlichen *absoluten* Rate ist daher – gemessen an dem hohen Wert der zusätzlichen *relativen* Rate – für eine amerikanische Studienkohorte bislang vergleichsweise niedrig. Auch um den Einfluss der Variablen Zeit seit Exposition bzw. Alter bei Beobachtung genauer evaluieren zu können, dürften wegen der aktuell eher geringen Anzahl der Brustkrebsfälle weitere *Follow-up*-Jahre notwendig sein.

²² *SIR*: *Standardized Incidence Ratio* = Verhältnis von Anzahl der beobachteten Brustkrebsfälle zur erwarteten Anzahl der Fälle

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

G) SCHWEDISCHE STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINES HÄMANGIOMS WÄHREND DER KINDHEIT [Lu96, Lu99]

1. Stockholm Kohorte [Lu96].....	111
1.1 Studienkollektiv	111
1.2 Brustkrebsinzidenz in der Studienkohorte	112
1.2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit.....	112
1.3 Bewertung.....	113
2. Analyse der zusammengefassten Kohorten aus Stockholm und Göteborg [Lu99]	114
2.1 Studienkollektiv.....	114
2.2 Brustkrebsinzidenz in der Studienkohorte.....	114
2.2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit.....	114
3. Bewertung	115

3.G SCHWEDISCHE STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINES HÄMANGIOMS WÄHREND DER KINDHEIT [LU96, LU99]

1. Stockholm Kohorte [Lu96]

Von 1920 bis 1959 wurden mehrere Tausend Kinder in *Radiumhemmet*, der Abteilung für Strahlentherapie des Karolinska Hospitals, Stockholm, wegen eines Hämangioms der Haut ("Blutschwamm") strahlenbehandelt. Diese gutartige Neubildung von Blutgefäßen, die sich in den ersten Lebenswochen entwickelt, ist ein, wenn auch zum Teil äußerst markantes, jedoch in erster Linie kosmetisches Problem; zumeist bilden sich Hämangiome innerhalb der frühen Lebensjahre spontan zurück. So berichten Bek et al. [Be67], dass sich bereits anfang des 20. Jahrhunderts Artikel über die Spontaninvolution von Hämangiomen in der dermatologischen Fachliteratur finden, wobei die erste statistische Auswertung hierzu von Lister 1938 im *Lancet* erschien. Jung und Köhler veröffentlichten 1977 eine Untersuchung zur Effektivität einer Röntgenstrahlentherapie bei Hämangiomen, wobei sie die Ergebnisse einer Strahlentherapie mit denen einer "Pseudobestrahlung" verglichen: tatsächlich war in beiden Fällen der Therapieerfolg vergleichbar [Ju77]. Angesichts des Umstandes einer Spontanremission bei einem Großteil der Hämangiomfälle und der wahrscheinlichen Ineffizienz einer Strahlenbehandlung erscheint es umso bedauerlicher, dass diese Erkrankung – in Verkennung der Strahlenrisiken speziell in diesem strahlensensitiven Alter – derart häufig als Indikation zur Strahlentherapie gewertet wurde.

Für die Strahlenbehandlung wurden in Schweden in den meisten Fällen (82%) Radium-226-Applikatoren verwendet (externe γ -Bestrahlung), in den 50er Jahren häufiger auch Röntgenstrahlung. Die Kinder waren bei Behandlung nicht älter als 18 Monate alt und erreichten somit erst Jahrzehnte später ein Alter, in dem eine möglicherweise durch die Strahlenexposition verursachte Erhöhung der Brustkrebsrate sichtbar werden kann.

1.1 Studienkollektiv

Für den Vergleich der Brustkrebsraten wurden die Zahlen des schwedischen Krebsregisters, welches seit 1958 besteht, herangezogen. Der früheste Zeitpunkt des (retrospektiven) *Follow-up* wurde daher auf den 1.1.1958 festgelegt. Von den beinahe 10 000 Mädchen, die in den Jahren 1920 bis 1959 strahlentherapiert wurden, waren weniger als 2% bis zum Jahre 1958 verstorben oder emigriert, so dass die aktuelle Studienkohorte aus 9675 Personen besteht.

Über die Hälfte der Frauen wurde in den 40er Jahren und 35% in den 50er Jahren behandelt. Das mittlere Alter bei Bestrahlung betrug 6 Monate. Die Zeit seit Exposition ist im Mittel 39 Jahre und deckt einen Zeitraum von einem Jahr bis zu 67 Jahren ab.

Aus den Patientenakten gehen Lokalisation des Hämangioms und Art und Dauer der Strahlentherapie hervor. Mithilfe von Phantommessungen (Phantom eines sechsmonatigen Kindes) wurden individuelle Dosen bestimmt. Die geschätzten Organdosen (Brustgewebe) variieren von weniger als 10 mGy bis hin zu 35.8 Gy. Die Dosisverteilung in der Kohorte ist jedoch extrem linksschief: der Median für die Dosis beträgt 40 mGy [Lu99]. Die Brustdosen von mehr als 90% aller Studienteilnehmerinnen liegen unterhalb von 0.5 Gy.

1.2 Brustkrebsinzidenz in der Studienkohorte

Personenjahre^{†A} (PY), "Brustjahre" (BY) und Brustkrebsfälle wurden für den Zeitraum 1958 bis einschließlich 1986 bestimmt. In diesem Zeitraum traten 75 Mammkarzinome bei 74 Frauen auf, die nach den Normalraten der Bevölkerung von Stockholm erwartete Anzahl von Fällen betrug dagegen 60.5 (*Standardized Incidence Ratio*²³, *SIR* = 1.24, *CI*_{95%} = [0.98,1.54]). Bei einer Anzahl von rund 270 000 PY lautet die Schätzung der absoluten zusätzlichen Rate, Δr , 1.3 zusätzliche Fälle pro 10 000 PYGy. Mittleres Alter bei Diagnose war 44 Jahre, die jüngste Frau mit Brustkrebs war 25 Jahre alt.

1.2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Die geschätzte Organdosis beträgt für die gesamte Studienkohorte im Mittel 0.39 Gy. Die mittlere Dosis bei den Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind, beträgt dagegen 1.5 Gy.

Für nachfolgende Untersuchung der Effekte einzelner Variablen auf das relative Risiko wurden die Methoden der Poisson-Regression^{†A} mithilfe des Programms *AMFIT* [Pr93] angewandt. Für die Analyse wurden "Brustjahre" verwendet. Die Autoren geben an, dass Berechnungen mit Personenjahren im Wesentlichen die gleichen Resultate für die Risikoschätzungen lieferten.

Für Dosen, D , unterhalb von 1 Gy ist die Dosis keine signifikante Einflussgröße. Für die Gesamtkohorte lieferten in einem relativen Risikomodell^{†A} sowohl eine lineare als auch eine quadratische Dosisfunktion gute Anpassungen an die Daten.

Die Variablen Zeit, $t = a - e$, seit Exposition und erreichtes Alter, a , entsprechen sich für die Studienkohorte weitgehend. Der Einfluss der Größe Zeit, t , seit Bestrahlung ist signifikant. Dabei nehmen sowohl die relative zusätzliche Rate pro Gy als auch die absolute Anzahl der zusätzlichen Fälle mit zunehmender Zeit zu.

Das relative Risikomodell lautet schließlich:

$$I_{[\text{Lu96}]} r(a,e,y,D) = r_0(a,e,y) \cdot (1 + \Delta rr(D,t))$$

mit

$$\Delta rr(D,t) = 0.030 \cdot D \cdot \exp(0.166 \cdot (t - 30)).$$

In die Normalraten, r_0 , gingen neben Alter, a , auch Kalenderjahr, y , und Alter bei Exposition, e , ein. In einer späteren Publikation von Lundell et al. [Lu99] (siehe Abschnitt 2) stellt Alter bei Exposition keinen signifikanten Einfluss auf die Normalraten dar. Die Autoren interpretieren daher den in [Lu96] gefundenen Effekt als Zufallsbeobachtung.

Da sich die Expositionsalter der Studienkohorte auf 0 bis 1½ Jahre beschränken, erscheint es wenig sinnvoll, die obiger Gleichung entsprechenden Werte der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Gy mithilfe eines a-e-Diagramms darzustellen. In Abb.G1 sind daher die Schätzwerte für Δrr , pro Gy lediglich in Abhängigkeit von Zeit, t , seit Exposition dargestellt.

²³ *SIR*: *Standardized Incidence Ratio* = Verhältnis von Anzahl der beobachteten Brustkrebsfälle zur erwarteten Anzahl der Fälle

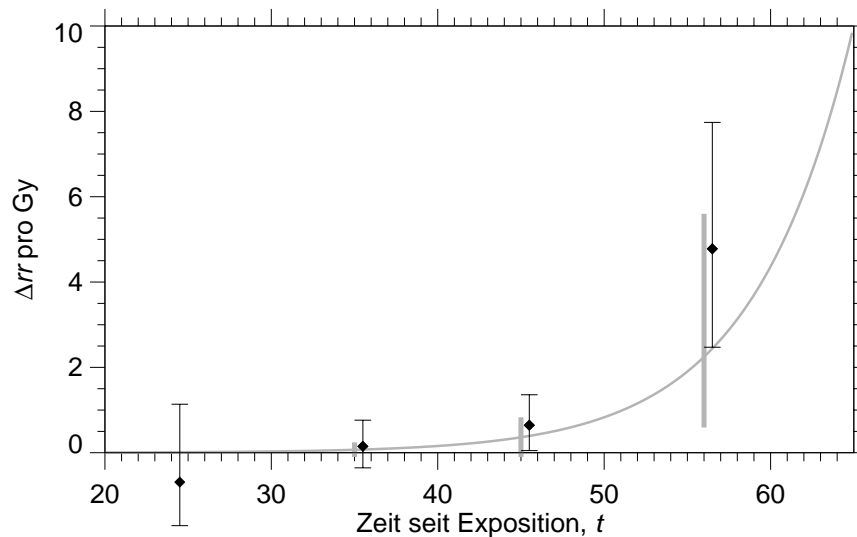


Abb.G1: Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r/r_0$, pro Gy gemäß Gleichung $I_{[Lu96]}$ in Abhängigkeit von Zeit seit Exposition, t , für Brustkrebsinzidenz nach [Lu96] (graue Kurve). Die vertikalen grauen Linien deuten den 95%-Konfidenzbereich an. Die Rhomben (\blacklozenge ; mit Standardfehlern nach Poisson^A) entsprechen den Punktschätzungen für Δrr pro Gy, berechnet mittels der in [Lu96] angegebenen Anzahl beobachteter und erwarteter Fälle und der mittleren Dosen in den entsprechenden vier Zeitintervallen (<30, 30-39, 40-49 und ≥ 50 Jahre seit Exposition).

Unter Annahme obigen Modells gemäß Gleichung $I_{[Lu96]}$ beträgt 40-49 Jahre nach Exposition die zusätzliche relative Rate, Δrr , 0.36 pro Gy und mehr als 50 Jahre nach Exposition 2.25 pro Gy. Die Schätzung der absoluten zusätzlichen Rate, Δr , liegt unter Annahme von Gleichung $I_{[Lu96]}$ bei 0.8 zusätzlichen Fällen pro 10 000 PYGy (40-49 Jahre nach Bestrahlung: 4.8 pro 10 000 PYGy, mehr als 50 Jahre danach: 45.8 pro 10 000 PYGy).

1.3 Bewertung

Da es sich bei der Kohorte der Hämangiopatentinnen um ein Kollektiv von ausschließlich im Kleinkindesalter bestrahlten Personen handelt, sind die Risikoschätzungen nicht für die Extrapolation zu höheren Expositionsaltern hin geeignet. Die durch obige Gleichung gegebene Zeitabhängigkeit – der eine jährliche Zunahme der zusätzlichen relativen Rate um 18% entspricht – ist für höhere Kategorien von Bestrahlungsaltern unrealistisch.

Auch für junge Expositionsalter nehmen nach obigem Risikomodell die relativen Raten mit Zeit seit Strahlenexposition außerordentlich steil zu (vergleiche Abb.G1). Zwar wird von den Autoren eine Liste unterschiedlichster Modelle präsentiert, allerdings befindet sich keines darunter, das ein Abflachen der Zeitfunktion zulässt. Ein Modell mit einer von Zeit seit Bestrahlung abhängigen Potenzfunktion ergibt eine annähernd gleichwertige Anpassung, leider sind die zugehörigen Parameter nicht angegeben. Weitere Kommentare zur Schwedischen Hämangiomastudie sind Abschnitt 3 zu entnehmen.

2. Analyse der zusammengefassten Kohorten aus Stockholm und Göteborg [Lu99]

Im Jahre 1999 erschien eine Publikation von Lundell et al. [Lu99], die sich mit der Analyse zweier zusammengefasster Kohorten weiblicher Personen befasst, die im Kindesalter wegen eines Hauthämangioms strahlenbehandelt wurden.

2.1 Studienkollektiv

Zum einen handelt es sich um das in Abschnitt 1 beschriebene, 9675 Personen umfassende Studienkollektiv aus Stockholm, zum anderen um eine Gruppe, die in der Göteborger Sahlgrenska Universitätsklinik behandelt wurden und sich aus 7527 Personen zusammensetzt. Ebenso wie die Stockholmer Kohorte besteht auch das Göteborger Studienkollektiv aus Personen, die hauptsächlich (zu 95%) in den 1940er und 1950er Jahren strahlenbehandelt wurden. In der Göteborg-Kohorte wurden in allen Fällen Ra-226-Applikatoren verwendet. Die Organdosen sind im Mittel niedriger als in der Stockholm-Kohorte (0.16 Gy).

Der *Follow-up*-Zeitraum für beide Studiengruppen beläuft sich nunmehr auf die Jahre 1958 bis 1993 (für die Stockholm-Kohorte kamen also 7 Jahre hinzu). Im Mittel beträgt die Beobachtungszeit 45 Jahre.

2.2 Brustkrebsinzidenz in der Studienkohorte

In dem zusammen 17 202 weibliche Personen umfassenden Kollektiv traten zwischen 1958 und 1993 insgesamt 245 Brustkrebsfälle auf. Dies entspricht einem *SIR* von 1.2 ($CI_{95\%} = [1.06, 1.36]$). Als Referenzpopulation wurde die weibliche Bevölkerung aus Stockholm und Westschweden verwendet.

Die Hälfte der Mammakarzinomfälle wurde vor dem 45. Lebensjahr und 11% vor dem 35. Lebensjahr diagnostiziert, die jüngste Frau mit Brustkrebs war 23 Jahre alt.

2.2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Die geschätzten Organdosen (Brustgewebe) betragen für das gesamte Studienkollektiv im Mittel 0.29 Gy. Die mittlere Dosis bei den Mammakarzinomfällen beläuft sich auf 1.1 Gy. In den betrachteten Dosiskategorien (<0.02, 0.02-0.1, 0.1-0.25, 0.25-1, 1-4, 4-10, >10 Gy) war die Brustkrebsinzidenz lediglich in den beiden obersten Dosiskategorien signifikant erhöht.

In einem relativen Risikomodell^A lieferte eine lineare Dosisfunktion eine gute Anpassungen an die Daten, weder ein quadratischer noch ein Exponentialterm trugen signifikant zur Verbesserung der Anpassung bei.

Die zusätzliche relative Rate, Δrr , wird auf 0.35 pro Gy geschätzt ($CI_{95\%} = [0.18, 0.59]$).

Das *SIR* ist 25 bis etwa 50 Jahre nach Bestrahlung weitgehend konstant und nimmt dann zu. Allerdings ist der Einfluss der Größe Zeit, t , seit Strahlenexposition im Gegensatz zu dem Ergebnis der Risikoanalyse der Stockholm-Kohorte [Lu96] nicht signifikant.

Letztendlich wurde somit ein bezüglich Zeit (bzw. Alter) konstantes Risikomodell mit linearer Dosisabhängigkeit gewählt: $\Delta rr = 0.35 \cdot D$.

3. Bewertung

Schätzungen des zusätzlichen Brustkrebsrisikos nach Bestrahlung im präpubertären Alter aus anderen Studien sind mit großen Unsicherheiten behaftet. Die – sehr umfangreiche – schwedische Studienkohorte besitzt das Potential, wertvolle Informationen zum zusätzlichen Brustkrebsrisiko für niedrige Expositionsalter beizusteuern. Allerdings erscheint der jetzige Zeitpunkt des *Follow-up* noch zu früh für eine valide Risikoschätzung, da die Personen der Studienkohorte noch relativ jung sind und ein Großteil von ihnen erst in jüngerer Zeit in ein Alter eintreten, in dem die Brustkrebsnormalraten beginnen merklich zuzunehmen.

Lediglich 9.5 % aller Studienteilnehmerinnen (13.5% der Stockholm- und 4.3% der Göteborg-Kohorte) wurden vor dem Jahr 1940 strahlentherapiert. In dieser Gruppe wiederum befinden sich diejenigen, deren Zeit seit Exposition mindestens 50 Jahre beträgt (Zeitpunkt des letzten *Follow-up*: 31.12.1993). Der Anteil der Frauen, die 50 Jahre und älter sind, liegt zum Zeitpunkt des letzten *Follow-up* entsprechend bei nur 21%. Die von den Autoren angegebene Anzahl der "Brustjahre" in der Kategorie mit mindestens 50-jähriger Beobachtungszeit macht nur 2.7% der gesamten "Brustjahre" aus. Dagegen wurden in dieser Kategorie über 24% der Brustkrebsfälle beobachtet. Die Zahlen der beobachteten und erwarteten Fälle für geringere Zeiten nach Bestrahlung weichen nur wenig voneinander ab. Erst in den beiden oberen Zeitkategorien, " $t=50$ bis 59 Jahre" und " $t \geq 60$ Jahre", sind die Brustkrebsraten des Studienkollektivs signifikant erhöht.

Der – über den gesamten *Follow-up*-Zeitraum gemittelte – "Gesamtschätzer" für die zusätzliche relative Rate, Δrr (0.35 pro Gy) ist zum jetzigen Zeitpunkt der Beobachtungen niedrig, dürfte aber mit weiteren *Follow-up*-Jahren noch zunehmen. Der größte Anteil der "Brustjahre" befindet sich aktuell in der Kategorie "20 bis 39 Jahre seit Exposition" (75 beobachtete versus 63.8 erwartete Fälle). Da die Frauen in dieser Gruppe zum aktuellen Zeitpunkt des *Follow-up* noch verhältnismäßig jung sind, werden weitere 10 bis 20 Jahre Beobachtungszeit nötig sein, um eine mögliche signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos aufzuzeigen.

Es erscheint schon jetzt sinnvoll, die zusätzliche relative Rate pro Gy für Personen abzuschätzen, deren Bestrahlung mindestens 50 Jahre zurückliegt. Die mittleren Dosen für die einzelnen Zeitkategorien werden von den Autoren nicht angegeben; mithilfe der mittleren Dosis für den Gesamtzeitraum (0.29 Gy) und den Zahlen für die beobachteten und erwarteten Brustkrebsfälle (58 versus 36.9) lässt sich mindestens 50 Jahre nach Exposition (also für Personen von 50 Jahren oder älter) eine zusätzliche relative Rate, Δrr , von etwa 2 pro Gy berechnen. Da der größere Teil der Studienkohorte mit Behandlungszeit vor dem Jahre 1950 vom Stockholm-Kollektiv mit im Mittel höheren Dosen bestimmt wird, dürfte jedoch die mittlere Dosis für $t \geq 50$ Jahre etwas höher liegen und somit die Schätzung für Δrr pro Gy entsprechend etwas niedriger.

Sowohl für die Stockholm- als auch für die Göteborg-Kohorte schließt die Gesamtbreite aller Dosen zwar sehr hohe Dosiswerte ein, jedoch liegt der Großteil der Organdosen im niedrigen Dosisbereich (für 50% aller Studienteilnehmerinnen beträgt die Organdosis höchstens 50 mGy [Lu99]). Im Vergleich zu der Studie der ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN oder der "THYMUSHYPERPLASIE"-STUDIE, bei denen die Risikoschätzungen für im Kindesalter Bestrahlte im Vergleich zur Hämangioma-Studie nach ähnlichen *Follow-up*-Zeiten höher liegen, könnte bei der Hämangioma-Studie daher auch ein Dosisleistungseffekt zum Tragen kommen, da es sich hier in den weitaus meisten Fällen um protrahierte Bestrahlung mit niedriger Dosisleistung handelte.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.H STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINES ZERVIXKARZINOMS [Bo89]

1. Kollektiv für die Brustkrebs-Fall-Kontroll-Studie.....	119
2. Brustkrebsrisiko.....	120
2.1 Gesamtgruppe.....	120
2.1 Gruppe der Frauen mit operativ entfernten Ovarien.....	120
3. Bewertung.....	120

3.H STUDIE DES BRUSTKREBSRISIKOS NACH STRAHLENTHERAPIE EINES ZERVIXKARZINOMS [Bo89]

Zur Untersuchung der Inzidenz von Sekundärkreberkrankungen nach Therapie eines Zervixkarzinoms wurde Ende der 1950er Jahre eine umfangreiche Studie ins Leben gerufen, an der inzwischen 20 Onkologiezentren und 19 Krebsregister aus 14 Ländern (den USA, Kanada und Europa, hier zum größten Teil Dänemark) beteiligt sind. Ursprünglich umfasste die von der WHO geförderte Untersuchung 30 000 Frauen und beschränkte sich auf die Evaluierung des Leukämierisikos. In den späten 70er Jahren wurde die Studie geeignet erweitert, um die Häufigkeit anderer maligner Erkrankungen – insbesondere auch Organe betreffend, die mit geringeren Dosen strahlenbelastet wurden – zu untersuchen. Die Kohorte setzt sich nun aus etwa 150 000 Frauen zusammen, die zum größten Teil wegen eines invasiven Zervixkarzinoms behandelt wurden, hiervon etwa 85% mittels Strahlentherapie. Die Bestrahlungen erfolgten entweder intrakavitär (meist Radiumapplikator) oder extern und fraktioniert über einen Zeitraum von 4 bis 8 Wochen (z.B. Co-60- γ -Strahler, Betatron) oder sowohl intern als auch extern. Im Beckenbereich wurden somit 20 bis zu 70 Gy akkumuliert [Bo88].

Für die Evaluierung des Brustkrebsrisikos wurde eine separate Fall-Kontroll-Studie initiiert.

1. Kollektiv für die Brustkrebs-Fall-Kontroll-Studie

Aus der Gruppe der etwa 150 000 Frauen wurden 953 Frauen mit Mammakarzinom ("Fälle") und 1806 geeignete "Kontrollen" bestimmt, die mindestens die ersten 5 Jahre seit Diagnose des Zervixkarzinoms überlebt hatten. Die Kontrollen wurden dabei bezüglich Hautfarbe, Alter bei Diagnose und zugehörigem Kalenderjahr und Behandlungsort ausgewählt. Die Überlebenszeit der Kontrollen musste zudem mindestens so lang sein wie die Periode zwischen Zervixkarzinom- und Brustkrebs-Diagnose des entsprechenden Falles.

Bei 12% der Fälle und 11% der Kontrollen wurde das Zervixkarzinom ohne Strahlentherapie behandelt. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose des Zervixkarzinoms betrug 52 Jahre, etwa 30% der Frauen waren jünger als 45 Jahre alt. Bei 19% der Frauen wurde das Zervixkarzinom vor dem Jahre 1950 diagnostiziert, die früheste Behandlung fand 1920 statt.

38% der Mammakarzinome traten 5 bis 10 Jahre nach Diagnose des Zervixkarzinoms auf, in 18% der Fälle betrug die Latenzzeit mehr als 20 Jahre.

Es existieren individuelle Dosisschätzungen. Die Organdosen für das Brustgewebe lagen zwischen 0.01 Gy und 0.98 Gy, die mittlere Dosis betrug 0.31 Gy (Mittel- und Maximalwert der Ovariendosen: 32 Gy bzw. 100 Gy)

Für Frauen, bei denen vor Zervixkarzinomdiagnose oder innerhalb eines Jahres danach eine Ovariectomie vorgenommen worden war, wurde aufgrund der – unabhängig von der Strahlentherapie – niedrigeren Brustkrebs-Normalraten eine getrennte Analyse durchgeführt. Diese Untergruppe bestand aus 145 Fällen und 284 Kontrollen. Die mittlere Brustdosis lag bei 0.27 Gy.

2. Brustkrebsrisiko

Die relativen Risiken einer Brustkrebserkrankung wurden mithilfe der sogenannten *Odds Ratios*²⁴ geschätzt.

2.1 Gesamtgruppe

Für die Gesamtgruppe wurde die Strahlentherapie mit einer *reduzierten* relativen Rate, *rr*, assoziiert ($rr = 0.88$; $CI_{95\%} = [0.7, 1.2]$). Die höchste relative Rate wurde in der Gruppe der intrakavitär bestrahlten Frauen ($rr = 0.99$) beobachtet, in dieser Gruppe lag die mittlere Dosis für das Brustgewebe bei 0.16 Gy und war somit im Vergleich zu extern strahlentherapierten bzw. intern und extern bestrahlten Patientinnen am niedrigsten.

Das relative Risiko nahm mit zunehmender Zeit seit Bestrahlung zunächst zu und nach etwa 15 bis 20 Jahren wieder ab ($p=0.07$). Auch beeinflussten die Variablen Kalenderjahr bei Diagnose des Zervixkarzinoms und Behandlungszentrum die Schätzungen der relativen Raten (zunehmend mit Kalenderjahr; höchste relative Rate, $rr = 1.53$, bei der US-Kohorte; geringste relative Rate, $rr = 0.38$, bei den kanadischen Frauen). All diese Effekte waren jedoch nicht signifikant.

2.2 Gruppe der Frauen mit operativ entfernten Ovarien

In der Gruppe der Frauen, bei denen eine Ovariectomie vorgenommen wurde, wurde ein höheres relatives Risiko, $rr = 1.07$, $CI_{95\%} = [0.6, 2.0]$, nach Strahlentherapie beobachtet. Zudem war ein gewisser, wenn auch nicht-signifikanter, Dosiseffekt sichtbar ($p=0.1$). Für Brustdosiswerte oberhalb von 0.5 Gy betrug das relative Risiko, rr , 3.1. In drei gewählten Kategorien des Expositionsalters (<45 Jahre, 45 bis 54 Jahre und mindestens 55 Jahre alt) war jeweils ein Anstieg mit der Dosis zu verzeichnen, wobei der Effekt in der höchsten Altersklasse am deutlichsten war. Jedoch beruhen diese Analysen auf geringen Zahlen. Der zeitliche Trend des relativen Risikos, rr , war ebenfalls deutlicher, mit einem ausgeprägteren Maximum des relativen Risikos 15 bis 20 Jahre nach Zervixkarzinomdiagnose.

Die Autoren geben mit dem Hinweis auf die bestehenden Unsicherheiten eine Schätzung der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Gy mit 0.27 an. Die zusätzliche absolute Rate, Δr , wird auf 0.8 Fälle pro 10 000 PYGy geschätzt (PY: Personenjahre^A).

3. Bewertung

Zervixkarzinompatientinnen stellen ein geeignetes Studienkollektiv dar, um das Brustkrebsrisiko nach relativ geringer Strahlenexposition und für Frauen mit Bestrahlungsaltern von über 40 Jahren, zu untersuchen: im Mittel sind diese Patientinnen bei Diagnose des Gebärmutterhalskrebses etwa 50 Jahre alt und die Organdosen für das Brustgewebe liegen unterhalb von 1 Gy. Zudem sind diese Frauen typischerweise Multipara und unterliegen somit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko. Da die Behandlung außerdem zum Teil mit einer Ovariectomie einhergeht, gehen aufgrund des damit verbundenen protektiven Effektes in Bezug auf Brust-

²⁴ *Odds Ratio*: Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, nach Strahlenexposition zu erkranken (ein "Fall" zu sein) zur Wahrscheinlichkeit ohne Exposition zu erkranken. Um Dositrends sichtbar zu machen, werden anstelle der Kategorien "exponiert" und "nicht exponiert" geeignete Dosiskategorien gebildet und mit einer Referenzkategorie ("nicht exponiert" oder "niedrig exponiert") verglichen.

krebs zusätzlich niedrigere Raten hervor. Eine Erhöhung der Mammakarzinominzidenz ist in einem Kollektiv mit niedrigeren Normalraten theoretisch eher sichtbar.

Innerhalb der Kohorte der Frauen, deren Ovarien zur Zeit der Zervixkarzinombehandlung funktionsfähig waren, wurde das relative Risiko einer Brustkrebserkrankung um 35% reduziert. Ovariendosen ab etwa 6 Gy gelten als hinreichend, um bei den meisten Frauen eine Infertilität zu verursachen. Das frühe Einsetzen der Menopause und die Reduktion der Östrogenproduktion trugen somit zweifellos zu der Reduktion des Risikos bei.

Für die Untergruppe der Frauen, bei denen vor oder kurz nach Zervixkarzinomdiagnose die Ovarien operativ entfernt wurden, scheint ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko zu existieren. Jedoch sollten die Ergebnisse der Studie zurückhaltend interpretiert werden, da die zugrunde liegenden Zahlen sehr gering sind und die Risikoschätzung somit mit großen Unsicherheiten behaftet ist. Die Autoren schließen ein zusätzliches Risiko nach Bestrahlung im höheren Alter nicht aus, halten es aber für niedrig.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.1 STUDIEN, DIE WEITERE ERKENNTNISSE ZUM ERHÖHTEN RISIKO EINER BRUST-KREBSERKRANKUNG NACH BESTRAHLUNG BEITRAGEN

1. Die Israelische Tinea-Capitis-Studie [Mo89] – Brustkrebsinzidenz nach Röntgentherapie im Kindesalter 125
2. Amerikanische Skoliose-Studie – Brustkrebs nach mehrfachen Röntgenuntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen..... 126
 - 2.1 Brustkrebsinzidenz [Ho89] 126
 - 2.2 Brustkrebsmortalität [Mo00] 127
3. Amerikanische Studien zur Brustkrebsinzidenz bei Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom [Ha93, Ta93, Ai97] 127
4. Chinesische Studie der Krebsinzidenz bei Radiologen und technischem Personal im Bereich der Röntgendiagnostik [Wa02] 129
5. Amerikanische Studien zu Brustkrebs bei radiologisch-technischem Personal..... 130
 - 5.1 Fall-Kontroll-Studie zur Brustkrebsinzidenz [Bo95] 130
 - 5.2 Kohortenstudie zur Brustkrebsmortalität [Mo02]..... 132

3.1 STUDIEN, DIE WEITERE ERKENNTNISSE ZUM ERHÖHTEN RISIKO EINER BRUSTKREBSERKRANKUNG NACH BESTRAHLUNG BEITRAGEN

Kleinere Studien, Studien mit bislang noch geringen *Follow-up*-Perioden oder Untersuchungen, bei denen das eigentliche Augenmerk auf erhöhte Raten anderer Krebserkrankungen liegt, liefern zusätzliche Informationen zum strahlenbedingten Brustkrebsrisiko, werfen aber zum Teil auch weitere Fragen auf.

1. Die Israelische Tinea-Capitis-Studie [Mo89] – Brustkrebsinzidenz nach Röntgentherapie im Kindesalter

Eine Vielzahl von Kindern aus dem mittleren Osten oder Nordafrika wurde nach Immigration nach Israel in den Jahren 1949 bis 1959 wegen einer Tinea Capitis (Kopfflechte, einer Fadenpilzerkrankung der Kopfhaut) röntgentherapiert (strahleninduzierte Epilation). Die Kohorte umfasst 10 834 bestrahlte Kinder im Alter von einem bis 15 Jahren (zu gleichen Teilen Mädchen und Jungen). Etwa 50% der Studienteilnehmer waren bei Exposition 6 bis 8 Jahre alt. Die Organdosen (Brustgewebe) waren gering und betragen durchschnittlich 16 mGy.

Es existiert eine Vergleichsgruppe aus 10 834 geeignet gewählten Kindern ("Vergleichsgruppe 1"). Eine weiteres Vergleichskollektiv besteht aus Geschwistern der bestrahlten Kinder ("Vergleichsgruppe 2"; 5392 Personen).

Der *Follow-up* beläuft sich auf 26 bis 38 Jahre. Bis zum Jahre 1981 wurde ausschließlich ein erhöhtes Risiko von Tumoren im Kopf- und Halsbereich (insbesondere von Schilddrüsenkarzinomen) und von Leukämien beobachtet. In der aktuellsten *Follow-up*-Periode von 1982 bis 1986 wurde das erste Mal auch eine signifikante Erhöhung der Brustkrebsinzidenz sichtbar (*Standardized Incidence Ratio*²⁵, *SIR* = 2.11; *CI*_{90%} = [1.05,4.24]). Für den gesamten Beobachtungszeitraum ist das relative Risiko zwar erhöht, jedoch nicht signifikant (*SIR* = 1.23; *CI*_{90%} = [0.88,1.71]).

Diese Zahlen beruhen auf 25 Brustkrebsfällen in der bestrahlten Gruppe, 17 Fällen in der Vergleichsgruppe 1 und 10 Fällen in der aus Geschwistern der bestrahlten Kinder bestehenden Vergleichsgruppe 2. In der Expositionsgruppe traten 13 Fälle von Brustkrebs nach 1981 auf.

Das Alter bei Brustkrebsdiagnose lag in allen Gruppen im Mittel bei 34 Jahren.

Modan et al. ziehen einen indirekten Strahleneffekt als Ursache für die erhöhte Brustkrebsinzidenz in Erwägung: Die Bestrahlung der Hypophyse (48 bis 66 mGy) könnte eine Störung des endokrinen Gleichgewichts zur Folge gehabt haben (auch die vierfach erhöhte Schilddrüsenkrebsrate könnte dadurch mitverursacht sein).

Bewertung: Die Studienkohorte ist umfangreich und kann Informationen zur Brustkrebsinzidenz nach Bestrahlungen im Kindesalter beitragen. Allerdings ist der Dosisbereich sehr beschränkt; zudem waren die Dosen für das Brustgewebe sehr niedrig. Selbst bei Annahme einer extremen Erhöhung der zusätzlichen relativen Rate pro Doseinheit, beträgt die mögliche

²⁵ *SIR*: *Standardized Incidence Ratio* = Verhältnis von Anzahl der beobachteten Brustkrebsfälle zur erwarteten Anzahl der Fälle

Erhöhung im Vergleich zur Normalrate nur wenige Prozent und würde – solange die Studienteilnehmer noch relativ jung sind – statistisch kaum sichtbar (beispielsweise bei Annahme einer zusätzlichen relativen Rate von 10 pro Gy: Erhöhung der Normalrate um 16%).

Weitere Jahrzehnte der Beobachtung sind notwendig, um genauer evaluieren zu können, inwieweit die Brustkrebsinzidenz infolge der Bestrahlung in dieser Studienkohorte erhöht ist. Insbesondere die jüngste Alterskategorie (jünger als 5 Jahre bei Bestrahlung) erreicht erst in späteren Jahren ein Alter, in dem die Normalraten für Brustkrebs merklich zunehmen.

2. Amerikanische Skoliose-Studie – Brustkrebs nach mehrfachen Röntgenuntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen

2.1 Brustkrebsinzidenz [Ho89]

Frauen mit Skoliose, einer seitlichen Verbiegung der Wirbelsäule mit teilweiser Versteifung, waren häufig aus diagnostischen Gründen während ihrer Kindheit und Jugend zahlreichen Röntgenuntersuchungen ausgesetzt. Im Jahre 1983 wurde in Minnesota eine retrospektive Studie zur Untersuchung der Brustkrebsraten initiiert. Als Studienkohorte wurde dabei eine Gruppe von 1030 Frauen, die in den Jahren 1935 bis 1965 in der Umgebung von Minneapolis untersucht wurden, gewählt [Ho89].

Die Frauen waren bei Diagnose der Skoliose durchschnittlich 12 Jahre alt, 5% waren jünger als 5, 69% zwischen 5 und 14 Jahren alt und keine der Frauen älter als 19. Im Mittel wurde über einen Zeitraum von 8.7 Jahren hinweg geröntgt, die durchschnittliche Anzahl der Aufnahmen betrug 41, teilweise belief sich die Anzahl der Röntgenaufnahmen auf mehr als 100.

Von 951 Frauen konnte die (kumulative) Organdosis für das Brustgewebe abgeschätzt werden, diese lag im Durchschnitt bei 0.13 Gy und maximal bei 1.6 Gy.

Zur Berechnung der Personenjahre^{PA} wurde von einer minimalen Latenzzeit^{LA} von drei Jahren ausgegangen. Zur Berechnung der erwarteten Anzahl der Brustkrebsfälle wurde das Tumormregister von Connecticut herangezogen.

Bis zum Jahre 1986 wurden in der Studienkohorte 11 Mammakarzinome registriert versus 6 erwarteter Fälle ($SIR = 1.8$, $CI_{90\%} = [1.0, 3.0]$). Mit Zeit seit Exposition wurde eine Zunahme der relativen Rate beobachtet, mehr als 30 Jahre nach Erstbestrahlung hatte das SIR den höchsten Wert ($SIR = 2.4$, $CI_{90\%} = [0.9, 5.0]$, mittlere Dosis: 0.17 Gy). Zwar nahm das Brustkrebsrisiko mit ansteigender Dosis zu, jedoch war dieser Trend nicht signifikant ($p=0.08$). In Abhängigkeit von Alter bei Bestrahlung wurde kein eindeutiger Trend der relativen Raten beobachtet. Signifikant erhöht war das SIR lediglich in der Gruppe der bei Erstexposition mindestens 15-Jährigen (6 Fälle, $SIR = 3.1$, $CI_{90\%} = [1.4, 6.2]$, mittlere Dosis: 0.1 Gy).

Bewertung: Die beinahe Verdoppelung der Brustkrebsinzidenz bei einer mittleren Dosis von nur 0.13 Gy entspräche einem zusätzlichen relativen Risiko von etwa 6 pro Gy und wäre damit für Expositionsalter von im Mittel etwa 11 Jahren vergleichsweise hoch. Die Anzahl der beobachteten Mammakarzinome ist jedoch sehr gering, und die Ergebnisse sind somit mit hohen Unsicherheiten behaftet. Weitere *Follow-up*-Jahre werden – möglicherweise auch in Hinblick auf die Abhängigkeit der relativen Raten von Alter bei Erstexposition – vermutlich zu verlässlicheren Resultaten führen.

2.2 Brustkrebsmortalität [Mo00]

Im Jahre 2000 erschien eine Veröffentlichung zum erhöhten Risiko der Brustkrebsmortalität bei Frauen, die während ihrer Kindheit und Jugend wegen einer Skoliose mehrfach geröntgt wurden [Mo00]. Bei dieser Studie handelt es sich ebenfalls um eine retrospektive Untersuchung, in die 5466 Frauen aus 14 orthopädischen Zentren der USA – einschließlich der oben erwähnten medizinischen Einrichtungen in Minneapolis – einbezogen sind.

Bei Diagnose der Skoliose waren die Frauen unter 20 Jahre alt, im Durchschnitt 10.6 Jahre. Die Diagnose der Skoliose wurde zwischen 1912 und 1965 gestellt. Im Durchschnitt betrug die Anzahl der Röntgenaufnahmen 23 und die kumulative Organdosis 0.11 Gy (644 Personen waren keinen Röntgenuntersuchungen ausgesetzt, d.h. die kumulative Organdosis für die 4822 strahlenexponierten Frauen lag im Mittel etwas höher, nämlich bei 0.12 Gy). Der *Follow-up* beläuft sich durchschnittlich auf 40 Jahre (maximal bis 1. Januar 1997). Am Ende des *Follow-up* waren die Frauen im Mittel 51 Jahre alt.

In der Studienkohorte wurden 77 Todesfälle infolge von Brustkrebs beobachtet; dagegen wären auf der Basis US-amerikanischer Mortalitätsraten 45.6 Fälle zu erwarten gewesen (*Standardized Mortality Ratio*²⁶, $SMR = 1.69$, $CI_{95\%} = [1.3-2.1]$). Mit der Anzahl der Röntgenaufnahmen und mit zunehmender kumulativer Dosis stiegen die zusätzlichen relativen Raten signifikant an. In der Untergruppe derjenigen Skoliose-Patientinnen, die mindestens eine Röntgenaufnahme hatten, wird die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Gy auf 2.7 geschätzt.

Bewertung: Die Autoren sowohl der Inzidenz- [Ho89] als auch der Mortalitätsstudie [Mo00] weisen auf die Möglichkeit hin, dass das erhöhte Brustkrebsrisiko der Studienteilnehmerinnen teilweise darauf zurückzuführen sein könnte, dass Skoliosepatientinnen – insbesondere bei hohem Schweregrad der Erkrankung – im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger kinderlos sind (zu allgemeinen Brustkrebsrisikofaktoren siehe Unterkapitel 1.A der EINLEITUNG).

Aus verschiedenen Gründen besteht die Möglichkeit, dass die Dosen *unterschätzt* und somit die Risikoeffizienten *überschätzt* wurden. Einige Aufzeichnungen zu Röntgenuntersuchungen könnten im Laufe der Zeit verloren gegangen und – da es sich um eine retrospektive Erhebung handelt – nicht berücksichtigt worden sein. Röntgenaufnahmen, die wegen schlechter Qualität wiederholt werden mussten, wurden üblicherweise nicht registriert. Der Anteil dieser Aufnahmen wird allerdings auf lediglich 2 bis 5% geschätzt. Zudem herrschen große Unsicherheiten, was die Dosen sehr früher Röntgenaufnahmen angeht, jedoch machen diese ebenfalls nur einen geringen Anteil an allen Aufnahmen aus.

3. Amerikanische Studien zur Brustkrebsinzidenz bei Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom [Ha93, Ta93, Ai97]

Es existieren zahlreiche Studien, die das Auftreten von Sekundärtumoren bei zumeist strahlentherapierten Patienten mit Hodgkin-Lymphom untersuchen. Zwar stehen diese Patienten unter einem allgemein erhöhten Sekundärtumorrisiko, jedoch wurde in den meisten Analysen von nur geringfügig erhöhten Brustkrebsraten berichtet. Da die *Follow-up*-Zeiten in diesen Studien eher kurz sind und mit gewissen Latenzperioden bis zum Auftreten strahleninduzierter Mammakarzinome gerechnet werden muss, wurde eine Studie der Stanford Universität,

²⁶ *SMR: Standardized Mortality Ratio* = Verhältnis von Anzahl der beobachteten Todesfälle zur erwarteten Anzahl der Todesfälle (hier: Todesfälle infolge einer Brustkrebserkrankung)

Kalifornien, initiiert, in die über 2000 Patienten des dortigen medizinischen Zentrums mit Diagnosedaten von 1961 bis 1989 aufgenommen wurden.

Diese Studienkohorte besteht zu 40% aus Frauen (885). Von diesen waren 210 bis zum Jahre 1989 verstorben, davon 125 an ihrer ursprünglichen Erkrankung. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 10 Jahre. Im Durchschnitt lag das Alter bei Diagnose des Hodgkin-Lymphoms bei 28 Jahren, etwa 9% der Patientinnen waren bei Diagnosestellung jünger als 15 Jahre, 18% waren zwischen 15 und 19 Jahre alt und ca. 40% zwischen 20 und 29.

Dreißig Frauen bekamen ausschließlich Chemotherapie, bei weiteren 17 Patientinnen schloß das Bestrahlungsfeld den Brustbereich aus. Etwa die Hälfte der Frauen erhielten neben Strahlen- auch Chemotherapie. Die Dosiswerte (bezogen auf das die Axilla einschließende Strahlenfeld) betragen für einen Großteil der Patientinnen (85%) mehr als 40 Gy.

Die Anzahl der Personenjahre^{•A} wurde ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung gerechnet, d.h. es wurde keine minimale Latenzzeit^{•A} angenommen (lediglich ein Mammakarzinom wurde früher als 5 Jahre, nämlich 4.5 Jahre, nach Behandlung beobachtet). Die Anzahl der erwarteten Fälle wurde mithilfe der Daten des zentralen amerikanischen Krebsregisters des SEER²⁷-Programms geschätzt.

In der Studienkohorte wurden 25 Mammakarzinome beobachtet versus 6.13 erwarteter Fälle ($SIR^1 = 4.1$; $CI_{95\%} = [2.5, 5.7]$). Die höchste relative Brustkrebsrate war in der Gruppe der bei Behandlung unter 15-Jährigen sichtbar (3 vs. 0.02). Mit zunehmendem Behandlungsalter nahmen die relativen Raten signifikant ab, in der Gruppe der über 30-Jährigen lag der Wert dabei unterhalb von 1 (3 Fälle).

Ebenfalls signifikant war der mit Zeit seit Behandlung zunehmende Trend der relativen Raten. Für die Gruppe der mindestens 15 Jahre unter Beobachtung stehenden Frauen betragen die zusätzlichen relativen Raten 0.87 pro Gy für die bei Exposition unter 20-Jährigen, 0.38 pro Gy für die 20- bis 29-Jährigen und 0.08 pro Gy für die mindestens 30-Jährigen; diese Schätzungen beruhen auf 4, 9 bzw. 2 Fällen. Die entsprechenden Werte für die Gruppe der weniger als 15 Jahre beobachteten Patientinnen sind jeweils niedriger.

Eine Patientin mit Mammakarzinom erhielt ausschließlich Chemotherapie (vs. 0.5 erwarteter Fälle in der Gruppe der nur mit Chemotherapie behandelten Patientinnen), 12 Frauen mit Brustkrebs wurden alleinig mit Strahlentherapie behandelt (vs. 3.4 in der entsprechenden Gruppe) und die anderen 12 Fälle wurden in der Gruppe der sowohl strahlen- als auch chemotherapierten Patientinnen beobachtet (vs. 2.1). Die SIRs in der Kohorte der mindestens 15 Jahre beobachteten Frauen waren für die ausschließlich mit Strahlentherapie sowie die kombiniert Behandelten gleichermaßen erhöht. Dagegen kam der Beitrag zum erhöhten relativen Risiko in der Gruppe der weniger als 15 Jahre unter Beobachtung stehenden Frauen weitgehend von den sowohl strahlen- als auch chemotherapierten Patientinnen (9 vs. 1.4).

Tarbell et al. [Ta93] berichten von einer auffällig erhöhten Brustkrebsrate in ihrer Studie zum Sekundärtumorrisiko in einer Gruppe von etwa 200 Patienten, bei denen vor dem 17. Lebensjahr ein Hodgkin-Lymphom diagnostiziert wurde. Die Kinder wurden im Zeitraum 1969 bis

²⁷ SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results*. Das SEER-Programm ist eine Initiative der *National Institutes of Health (National Cancer Institute)*; hier werden Daten zu Krebsinzidenz und -mortalität verschiedener regionaler US-Krebsregister gesammelt, kompiliert, statistisch ausgewertet und regelmäßig veröffentlicht. Die Datenerhebung begann im Jahre 1973; für einzelne regionale US-Krebsregister liegen jedoch auch ältere Daten vor. Die Daten sind frei verfügbar und können über <http://seer.cancer.gov/> angefordert werden.

1988 in Bostoner Kliniken zumeist strahlentherapiert, teilweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Von den 66 weiblichen Patienten waren bei Diagnose etwa 10% jünger als 10 Jahren alt. Die durchschnittliche *Follow-up*-Zeit betrug 10 Jahre. Insgesamt wurden bei den Frauen 10 Sekundärmalignome beobachtet (vs. 0.18 erwarteter Fälle nach *SEER*), darunter befanden sich 4 Mammakarzinome. Die Frauen mit Brustkrebs waren bei Erstbehandlung des Hodgkin-Lymphoms zwischen 13 und 15 Jahre alt, der Sekundärtumor wurde durchschnittlich 14 Jahre später registriert.

Aisenberg et al. [Ai97] führten ebenfalls eine retrospektive Studie durch, um das Risiko einer Brustkrebserkrankung nach Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms zu evaluieren. Die Studiengruppe umfasst 111 Frauen im Alter von unter 60 Jahren (Median 24 Jahre), die zwischen 1964 und 1984 in Massachusetts behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum beläuft sich auf maximal 30 Jahre (höchstens bis zum Jahre 1994). Vierzehn Frauen entwickelten ein Mammakarzinom. Auch in dieser Studie war die Verteilung der Brustkrebsfälle in Abhängigkeit von Alter bei Exposition auffällig: 24% der Patientinnen, die bei Behandlung des Hodgkin-Lymphoms jünger als 20 Jahre waren, erkrankten später an Brustkrebs (8 Fälle vs. 0.15 nach *SEER*²), dagegen nur 10% der Patientinnen in der Gruppe der bei Bestrahlung 20- bis 29-Jährigen (5 Fälle vs. 0.71); lediglich ein Brustkrebsfall (vs. 1.06) wurde in der Gruppe der bei Strahlentherapie mindestens 30-Jährigen beobachtet.

Bewertung: Die Studien zum Brustkrebsrisiko bei Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom zeigen zum Teil außerordentlich erhöhte Brustkrebsraten bei noch relativ jungen Frauen auf. Die Studienkollektive sind insofern interessant, da die Altersverteilung der Morbus Hodgkin-Patientinnen (Alter bei Diagnose) einen Gipfel bei etwa 15 bis 30 Jahren aufweist. Für diese Bestrahlungsalter ist das Risiko einer strahlenbedingten Brustkrebserkrankung noch relativ hoch. Die Aussagekraft der Studien ist jedoch beschränkt, da die Studienkohorten zumeist eher klein und die *Follow-up*-Zeiten eher kurz sind (Morbus Hodgkin ist eine seltene Erkrankung mit hoher Letalität; Frauen erkranken weniger häufig als Männer, das Geschlechterverhältnis beträgt etwa 2 zu 3). Zudem ist der Dosisbereich beschränkt, wobei die Dosen in den meisten Fällen sehr hoch sind. Die Form einer Dosis-Effekt-Beziehung lässt sich daher nur schwer bestimmen und ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Entsprechend hypothetisch sind die Extrapolationen in den niedrigen – insbesondere für den Strahlenschutz relevanten – Dosisbereich.

4. Chinesische Studie der Krebsinzidenz bei Radiologen und technischem Personal im Bereich der Röntgendiagnostik [Wa02]

Um den Einfluss wiederholter niedriger Strahlenexpositionen auf die Krebsinzidenz zu untersuchen, wurde in China ein 27 011 Personen umfassendes Studienkollektiv gebildet, bestehend aus Radiologen und Technikern, die zwischen 1950 und 1980 im Bereich der medizinischen Röntgendiagnostik an großen klinischen Einrichtungen 24 chinesischer Provinzen angestellt waren. Als Vergleichsgruppe wurden 25 782 Mediziner der gleichen Kliniken herangezogen, die keiner beruflichen Strahlenexposition ausgesetzt waren. Im Mittel waren die Personen der Expositionsgruppe bei Aufnahme der Tätigkeit 26 und die Personen der Vergleichsgruppe 25 Jahre alt. Die Expositionsgruppe besteht zu 20%, die Vergleichskohorte zu 31% aus Frauen.

Der *Follow-up* erstreckt sich über den Zeitraum 1950 bis 1995. Aufnahmedatum der Studienteilnehmer ist entweder der 1.1.1950 oder der Tag der Einstellung, Datum der letzten Beobachtung entweder das Todesdatum, das Diagnosedatum einer malignen Erkrankung oder

der 31.12.1995. Die mittlere Beobachtungszeit beläuft sich somit auf 26 Jahre in der Expositionsgruppe und auf 30 Jahre in der Vergleichskohorte.

Vor dem Jahre 1985 gab es in China für Röntgenologen und technisches Personal keine individuelle Dosisüberwachung. Daher wurden die Dosen für den Zeitraum 1950 bis 1984 retrospektiv mittels Phantommessungen und biologischer Dosimetrie (Chromosomenaberrationen) bestimmt. Die geschätzten jährlichen Dosen (vermutlich Ganzkörperdosen) belaufen sich durchschnittlich auf 72 mGy für die Jahre 1950 bis 1954, auf 13.5 mGy für die Jahre 1970 bis 1974 und auf 2.3 mGy für die Jahre 1990 bis 1995. Die durchschnittliche akkumulierte Dosis für Personen, die vor dem Jahre 1970 eingestellt wurden (Kohorte I), beträgt 551 mGy und für Personen, die zwischen 1970 und 1980 die Arbeit aufnahmen (Kohorte II), 82 mGy.

Die erwartete Anzahl der Fälle wurde – entsprechend der Alters-, Geschlechts- und Kalenderjahrverteilung – auf der Basis der Inzidenzen der Vergleichsgruppe berechnet.

In den Jahren 1950 bis 1995 wurden in der Expositionsgruppe 46 Mammakarzinome registriert; damit ist die relative Brustkrebsrate signifikant erhöht ($SIR = 1.34$). Die relative Rate nahm den größten Wert in der Kohorte derjenigen Frauen an, die vor 1970 ihre Arbeit aufnahmen (Kohorte I) und mindestens 30 Jahre beschäftigt waren (9 Fälle, $SIR = 2.05$, $p < 0.05$).

Bislang wurden in der chinesischen Studienkohorte nur zwei Brustkrebsfälle bei Frauen beobachtet, die bei Erstexposition jünger als 20 Jahre waren. In der Kategorie der bei Bestrahlung 25- bis 29-Jährigen nimmt die relative Rate mit 1.72 den höchsten Wert an (14 Fälle, signifikante Erhöhung). Alle 14 Fälle dieser Alterskategorie wurden in Kohorte I beobachtet (hier: $SIR = 2.31$, $p < 0.05$).

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie zeigte auf, dass die während der Arbeit kumulierte Dosis (Brustgewebe) ein signifikanter Risikofaktor für eine spätere Brustkrebserkrankung darstellt: Frauen mit akkumulierten Dosen von mindestens 100 mGy haben ein etwa 70% höheres Brustkrebsrisiko als Frauen mit Dosen unterhalb von 100 mGy.

Bewertung: In der chinesischen Studie lag das Hauptaugenmerk nicht auf einer möglichen Erhöhung der Brustkrebsraten infolge beruflicher Strahlenexposition, vielmehr wurden die Raten auch anderer bösartiger Erkrankungen analysiert. Die chinesische Studie liefert dennoch interessante Daten zum erhöhten Brustkrebsrisiko nach mehrfacher Bestrahlung mit relativ geringen Dosen (geringer Dosisleistung) in Abhängigkeit beispielsweise von Alter bei Erst-Bestrahlung. Leider werden von den Autoren keine Risikoschätzungen pro Doseinheit angegeben, ebenso wenig die mittleren Organdosen, mit deren Hilfe eine solche Risikoschätzung möglich wäre. Die oben erwähnte Fall-Kontroll-Studie zum Brustkrebsrisiko wird in [Wa02] lediglich kurz angesprochen, detaillierte Ergebnisse waren jedoch aus technischen Gründen leider nicht verfügbar.

5. Amerikanische Studien zu Brustkrebs bei radiologisch-technischem Personal

5.1 Fall-Kontroll-Studie zur Brustkrebsinzidenz [Bo95]

Bei der amerikanischen Untersuchung zum Brustkrebsrisiko nach beruflicher Strahlenexposition radiologisch-technischer Assistenten wurde von Boice et al. [Bo95] eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Die zugrunde liegende Studienpopulation umfasste über

140 000 Personen – zu etwa 75% Frauen – die für mindestens zwei Jahre bei dem *American Registry of Radiologic Technologists, ARRT*, zwischen 1926 und 1982 registriert waren.

In der Gruppe der *verstorbenen* weiblichen Personen der Ausgangskohorte (3.4%) war in 425 Fällen eine Brustkrebserkrankung als Todesursache angegeben. Nach alters- und kalenderjahrspezifischen Mortalitätsraten der allgemeinen US-Bevölkerung wären 431 Todesfälle infolge eines Mammakarzinoms zu erwarten gewesen.

Unter den noch lebenden Personen (92%) wurde eine Fragebogenaktion durchgeführt. Bei den 79 000 weiblichen Personen, die den Fragebogen beantwortet hatten, wurden 628 Brustkrebsfälle identifiziert. Aufgrund gewisser Kriterien gingen von diesen lediglich 528 in die Fall-Kontroll-Studie ein. Zu diesen Fällen wurden 2628 geeignete Kontrollen ausgewählt (nach Geburtsdatum und Kalenderjahr der Registrierung bei *ARRT*).

Der Fragebogen enthielt Fragen nach bekannten sowie auch ungesicherten Risikofaktoren für Brustkrebs, wie Zeitpunkt der Menarche, der Menopause, Anzahl der Kinder, Familienanamnese, Größe, Gewicht und Zigarettenkonsum (zu Risikofaktoren siehe auch Unterkapitel 1.A der EINLEITUNG).

Für lediglich 34% der Fälle und 35% der Kontrollen waren genaue Angaben zur Dosimetrie vorhanden, da erst für die Jahre ab 1979 individuelle computerisierte Dosis-Informationen verfügbar sind. Sowohl die Fälle als auch die Kontrollen waren jedoch in der Regel höheren Alters und hatten zu einem Großteil bereits vor 1979 ihr Arbeitsverhältnis beendet. Aus den Fragebögen wurde ermittelt, wieviele Jahre die betreffende Person zu welcher Zeit, in welchem Alter und in welchem Arbeitsbereich (Strahlentherapie, Anwendung von Radioisotopen, Umgang mit Durchleuchtungsgeräten) beschäftigt war. Zudem wurden individuelle Strahlenbelastungen infolge persönlicher Durchleuchtungen oder Röntgentomographien ermittelt.

Etwa die Hälfte der Frauen nahmen ihre Arbeit vor dem Alter von 25 Jahren auf. Mehr als 55% der Frauen arbeiteten mehr als 20 Jahre im Bereich der Radiologie (im Durchschnitt 15 Jahre).

Um zu überprüfen, ob die Fall-Kontroll-Studie einem *Bias* (Verzerrung) unterliegt, wurde der Zusammenhang zwischen Brustkrebs und bekannten Risikofaktoren untersucht. Wie in einer "durchschnittlichen" Bevölkerung erwartet, wurde in der amerikanischen Studienkohorte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Brustkrebsrisiko und früher Menarche, später Menopause, Kinderlosigkeit, höherem Alter bei der Geburt des ersten Kindes, positiver Familienanamnese einer Brustkrebserkrankung (bei Verwandtschaft ersten Grades) und vorangegangener Brustbiopsie ermittelt.

Dem Risikofaktor Strahlung kam dagegen eine untergeordnete Rolle zu: 63.8% der Fälle und 62.6% der Kontrollen arbeiteten 10 Jahre oder länger als radiologisch-technische Assistenten. Für Frauen, die länger als 20 Jahre tätig waren, war das relative Brustkrebsrisiko mit 1.13 nur geringfügig (nicht signifikant) erhöht. Für Frauen, die vor dem Jahre 1955 beschäftigt und somit wahrscheinlich höheren Strahlenbelastungen ausgesetzt waren, war kein Trend des Brustkrebsrisikos in Abhängigkeit von Anstellungsdauer erkennbar. Auch Frauen, die bereits vor ihrem 25. Lebensjahr eingestellt wurden, zeigten kein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Für die Untergruppe der Frauen mit verfügbaren Dosisangaben ließ sich kein mit zunehmender Dosis ansteigender Risikotrend aufzeigen, ebenso waren Arbeitsbereiche, die vermutlich mit höheren Strahlenbelastungen für das Personal verbunden waren (beispielsweise Umgang mit Radioisotopen, siehe oben), nicht mit höheren Brustkrebsrisiken verbunden. Radiologische Un-

tersuchungen, die mit eigenen Erkrankungen im Zusammenhang standen, trugen ebenfalls nicht zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei.

Bewertung: Die Autoren weisen darauf hin, dass bei den verhältnismäßig geringen kumulierten Dosen in ihrer Studie das Brustkrebsrisiko, falls überhaupt, dann vermutlich zu geringfügig erhöht ist, um statistisch nachweisbar sein zu können. Ebenfalls könnten die Beobachtungszeiten noch zu kurz sein und ein späterer Zeitpunkt des *Follow-up* ein anderes Bild liefern. Schließlich könnte die geringe Dosisleistung, die normalerweise mit der Arbeit eines technischen Radiologie-Assistenten einhergeht, mit effizienteren Reparaturmechanismen verbunden sein – das strahlenbedingte Brustkrebsrisiko infolge häufiger, relativ kleiner Dosen also geringer sein – als dies bei höherer Dosisleistung der Fall ist.

Im Vergleich zu der chinesischen Studie, in der eine deutliche Erhöhung des Brustkrebsrisikos für Frauen beobachtet wurde, insbesondere für diejenigen, die zu früheren Zeiten und über einen längeren Zeitraum gearbeitet hatten, liegen die akkumulierten Dosen für die amerikanischen technisch-radiologischen Assistenten wahrscheinlich niedriger [UN93].

5.2 Kohortenstudie zur Brustkrebsmortalität [Mo02]

Im Jahre 2002 erschien eine Publikation über Brustkrebsmortalität bei den amerikanischen radiologisch-technischen Assistenten [Mo02]. In diesem Fall handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, in die die Daten von rund 69 500 Personen des *ARRT* eingingen. *Follow-up*-Zeiten wurden ab dem Zeitpunkt, zu dem der Fragebogen beantwortet wurde, bis zum Todestag der jeweiligen Person, bis zum Zeitpunkt des letzten bekannten Vitalstatus' bzw. bis zum 1. Januar 1998 berücksichtigt. Insgesamt wurden etwa 860 000 Personenjahre akkumuliert, d.h. die durchschnittliche *Follow-up*-Zeit beträgt 12 Jahre. Die Frauen waren zu Beginn der Studie im Durchschnitt 38 Jahre alt.

Während des *Follow-up* wurden 255 Brustkrebstodesfälle registriert.

Im Vergleich zu technischen Assistentinnen, die 1960 oder später ihre Arbeit aufnahmen, ist die Brustkrebsmortalität für diejenigen, die vor 1940 oder die zwischen 1940 und 1949 eingestellt wurden, signifikant erhöht (relative Raten 2.92 bzw. 2.44). Insgesamt war mit abnehmendem Kalenderjahr der Arbeitsaufnahme ein signifikanter Trend zur erhöhten Brustkrebsmortalität zu verzeichnen.

Ein Zusammenhang zwischen Dauer der Anstellung und Brustkrebsmortalität wurde für den gesamten Zeitraum (1926 bis 1982) nicht deutlich, für den Zeitraum vor 1950 war eine "Arbeitsdauer-Effekt-Beziehung" jedoch signifikant.

Für Frauen, die Durchleuchtungen oder "serielle" Röntgenaufnahmen²⁸ durchgeführt haben, ist die Brustkrebsmortalität für diejenigen, die vor 1950 eingestellt wurden, im Vergleich zu denjenigen, die 1960 oder später ihre Arbeit aufnahmen, erhöht. Eine solche Erhöhung der Brustkrebsmortalität in Abhängigkeit von Kalenderjahr bei Arbeitsaufnahme ist jedoch nicht für Frauen erkennbar, die Routine-Röntgenaufnahmen durchgeführt oder mit Radium oder anderen Radioisotopen gearbeitet haben.

²⁸ *multifilm procedures*: Schichtaufnahmen des Verdauungstraktes, Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule, Nieren-Harnleiter-Blasen-Aufnahmen, Pyelographien

Lediglich 9% der Frauen waren bei Aufnahme ihrer Arbeit älter als 24 Jahre alt (29 Brustkrebstodesfälle). Im Vergleich zu diesen hatten die bei Arbeitsbeginn Jüngeren ein höheres Risiko, an Brustkrebs zu sterben.

Die Autoren nehmen an, dass der Trend zu niedrigerer Brustkrebsmortalität im Laufe der Zeit die sich mit der Zeit veränderte Bestrahlungssituation der radiologisch-technischen Assistentinnen widerspiegelt: Tatsächlich haben sich die Dosisgrenzwerte gravierend verringert und lagen vor 1934 bei 0.7 Sv pro Jahr, 1934 bei 0.3 Sv/Jahr, 1949 bei 0.15 Sv/Jahr und 1958 bei 50 mSv/Jahr.

Bewertung: Die Kohorte ist sehr umfangreich und die individuell akkumulierten Dosen dürften einen weiten Dosisbereich abdecken. Allerdings liegen keine vollständigen individuellen Dosis-schätzungen vor, so dass lediglich Dauer, Zeitpunkt und Art der Beschäftigung als radiologisch-technische Assistentin als Maße für die Strahlenbelastung in die Analyse eingehen. Da es sich um eine Analyse der Brustkrebsmortalität und nicht der –inzidenz handelt, spielt sicherlich eine Rolle, dass sich im Laufe der Zeit die Brustkrebstherapie wesentlich verbessert hat. Der beobachtete Trend, dass das Brustkrebsmortalitätsrisiko umso höher ist, je länger die Arbeitsaufnahme zurückliegt, dürfte daher von dem Effekt überlagert werden, dass in früheren Zeiten auch die Brustkrebstherapien noch nicht so erfolgreich waren. Allerdings haben die Autoren auch Analysen durchgeführt, bei denen sie die beobachtete Brustkrebsmortalität mit Normalraten der allgemeinen US-Bevölkerung verglichen haben. Details hierzu sind der Publikation nicht zu entnehmen. Die Autoren geben jedoch an, dass diese Analyse – was die Trends betrifft – zu ganz ähnlichen Ergebnissen geführt habe, die Risikoschätzungen jedoch insgesamt etwas niedriger gelegen hätten.

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.J RISIKOANALYSE KOMBINierter STUDIENKOHORTEN

1. Risikoanalyse der Brustkrebsmortalität	137
1.1 BEIR V-Analyse der Brustkrebsmortalität bei Kombination der kanadischen Tbc-Kohorte und der LSS-Kohorte	137
1.1.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit	138
1.2 Analyse der Brustkrebsmortalität bei Kombination der kanadischen Tbc-Kohorte und der LSS-Kohorte nach Howe und McLaughlin (1996)	140
1.2.1 Anpassung eines relativen Risikomodells an die Daten: Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit	142
1.2.2 Anpassung eines absoluten Risikomodells an die Daten: Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit	144
2. Risikoanalyse der Brustkrebsinzidenz	144
2.1 BEIR V-Analyse der Brustkrebsinzidenz bei Kombination der Postpartum-Mastitis-Kohorte, des Massachusetts Tbc-Kollektivs und der LSS-Kohorte	144
2.1.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit	145
2.2 Analyse der Brustkrebsinzidenz bei Kombination des Massachusetts Tbc-Kollektivs und der LSS-Kohorte nach Little und Boice (1999)	147
2.2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit	147
2.2.2 Heterogenitätsanalyse: Vergleich der Risikoschätzungen für beide Studienkohorten nach dem relativen und nach dem absoluten Risikomodell	148
2.3 Meta-Analyse von Preston et al. (2002)	149
2.3.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit	150
2.3.2 Heterogenitätsanalyse	151
3. Das Problem des Risikotransfers zwischen unterschiedlichen Populationen	153

3.J RISIKOANALYSE KOMBINierter STUDIENKOHORTEN

Im Folgenden werden Risikoanalysen vorgestellt, für die die Daten mehrerer Studienkollektive, die Informationen zum Brustkrebsrisiko nach Strahlenexposition beitragen, zusammengefasst wurden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Analysen, in die die Daten der in den Kapiteln 3.A bis 3.D betrachteten Kohorten eingingen, nämlich der japanischen Atombombenüberlebenden (siehe KAPITEL 3.A), der amerikanischen (siehe KAPITEL 3.B) und der kanadischen Tbc-Patientinnen (siehe KAPITEL 3.C) und der amerikanischen Mastitis-Patientinnen (siehe KAPITEL 3.D). In der aktuellsten Meta-Analyse aus dem Jahre 2002 wurden neben den Daten der Atombombenüberlebenden, der amerikanischen Tbc-Patientinnen und der amerikanischen Mastitis-Patientinnen zudem die Daten der schwedischen Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen (siehe KAPITEL 3.E) und die Daten der im Kleinkindalter wegen einer "Thymushyperplasie" (siehe KAPITEL 3.F) oder eines Hauthäangioms (siehe KAPITEL 3.G) bestrahlten Frauen zusammengefasst.

1. Risikoanalyse der Brustkrebsmortalität

1.1 BEIR V-Analyse der Brustkrebsmortalität bei Kombination der kanadischen Tbc-Kohorte und der LSS-Kohorte

In regelmäßigen Abständen werden im Auftrag der US-Regierung von einem Komitee der US-Akademie der Wissenschaften – dem sogenannten BEIR²⁹-Komitee – die neuesten Ergebnisse und Erkenntnisse zur Wirkung ionisierender Strahlung auf den Menschen unter Einbeziehung neuester experimenteller sowie epidemiologischer Studien in einem Bericht zusammengefasst. Der jüngste und fünfte dieser Berichte ist der sogenannte BEIR V-Report und erschien im Jahre 1990 [BE90].

Das BEIR V-Komitee hat für fünf Gruppen von Krebserkrankungen (Leukämien, Mammakarzinome, Krebserkrankungen des Verdauungstraktes, der Atmungsorgane und der Gruppe der übrigen Organe) relative Risikomodelle entwickelt, wobei die Anpassung der Risikomodelle – wenn möglich – an die zusammengefassten Daten der jeweils in Frage kommenden Studien erfolgte.

Für die Risikomodellierung der Brustkrebsmortalität wurden die Daten der Kanadischen Tuberkulosepatientinnen der Jahre 1950-1980 (siehe auch Kapitel KANADISCHE TBC-KOHORTE) und die RERF-Mortalitätsdaten der Jahre 1950-1985 verwendet (vergleiche Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE). Zusammen genommen belief sich die Anzahl der registrierten Brustkrebstodesfälle somit auf 626 bei im Ganzen beinahe zwei Millionen Personenjahren unter Beobachtung. Die kanadische Tbc-Kohorte trug dabei 40% der Personenjahre und demgegenüber 76% aller Mammakarzinome zur kombinierten Studiengruppe bei.

Innerhalb der kanadischen Gruppe (Nova Scotia-Kohorte versus Gruppe der restlichen kanadischen Provinzen) bestehen bekanntlich erhebliche Unterschiede für die zusätzlichen Brustkrebsraten (siehe KANADISCHE TBC-KOHORTE). Nach der Analyse des BEIR V-Komitees liegt der Schätzwert der zusätzlichen *relativen Rate*³⁰, Δrr , der japanischen LSS³⁰-Kohorte zwischen den Werten für Nova Scotia und für die anderen kanadischen Provinzen, die Unter-

²⁹ BEIR: *Biological Effects of Ionizing Radiation*

³⁰ LSS: *Life Span Study*

schiede (Nova Scotia vs. *LSS* und *LSS* vs. kanadische Gruppe ohne Nova Scotia) sind allerdings nicht signifikant. Dagegen sind die zusätzlichen *absoluten Raten*^A, Δr , der japanischen Frauen signifikant niedriger als die in der Nova Scotia-Kohorte. Aufgrund der vielfach niedrigeren Normalraten der Japanerinnen sind auch die zusätzlichen absoluten Raten der Frauen der anderen kanadischen Provinzen höher als die in der *LSS*-Kohorte, jedoch ist diese Abweichung nicht so erheblich.

Diese Diskrepanzen in den Risikoschätzungen der drei Studienkohorten bewogen das BEIR V-Komitee dazu, für die Modellierung der Dosisabhängigkeit des zusätzlichen Risikos für Brustkrebsmortalität die Daten der Nova Scotia-Subkohorte getrennt von den Daten der Atombombenüberlebenden und der anderen kanadischen Provinzen zu betrachten. Die Abhängigkeiten von Zeit seit Bestrahlung und Alter bei Exposition wurden dagegen mithilfe des gesamten Datensatzes angepasst.

1.1.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Unter Verwendung geeigneter Zeitabhängigkeiten lieferten das relative wie das absolute Risikomodell^A gleichermaßen gute Anpassungen an die Daten, wobei sich das BEIR V-Komitee zugunsten des relativen Risikomodells entschied. Dabei wurde ein Maximum des relativen Risikos etwa 20 Jahre nach Exposition beobachtet. Obwohl Zeit seit Exposition, t , nicht signifikant zur Verbesserung der Anpassung des relativen Risikomodells an die Daten beitrug ($p = 0.1$), wurde eine entsprechende Zeit-Funktion zur Modellierung der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , aufgenommen.

Das höchste relative Risiko wurde in der Gruppe der bei Exposition 10- bis 15-Jährigen beobachtet. Die Anzahl der Brustkrebsfälle bei den in jüngeren Jahren bestrahlten Frauen war zu diesem Zeitpunkt der Beobachtungen zu gering, um sichere Aussagen zum erhöhten Risiko in der Altersgruppe "< 10 Jahre bei Bestrahlung" zuzulassen. Einerseits konnte bis dato kein Anstieg der Brustkrebsmortalität in dieser Gruppe beobachtet werden, andererseits war der Unterschied zu der Alter-bei-Expositionsgruppe 10-14 unerheblich, so dass die Kohorte aller Frauen, die bei Bestrahlung jünger als 15 Jahre waren, für die Analyse zusammengefasst wurden.

Die Dosis-Wirkungsbeziehung wird durch eine lineare Funktion beschrieben. Dosiswerte beziehen sich dabei auf Äquivalentdosen für das Brustgewebe, d.h. Neutronen (für die Atombombenüberlebenden) wurden mit dem Faktor 20, γ - und Röntgenstrahlung mit dem Faktor 1 gewichtet. Daten mit Dosisschätzungen oberhalb von 4 Sv wurden aus der Risikoanalyse ausgeschlossen.

Das BEIR V-Modell für Brustkrebsmortalität lautet schließlich wie folgt:

$$r(a, e, t, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(e, t, D))$$

mit

$$M_{\text{BEIR V}} \quad \Delta rr(e, t, D) = 0.81 \cdot D \cdot f(e) \cdot h(t),$$

wobei

$$f(e) = \exp(1.14 \cdot I_{\text{NoSc}}) \cdot \begin{cases} 4.01 & e < 15 \\ \exp(-0.06 \cdot (e - 15)) & e \geq 15 \end{cases}$$

und

$$h(t) = \left(\frac{t}{30} \right)^{-1.9 - 2.22 \cdot \ln\left(\frac{t}{30}\right)}$$

Die Abhängigkeit, $f(e)$, von Bestrahlungsalter, e , beschreibt zunächst ein Plateau, hat bei $e=15$ eine Sprungstelle und nimmt für Expositionsalter oberhalb von 15 Jahren mit jedem Altersjahr um 5.8% ab. Die Zeitfunktion, $h(t)$, hat einen wellenförmigen Verlauf mit Maximum bei etwa 20 Jahren nach Exposition. Die Funktionen $h(t)$ und $f(e)$ sind in nachfolgender Abb.J1 – jeweils normiert auf die Höhe 1 – dargestellt. Die entsprechenden Schätzungen der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Sv in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und erreichtem Lebensalter, a , sind in Abb.J2 mithilfe eines a-e-Diagramms wiedergegeben. Zusätzlich wurden in Abb.J3 die Schätzungen des zusätzlichen relativen Risikos, Δrr , für Nova-Scotia visualisiert (gegenüber Abb.J2 Erhöhung um den Faktor 3.13).

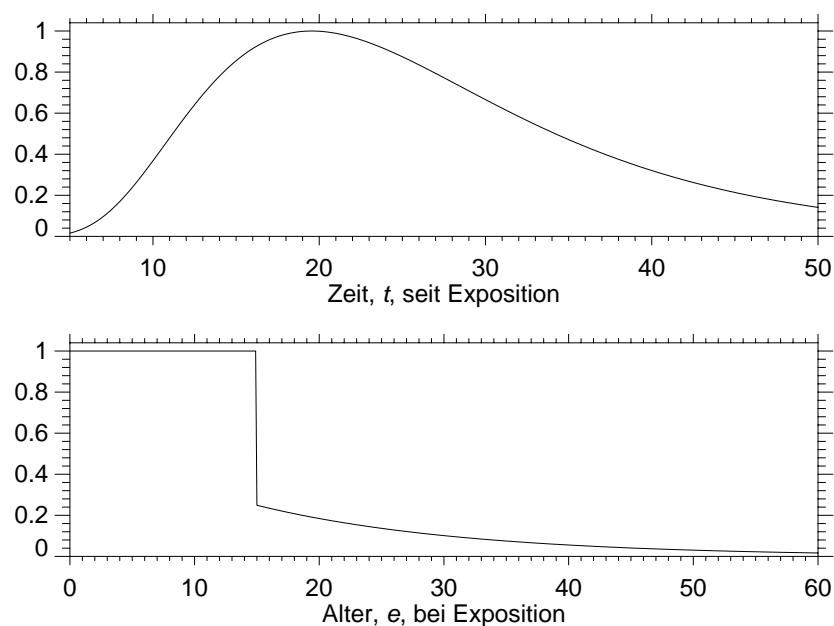


Abb.J1: Die für das BEIR V-Risikomodell für Brustkrebsmortalität verwendeten Abhängigkeiten von Zeit, t , seit Exposition und Alter, e , bei Exposition (gemäß obiger Gleichungen, jeweils normiert auf die Höhe 1).

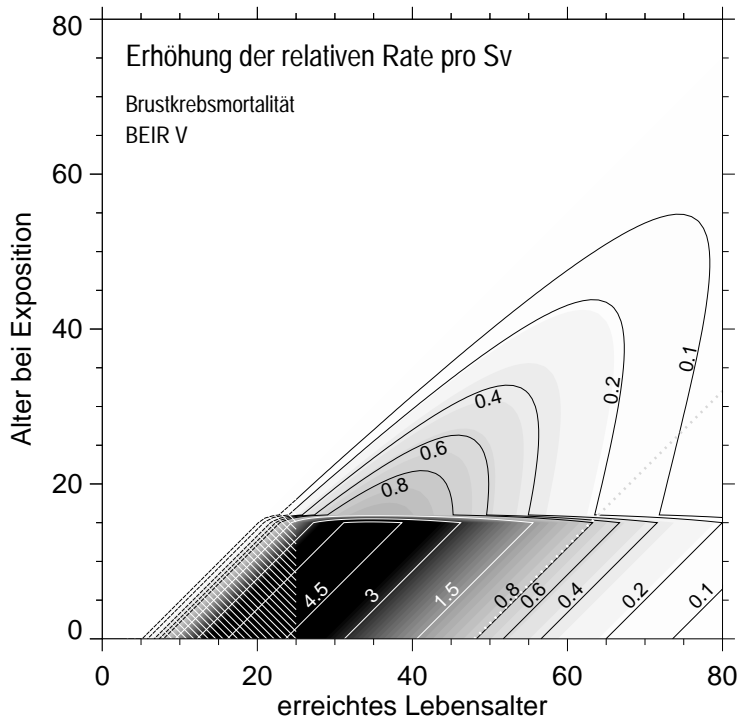


Abb.J2:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, pro Sv gemäß Risikomodell $M_{\text{BEIR V}}$ in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und erreichtem Lebensalter, a , für Brustkrebsmortalität (bei Ausschluss der Nova-Scotia-Kohorte) nach BEIR V [BE90]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die diagonale gepunktete Linie markiert die gemittelte maximale Zeit seit Exposition.

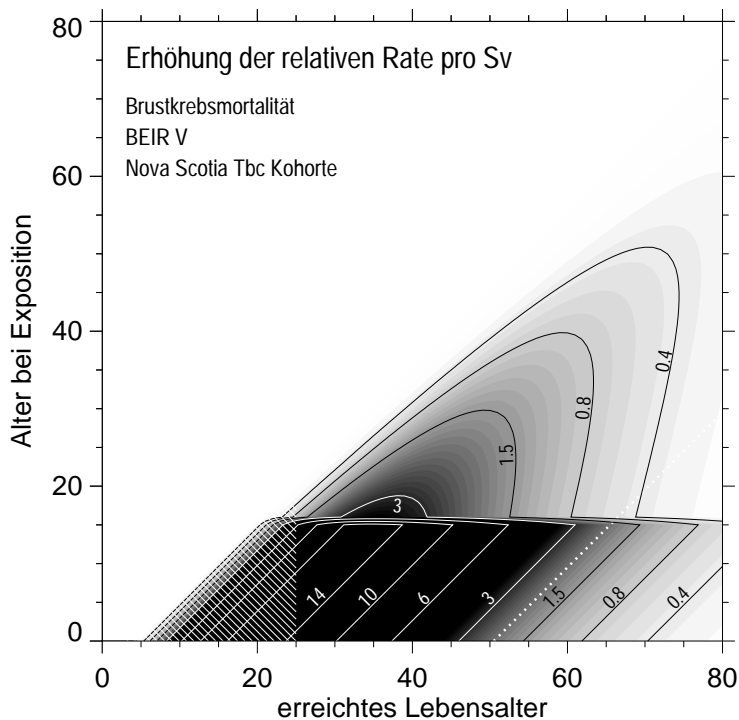


Abb.J3:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, pro Sv gemäß Risikomodell $M_{\text{BEIR V}}$ in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und erreichtem Lebensalter, a , für Brustkrebsmortalität in der kanadischen Subkohorte der Personen, die in der Provinz Nova Scotia behandelt wurden, nach BEIR V [BE90]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die diagonale gepunktete Linie markiert die maximale Zeit seit Exposition.

1.2 Analyse der Brustkrebsmortalität bei Kombination der kanadischen Tbc-Kohorte und der LSS-Kohorte nach Howe und McLaughlin (1996)

In ihrer 1996 erschienenen Veröffentlichung berichten Howe und McLaughlin über die neueste gemeinsamen Analyse der Brustkrebsmortalität in der japanischen und der kanadischen Kohorte [Ho96].

Die kanadische Kohorte schließt nun 31 917 Frauen ein, d.h. im Vergleich zu früheren Analysen ([Mi89], siehe auch Kapitel KANADISCHE TBC-KOHOORTE) 207 Frauen zusätzlich; zugleich

gingen insbesondere sieben weitere *Follow-up*-Jahre in die neuen Berechnungen mit ein (*Follow-up* 1950-1987). Auch wurden neue Dosisabschätzungen für die kanadische Studie verwendet.

Die neue Analyse bezieht sich ebenfalls auf Organ-Äquivalentdosen (Wichtungsfaktor 1 für Röntgen- und γ -Strahlung, Faktor 20 für Neutronen). Bei der kanadischen Studie wurden die akkumulierten Dosen wie akute Expositionen behandelt. Als exponiert galten Frauen mit Dosen von mindestens 10 mSv.

Um einen möglichst umfassenden Überblick über die wesentlichen Größen beider Studien zu erhalten, sind die Informationen der Tabellen I und II aus [Ho96] in Tab.J1 zusammengefasst.

In der kanadischen Kohorte wurden im Zeitraum 1950-1987 insgesamt 688 Todesfälle aufgrund von Brustkrebs beobachtet. Die Annahme einer minimalen Latenzperiode^A von 5 Jahren schließt 7 Fälle aus, so dass 103 Fälle aus Nova Scotia und 578 aus den anderen kanadischen Provinzen in die Risikoanalyse eingingen. In der Gruppe der exponierten Frauen betrug die Anzahl der Fälle 349, dagegen wären nach kanadischen Normalraten 237 Fälle zu erwarten gewesen ($SMR^{31} = 1.47$, $CI_{95\%} = [1.32, 1.64]$). Die entsprechenden Zahlen für das Vergleichskollektiv lauten: 332 beobachtete versus 319 erwartete Fälle ($SMR = 1.04$, $CI_{95\%} = [0.93, 1.16]$).

Tab.J1: Zusammenfassende Darstellung der beiden von Howe und McLaughlin [Ho96] für die Analyse der Brustkrebsmortalität verwendeten Kohorten (Anzahl der Brustkrebstodesfälle bezieht sich auf den Zeitraum mindestens 5 Jahre nach Exposition)

	Kanadische Tbc-Kohorte (<i>Follow-up</i> 1950-1987)			Atombombenüberlebende (<i>Follow-up</i> 1950-1985)		
	Nova Scotia	andere Provinzen	Σ	Hiroshima	Nagasaki	Σ
Anzahl der Studienteilnehmerinnen [Fälle]	2 266 [103]	29 651 [578]	31 917 [681]	30 765 [110]	14 568 [41]	45 333 [151]
Anzahl exponierter Frauen [Fälle] (≥ 10 mSv)	984 [80]	12 094 [269]	13 078 [349]	18 882 [73]	6 685 [21]	25 567 [94]
mittlere Brustdosis (Sv)	2.13	0.79	0.89	0.29	0.20	0.26
maximale Brustdosis (Sv)	18.4	14.4	18.4	4.0	4.0	4.0
mittleres Alter bei Exposition	26	26	26	30	27	29
mittlere Zeit seit Exposition	37	40	39	31	30	31
Maximale Zeit seit Exposition	57	57	57	40	40	40

³¹ *SMR: Standardized Mortality Ratio* = Verhältnis von Anzahl der beobachteten Todesfälle zur erwarteten Anzahl der Todesfälle (hier: Todesfälle infolge einer Brustkrebserkrankung)

1.2.1 Anpassung eines relativen Risikomodells an die Daten: Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

In keiner der Studienkohorten wurden Brustkrebstodesfälle vor dem 25. Lebensjahr registriert, daher wurden von Howe und McLaughlin die entsprechenden Personenjahre^A vor Analyse der Daten ausgeschlossen.

Die Poisson-Regression^A (mithilfe von *AMFIT* [Pr93]) ergab die beste Anpassung eines Risikomodells an die Daten unter Annahme einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung – sowohl bei Analyse des zusammengefassten Datensatzes als auch bei Betrachtung der einzelnen Subkohorten.

Die resultierenden Schätzungen der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Sv unterscheiden sich nach Howe und McLaughlin allerdings beträchtlich für die einzelnen Untergruppen: der entsprechende Wert für die Nova-Scotia-Kohorte beträgt das Neunfache des Wertes für die Gruppe der restlichen kanadischen Provinzen, die Schätzung für Nagasaki ist über viermal so hoch wie die für Hiroshima. Lediglich die Werte der zusätzlichen relativen Raten für Hiroshima und die Gruppe der kanadischen Tbc-Patientinnen unter Ausschluss der Nova-Scotia-Gruppe sind von ähnlicher Größenordnung.

Aufgrund dieser bereits erwähnten Diskrepanzen, die im wesentlichen durch die Nova Scotia-Kohorte verursacht werden, wurde in den nachfolgenden Analysen ein zusätzlicher Parameter zugelassen, um die höheren Risikowerte für Nova Scotia zu berücksichtigen (analog zur BEIR V-Analyse, siehe Abschnitt 1.1).

Zusätzlich zur Einflussgröße Dosis wurden die Effekte der Variablen Alter bei Exposition, e , Zeit seit Bestrahlung, t , und Alter während der Beobachtung, a , geprüft. Heterogenitätstests bezüglich potentieller Unterschiede von Subkohorte zu Subkohorte ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der drei Variablen.

Wie üblich war das Expositionsalter, e , eine starke Risikoeinflussgröße. In der aktuellen Analyse von Howe und McLaughlin hat die Anzahl der Fälle in den unteren Kategorien des Bestrahlungsalters im Vergleich zu früheren Untersuchungen (BEIR V-Analyse) zugenommen; allerdings sind die Zahlen noch immer gering: insgesamt wurden 10 Brustkrebstodesfälle im Intervall "< 10 Jahre" und 30 Fälle im Intervall "10 bis 14 Jahre" bei Bestrahlung registriert. In der nachfolgenden Kategorie "15 bis 19 Jahre" beträgt die Gesamtzahl der Fälle immerhin 134. Für den gesamten Datensatz resultiert ein mit Alter bei Exposition abfallender Trend der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Sv. Bei Einzelbetrachtung der Studien zeigen sich allerdings Inkonsistenzen. In der kanadischen Studie ist die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Sv am höchsten für diejenigen Frauen, die vor ihrem zehnten Lebensjahr bestrahlt wurden (nur 4 Fälle in dieser Alterskategorie, 11 Fälle in der darauf folgenden). In der japanischen Studie ist die Schätzung für Δrr pro Sv für die Gruppe der zwischen ihrem zehnten und 14. Lebensjahr exponierten Frauen (19 Fälle) maximal und etwa doppelt so hoch im Vergleich zur jüngsten Altersgruppe (6 Fälle). Aufgrund der geringen Anzahl bislang beobachteter Brustkrebstodesfälle bei den in jungen Jahren Bestrahlten sind nach Howe und McLaughlin definitive Schlussfolgerungen zu diesem Zeitpunkt des *Follow-up* nicht möglich.

Weitere Diskrepanzen finden sich in der Alter-bei-Expositionsgruppe der über 50-Jährigen. In der Fluoroskopiestudie ist keinerlei Erhöhung des relativen Risikos, an Brustkrebs zu sterben, sichtbar. Dagegen wurde in der japanischen Studie ein leichter Risikoanstieg registriert. Hier werden wohl auch weitere *Follow-up*-Jahre nicht zur Klärung dieses uneinheitlichen Bildes

beitragen können, da in beiden Studien die Frauen der entsprechenden Alterkategorie bereits ein hohes Alter erreicht haben.

Bei der Anpassung eines Modells analog zum BEIR V-Modell (vergleiche Abb.J1) an den Gesamtdatensatz resultierte keine Verbesserung im Vergleich zu einem "klassischen" *Age-at-exposure*-Modell mit einer für zunehmendes Alter bei Bestrahlung abfallenden Exponentialfunktion. Das Zulassen unterschiedlicher Parameter für die bei Exposition jünger bzw. älter als 15-Jährigen deutet für die bei Bestrahlung jüngere Gruppe einen weniger ausgeprägten Abfall des zusätzlichen relativen Risikos an; dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant. Eine getrennte Analyse der beiden Studienkohorten ergab für die kanadische Kohorte ein steileres Abfallen des zusätzlichen relativen Risikos mit zunehmendem Alter bei Exposition; der Unterschied war hier allerdings ebenfalls nicht signifikant.

Die sieben zusätzlichen *Follow-up*-Jahre in der kanadischen Tbc-Studie führten zu keinem veränderten Bild des zeitlichen Verlaufs der zusätzlichen relativen Rate, Δrr pro Sv: bis etwa 40 Jahre nach Exposition ist Δrr weitgehend konstant und fällt danach ab. Da dieser Effekt jedoch nicht signifikant ist, schlagen Howe und McLaughlin den konservativen Ansatz eines konstanten relativen Risikomodells^A vor.

Sowohl in der kanadischen als auch in der japanischen Studie sind die Variablen Alter, e , bei Exposition und Alter, a , bei Beobachtung korreliert. Ausgehend von einem *Age-at-exposure*-Modell wurde daher von Howe und McLaughlin die Variable, a , als zusätzliche Einflussgröße untersucht. In der Fluoroskopiestudie nimmt die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Sv für die Kategorien der älter als 60-Jährigen erheblich geringere Werte an. Die Atombombenüberlebenden haben bis zu ihrem 35. Lebensjahr eine wesentlich höhere zusätzliche relative Rate pro Sv als ältere Frauen, allerdings nimmt die zusätzliche relative Rate pro Sv nach dem 35. Lebensjahr nicht kontinuierlich ab, sondern erreicht ein weiteres Maximum für die Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen. Keiner dieser altersabhängigen Effekte erreicht jedoch das Niveau statistischer Signifikanz. Wird dagegen bei einem *Age-attained*-Modell die Variable Alter bei Exposition, e , hinzugefügt, so ist die Verbesserung der Anpassung signifikant.

Letztendlich wurde daher von Howe und McLaughlin ein "klassisches" *Age-at-exposure*-Modell als beste Anpassung an die Daten beider Studien gewählt. Zugehörige nachfolgende Gleichung bezieht sich dabei auf den Gesamtdatensatz unter Ausschluss der Nova Scotia-Daten:

$$r = r_0 \cdot (1 + 0.523 \cdot D \cdot \exp(-0.105 \cdot (e - 15))).$$

Die diesem Modell entsprechenden Risikowerte sind in nachfolgendem a-e-Diagramm dargestellt.

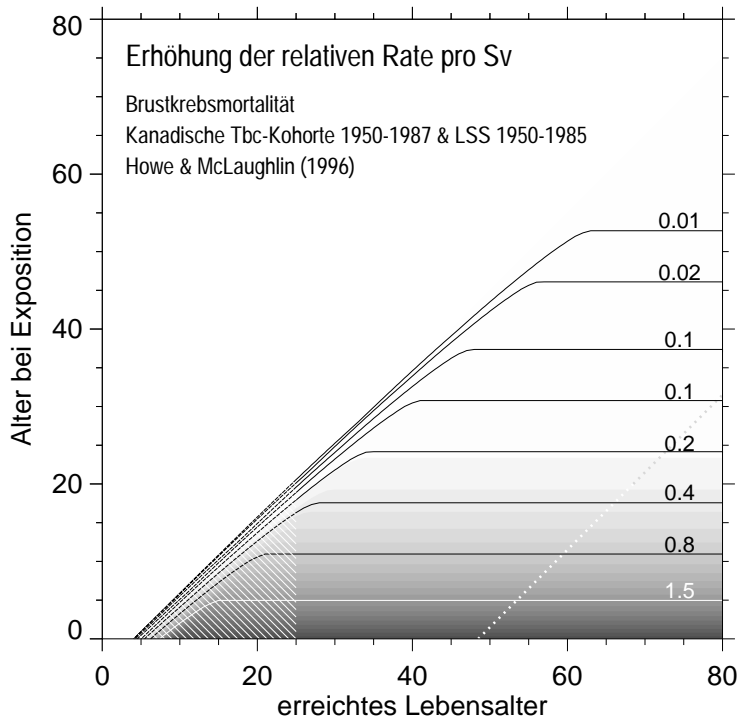


Abb.J4:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r/r_0$, pro Sv gemäß obiger Gleichung in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und erreichtem Lebensalter, a , für Brustkrebsmortalität nach [Ho96] (unter Ausschluss der Daten aus Nova Scotia). Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die diagonale gepunktete Linie markiert die gemittelte maximale Zeit seit Exposition.

1.2.2 Anpassung eines absoluten Risikomodells an die Daten: Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Bei Annahme eines absoluten Risikomodells^A wurden für die Variablen Dosis und Alter bei Bestrahlung im Wesentlichen die gleichen Effekte beobachtet wie bei der Anpassung eines relativen Modells. Im Unterschied war jedoch der Einfluss der Zeit seit Exposition, t , hochsignifikant; das beste Ergebnis lieferte eine mit der Zeit zunehmende Potenzfunktion, so dass die zugehörige Gleichung für das absolute Risikomodell nach Howe und McLaughlin lautet:

$$r = r_0 + \Delta r \quad \text{mit} \quad \Delta r(D, e, t) = 1.02 \cdot D \cdot \exp(-0.0349 \cdot (e - 15)) \cdot \left(\frac{t}{20}\right)^{1.17}.$$

Dabei wurden die Daten der Nova Scotia-Gruppe wieder ausgenommen.

Beide Risikomodelle – das absolute wie das relative – liefern eine vergleichbar gute Anpassung an die Daten.

2. Risikoanalyse der Brustkrebsinzidenz

2.1 BEIR V-Analyse der Brustkrebsinzidenz bei Kombination der Postpartum-Mastitis-Kohorte, des Massachusetts Tbc-Kollektivs und der LSS-Kohorte

Ebenso wie für Brustkrebsmortalität hat das BEIR V-Komitee auch für Brustkrebsinzidenz eine gemeinsame Analyse der wichtigsten Kohorten zum Mammakarzinomrisiko durchgeführt [BE90]. Dabei wurden die Daten der New Yorker Postpartum-Mastitis-Studie (*Follow-up* 1940-1980, siehe KAPITEL 3.D), der Massachusetts-Tbc-Studie (1930-1980, vergleiche auch KAPITEL 3.B) und die Daten der LSS (1950-1980, siehe auch KAPITEL 3.A) verwendet.

Nach Zusammenfassung aller Daten beläuft sich die Gesamtzahl der Personenjahre auf über eine Million und die Anzahl der beobachteten Brustkrebsfälle auf 550.

Da für die Postpartum-Mastitis-Kohorte die Analyse ursprünglich nicht unter Verwendung von Personenjahren^A sondern von "Brustjahren" durchgeführt wurde, wurden für die BEIR V-Analyse der zusammengefassten Daten die Werte mittels Division durch 2 in Personenjahre konvertiert.

Sowohl in der Massachusetts-Tbc-Kohorte als auch in der Gruppe der Atombombenüberlebenden wurden Frauen mit Organdosen größer als 4 Gy ausgeschlossen, beim Postpartum-Mastitis-Kollektiv wurden nur Frauen mit Dosen kleiner als 6.5 Gy betrachtet.

Unter Annahme einer minimalen Latenzperiode^A von 5 Jahren wurden vom BEIR V-Komitee relative wie absolute Risikomodelle^A an die Daten angepasst. Für die Inzidenzdaten lieferte ein relatives Risikomodelle im Vergleich zum absoluten Modell das bessere Ergebnis. Die amerikanischen Kohorten unterschieden sich nicht wesentlich bezüglich der Schätzungen des zusätzlichen relativen Risikos pro Sv. Die zusätzliche relative Rate pro Sv bei der japanischen Kohorte war jedoch etwa 50% höher als der entsprechende Wert bei den beiden amerikanischen Studiengruppen; dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Dagegen waren die Diskrepanzen bei den absoluten zusätzlichen Raten pro Dosisseinheit erheblich: diese waren für die amerikanischen Studienkollektive im Mittel doppelt so hoch wie für die japanische LSS-Kohorte.

2.1.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Wie bei der gemeinsamen Untersuchung der Kollektive zur Brustkrebsmortalität, entschied sich das BEIR V-Komitee auch bei ihrer Risikoanalyse der Brustkrebsinzidenz für eine lineare Dosisabhängigkeit. Zwar deutete die Untersuchung auf einen negativen quadratischen Dosis-term hin (also einen konkaven Verlauf der Dosisfunktion), jedoch war dieser Trend nicht signifikant.

Nach BEIR V lieferten die Schätzungen des relativen Brustkrebsrisikos für die Gruppe der 15- bis 19-Jährigen bei Exposition ein uneinheitliches Bild: in der Postpartum-Mastitis-Gruppe ist der entsprechende Wert erheblich geringer als in den beiden anderen Kohorten. Abgesehen davon, sind die relativen Risiken in den Intervallen der Expositionsalter "0 bis 9 Jahre", "10 bis 14 Jahre" und "15 bis 19 Jahre" bei allen Subkohorten annähernd homogen. Für die Gruppe der bei Bestrahlung 20- bis 39-Jährigen ist die Schätzung der zusätzlichen relativen Rate signifikant niedriger als für die Gruppe der in jüngeren Alter exponierten Frauen. Für Frauen schließlich, die bei Bestrahlung mindestens 40 Jahre alt waren, nimmt die zusätzliche relative Rate einen etwa halb so hohen Wert an, wie für die Gruppe der 20 bis 39-Jährigen. Dabei ist diese Schätzung aber weder signifikant unterschiedlich zu dem Wert der vorhergehenden Alterskategorie noch zum Wert Null. Auch die Schätzung für die niedrigste Klasse von Bestrahlungsaltern (0 bis 9 Jahre) lässt sich wegen der (zu diesem Zeitpunkt des *Follow-up*) geringen Anzahl von Fällen nicht eindeutig interpretieren: das relative Risiko ist hier einerseits vergleichbar mit dem entsprechenden Wert der 10- bis 19-Jährigen (nach Abschluss der Daten der Postpartum-Mastitis-Studie), andererseits unterscheidet er sich nicht signifikant von Null.

Eine von Alter bei Exposition abhängige Stufenfunktion – mit Unstetigkeiten bei den Bestrahlungsaltern 20 und 40 – lieferte in der BEIR V-Analyse eine bessere Anpassung an die Inzidenzdaten als eine kontinuierliche Funktion.

Um die Variation des relativen Risikos mit Zeit seit Exposition, t , zu modellieren, wurde vom BEIR V-Komitee eine Funktion folgender Form verwendet:

$$h(t) = \left(\frac{t}{30}\right)^{-\mu_1} \cdot \left(\frac{t}{15}\right)^{\mu_2 \cdot I_{t < 15}},$$

d.h. eine Funktion, die nach Erreichen ihres "spitzen Maximums" bei $t = 15$ relativ flach wieder abfällt (vergleiche Abb.J5). Diese Funktion verbesserte – im Vergleich zu einem zeitlich konstanten Risikomodell – die Anpassung an die Daten signifikant. Eine Funktion analog zu der zeitlichen Abhängigkeit im Modell zur Brustkrebsmortalität ($M_{\text{BEIR V}}$) hatte dagegen nur einen geringfügigen Effekt.

Das BEIR V-Modell für Brustkrebsinzidenz lautet schließlich:

$$r(a, e, t, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(e, t, D))$$

mit

$$I_{\text{BEIR V}} \quad \Delta rr(e, t, D) = 0.48 \cdot D \cdot f(e) \cdot h(t),$$

wobei

$$f(e) = \begin{cases} 4.44 & e < 20 \\ 1 & 20 \leq e < 40 \\ 0.41 & e \geq 40 \end{cases}$$

und

$$h(t) = \left(\frac{t}{30}\right)^{-1.28} \cdot \left(\frac{t}{15}\right)^{6.67 \cdot I_{t < 15}}.$$

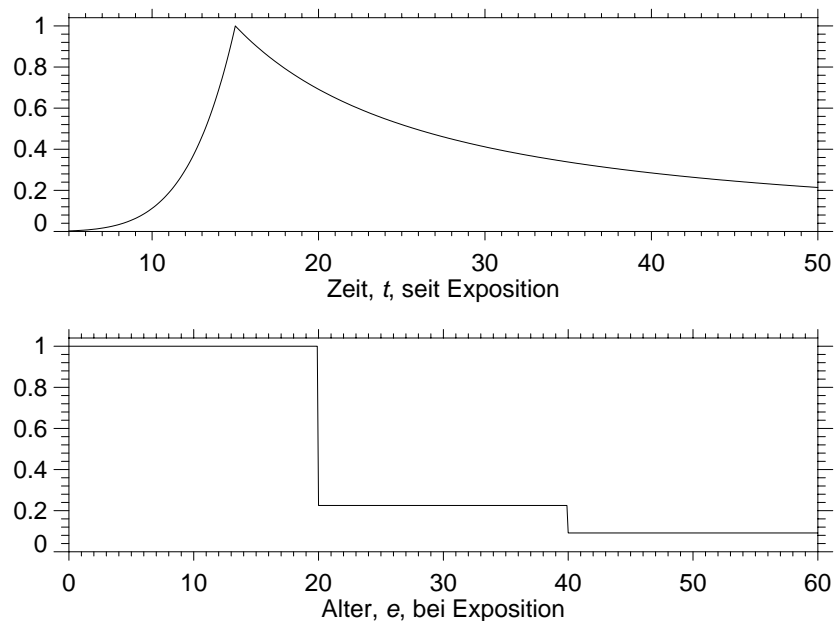


Abb.J5: Die für das BEIR V-Modell verwendeten Abhängigkeiten von Zeit, t , seit Exposition und Alter, e , bei Exposition für Brustkrebsinzidenz (gemäß obiger Gleichungen).

In Abb.J5 sind zunächst die oben beschriebenen Abhängigkeiten von Alter bei Exposition, e , und Zeit seit Bestrahlung, t , (jeweils normiert auf die Höhe 1) dargestellt. Abbildung J6 zeigt schließlich die zugehörigen Werte der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Sv mittels eines a - e -Diagramms.

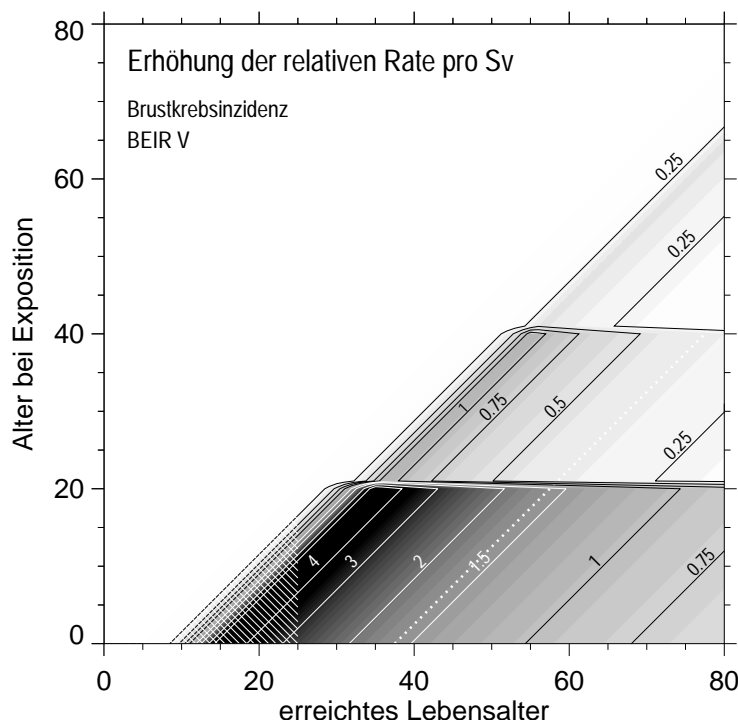


Abb.J6:

Erhöhung der relativen Rate, $\Delta rr = \Delta r / r_0$, pro Sv gemäß Risikomodell $I_{\text{BEIR V}}$ in Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e , und erreichtem Lebensalter, a , für Brustkrebsinzidenz nach BEIR V [BE90]. Die Linien entsprechen den angegebenen konstanten Werten von Δrr . Die diagonale gepunktete Linie markiert die gemittelte maximale Zeit seit Exposition.

2.2 Analyse der Brustkrebsinzidenz bei Kombination des Massachusetts Tbc-Kollektivs und der LSS-Kohorte nach Little und Boice (1999)

In einer im Jahre 1999 erschienenen Publikation von Little und Boice [Li99] zur Brustkrebsinzidenz in der Massachusetts-Tbc-Kohorte und in der Kohorte der Atombombenüberlebenden werden vergleichende Analysen der beiden Studienkohorten vorgenommen, relative sowie absolute Risikomodelle geprüft und eine gemeinsame Risikoanalyse des zusammengefassten Datensatzes beider Studienkohorten durchgeführt.

In die Untersuchung gehen die Daten von rund 48 000 Atombombenüberlebenden (529 Mammakarzinome) und etwa 4800 ehemaligen Tbc-Patientinnen aus Massachusetts (229 Fälle) ein. Die *Follow-up*-Zeiträume entsprechen denen der aktuellsten Veröffentlichungen zu den einzelnen Kohorten [Bo91, Th94] (vergleiche Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE, Abschnitt 3.1.1 und Kapitel MASSACHUSETTS-TBC-KOHORTE). Little und Boice verwenden die Wichtungsfaktoren 1 für γ - und Röntgenstrahlung und 20 für Neutronen, die Dosisangaben beziehen sich somit auf Äquivalentdosen (Brustgewebe).

2.2.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Little und Boice fanden keinerlei Hinweis auf Abweichungen von Linearität in der Dosis-Effekt-Beziehung.

Die Autoren verwenden zwei Ansätze für ihre Risikoanalyse, ein relatives und ein absolutes Risikomodell^A. Bei dem relativen Risikomodell handelt es sich um ein *Age-attained*-Modell der Form

$$I_{REL} \quad r(a, t, D) = r_0(a, t) \cdot (1 + \Delta rr(D, a)) \quad \text{mit} \quad \Delta rr(D, a) = [\alpha / \kappa] \cdot D \cdot \exp(\mu \cdot (a - 50))$$

Das absolute Risikomodell lautet

$$I_{ABS} \quad r(a, t, D) = r_0(a, t) + \Delta r(D, t) \quad \text{mit} \quad \Delta r(D, t) = [\gamma / \kappa] \cdot D \cdot \exp(\delta \cdot (t - 25))$$

Da sich die Normalraten, r_0 , der beiden Studienkohorten erheblich voneinander unterscheiden, gehen diese getrennt in die Risikomodellierung ein; dabei weichen auch die analytischen Formulierungen für r_0 geringfügig voneinander ab.

Nach Little und Boice ist in der japanischen Studienkohorte Alter, a , während der Beobachtung ein starker Einflussfaktor für die zusätzliche relative Rate, Δrr , pro Sv, d.h. Δrr pro Sv nimmt signifikant mit zunehmendem Alter, a , ab. Ebenso wird die zusätzliche relative Rate pro Sv mit zunehmendem Alter, e , bei Exposition signifikant geringer, allerdings ist dieser Effekt nicht mehr signifikant, wenn die Variable, e , zusätzlich zur Variablen, a , betrachtet wird. In der Massachusetts-Tbc-Kohorte trugen dagegen weder Alter bei Exposition, e , noch Alter unter Beobachtung, a , noch Zeit seit Bestrahlung, t , signifikant zur Verbesserung der Anpassung des relativen Risikomodells bei. Jedoch wurde von Little und Boice für die Tbc-Kohorte der gleiche Ansatz gewählt, um einen direkten Vergleich mit den Risikoschätzungen der LSS-Kohorte zu ermöglichen. Die aus der Risikoanalyse nach Modell I_{REL} resultierenden Parameterschätzungen μ für die Altersabhängigkeit unterscheiden sich für die beiden Datensätze nicht signifikant.

Das zusätzliche absolute Rate, Δr , pro Sv im absoluten Risikomodell (I_{ABS}) nimmt nach Little und Boice für beide Studienkohorten signifikant mit Zeit, t , seit Exposition zu, für die Massachusetts-Tbc-Kohorte stärker als für die LSS-Kohorte. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

2.2.2 Heterogenitätsanalyse: Vergleich der Risikoschätzungen für beide Studienkohorten nach dem relativen und nach dem absoluten Risikomodell

Der Parameter κ – sowohl beim relativen (I_{REL}) als auch beim absoluten Risikoansatz (I_{ABS}) – wurde von Little und Boice zur Identifizierung eines Kohorteneffekts eingeführt: bei separater Analyse der einzelnen Kohorten wurde $\kappa=1$ gesetzt, bei gemeinsamer Analyse beider Studienkollektive entweder κ ebenfalls auf den Wert 1 festgesetzt oder κ als freier Parameter zugelassen. Bei signifikanter Verbesserung der Anpassung des relativen oder absoluten Risikomodells an die zusammengefassten Daten beider Kohorten durch Hinzunahme des Parameters, κ , weist dies auf einen signifikanten Unterschied der kohortenspezifischen Risikowerte hin. Der Koeffizient κ bestimmt dann das Verhältnis der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Sv bzw. der zusätzlichen absoluten Rate, Δr , pro Sv in der Kohorte der Atombombenüberlebenden zu Δrr pro Sv bzw. Δr pro Sv im Tbc-Kollektiv.

Mit dem relativen Risikoansatz (I_{REL}) ergab sich nach Little und Boice ein signifikanter Unterschied der zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Sv der japanischen Kohorte zur zusätzlichen relativen Rate, Δrr , pro Sv der US-amerikanischen Kohorte. Das Verhältnis, κ , der beiden Risikoschätzungen für Δrr pro Sv zueinander lautet 2.11 ($CI_{95\%}=[1.05, 4.95]$). Die relative zusätzliche Rate pro Sv für die Massachusetts-Tbc-Kohorte beträgt also etwa die Hälfte derjenigen für die japanische LSS-Kohorte.

Dagegen wurde kein signifikanter Unterschied der zusätzlichen absoluten Raten pro Sv beobachtet; hier lautet die Schätzung für κ 0.73 ($CI_{95\%}=[0.41, 1.44]$). Die absolute zusätzliche Rate

pro Sv für die Massachusetts-Tbc-Kohorte beträgt also etwa das 1.4-fache derjenigen für die LSS-Kohorte.

Die Risikoanalyse der Subkohorten der bei Exposition unter 20-Jährigen führte zu noch ausgeprägteren Unterschieden der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Sv der beiden Studienkohorten zueinander.

Abbildung J7 zeigt die zusätzlichen relativen Raten pro Sv nach Little und Boice für die beiden Kohorten gemäß Gleichung I_{rel} nach separater Risikomodellierung der beiden Datensätze ($\kappa=1$), nach Risikomodellierung der zusammengefassten Daten ($\kappa=1$) und nach Risikomodellierung der beiden Datensätze mit freiem Parameter κ bei gemeinsamer Altersabhängigkeit (d.h. μ für beide Kohorten gleich).

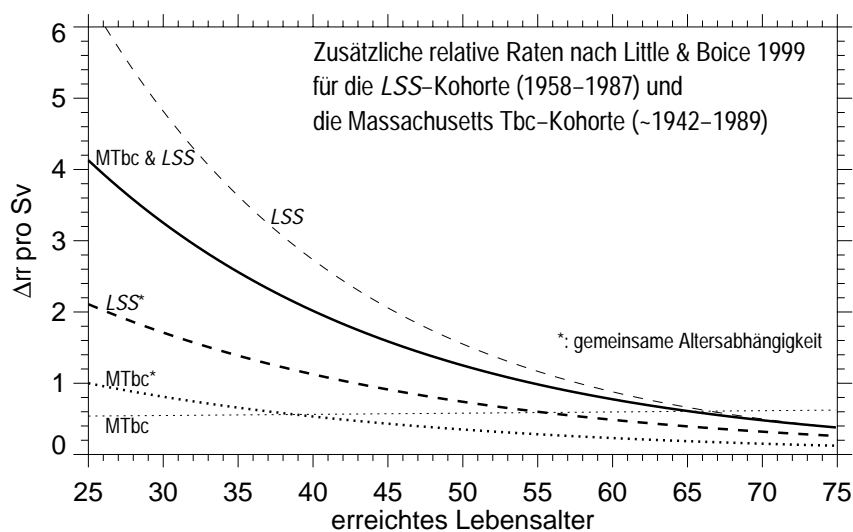


Abb.J7: Zusätzliche relative Raten gemäß Gleichung I_{rel} nach [Li99]. LSS: Schätzung für die LSS-Kohorte der Atombombenüberlebenden; MTbc: Schätzung für die Massachusetts Tbc-Kohorte; MTbc & LSS: Schätzung nach Anpassung eines gemeinsamen *Age-attained*-Modells an die zusammengefassten Daten; LSS* und MTbc*: Schätzungen nach Annahme eines *Age-attained*-Modells mit gemeinsamer Altersabhängigkeit (Parameter κ frei).

2.3 Meta-Analyse von Preston et al. (2002)

Preston et al. [Pr02] beziehen in ihrer Meta-Analyse die Daten von acht Studien ein, in denen die Brustkrebsinzidenz nach Strahlenexposition untersucht wurde. Es handelt sich hierbei um

- ♦ die *Life Span Study* der Atombombenüberlebenden (LSS) [Follow-up 1958–1993],
- ♦ die Massachusetts *TB original* (TBO) Studie [Follow-up 1926–1985],
- ♦ die Massachusetts *TB extension* (TBX) Studie [Follow-up 1970–1985],
- ♦ die New York *Acute Postpartum Mastitis* (APM) Studie [Follow-up 1930–1981],
- ♦ die schwedische *Benign Breast Disease* (BBD) Studie [Follow-up 1958–1987],
- ♦ die Rochester *Thymus* (THY) Studie [Follow-up 1926–1987],

- ♦ die Göteborg *Hemangioma (HAEMG)* Studie [*Follow-up* 1958–1993] und
- ♦ die Stockholm *Hemangioma (HAEMS)* Studie [*Follow-up* 1958–1993]

(vergl. Kapitel 3.A, 3.B und 3.D bis 3.G der vorliegenden Arbeit). Die Massachusetts-Tbc-Kohorte wird von Preston et al. nicht wie sonst üblich als *eine* Studienkohorte betrachtet, da sie aus zwei Kollektiven besteht, die sich bezüglich *Follow-up*-Prozedere und bezüglich der Eruiierung der Brustkrebsfälle unterscheiden (siehe Kapitel MASSACHUSETTS-TBC-KOHORTE).

In die Meta-Analyse gehen die Daten von insgesamt rund 77 500 Frauen (1500 Brustkrebsfälle) ein, die Anzahl der Personenjahre beläuft sich auf etwa 1.8 Millionen. Der *Follow-up*-Zeitraum der Atombombenüberlebenden wurde gegenüber der *Follow-up*-Periode des aktuellsten Inzidenzberichtes [Th94] um sechs Jahre erweitert (insgesamt 707 Brustkrebsfälle bei 47 726 Atombombenüberlebenden). Bei den anderen Studien entsprechen die *Follow-up*-Zeiten denen der jeweils neuesten Publikationen.

Preston et al. führten zunächst für jede der Studienkohorten eine separate Risikomodellierung durch, bevor sie die Daten aller oder ausgewählter Kollektive zusammenfassten und einer gemeinsamen Risikoanalyse zuführten.

2.3.1 Einfluss der Variablen Dosis, Alter und Zeit

Preston et al. nahmen für ihre Meta-Analyse eine minimale Latenzperiode^{•A} von 10 Jahren an (Ausschluss von 23 Mammakarzinomen). Zudem wurden nur Personenjahre berücksichtigt, die einem Lebensalter von mindestens 20 Jahren entsprechen (in keiner der acht Studienkohorten traten Brustkrebsfälle vor dem 21. Lebensjahr auf). Bei den Atombombenüberlebenden wurden Dosen oberhalb von 4 Gy *shielded kerma* auf 4 Gy gesetzt ("*truncated dose*"), für die anderen Studienkohorten gingen nur Dosisdaten unterhalb von 10 Gy ein (Ausschluss von 76 Brustkrebsfällen). Als "exponiert" gelten Personen mit einer Organdosis von mindestens 20 mGy.

Preston et al. gingen zunächst sehr allgemein von linear-quadratischen Dosisfunktionen mit Exponentialterm aus: $(\alpha_1 \cdot D + \alpha_2 \cdot D^2) \cdot \exp(\alpha_3 \cdot D)$. Nach Preston et al. weicht jedoch die Dosis-Effekt-Beziehung für keine der Studienkohorten signifikant von Linearität ab. Dies gilt insbesondere für den unteren und mittleren Dosisbereich, im hohen Dosisbereich flacht die Dosis-Wirkungs-Kurve zumeist ab (marginal statistisch signifikanter Effekt für den zusammengefassten Datensatz).

Für ihre Risikoanalyse verwenden Preston et al. zwei relative sowie ein absolutes Risikomodell^{•A}, in die neben einer linearen Dosisfunktion Abhängigkeiten von Alter bei Exposition (e) und erreichtem Lebensalter (a) aufgenommen wurden. Die relativen Risikomodelle lauten:

$$r(a, t, D, e) = \theta_c \cdot r_{0,c}(a, t) \cdot (1 + \Delta rr(D, a, e))$$

mit $I_{REL;e} \quad \Delta rr(D, e) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (e - 25))$

oder $I_{REL;a} \quad \Delta rr(D, a) = \alpha \cdot D \cdot (a/50)^\delta$,

d.h. es wurde entweder ein "klassisches" *Age-at exposure*-Modell betrachtet oder ein *Age-attained*-Modell mit einer von Alter abhängigen Potenzfunktion.

In das absolute Risikomodell gingen zur Beschreibung der zusätzlichen Rate sowohl das Alter bei Exposition, e , als auch das erreichte Lebensalter, a , ein:

$$I_{\text{ABS};a,e} \quad r(a,t,D,e) = \theta_c \cdot r_{0,c}(a,t) + \Delta r(D,a,e)$$

$$\text{mit} \quad \Delta r(D,a,e) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (e-25)) \cdot (a/50)^{\delta_1} \quad \text{für } a < 50$$

$$\text{und} \quad \Delta r(D,a,e) = \alpha \cdot D \cdot \exp(\beta \cdot (e-25)) \cdot (a/50)^{\delta_2} \quad \text{für } a \geq 50.$$

Zur Beschreibung der Normalraten ($r_{0,c}$) wurden für die westlichen Studienkohorten populationsbezogene Krebsregisterdaten aus den USA bzw. aus Schweden verwendet, lediglich für die *LSS*-Kohorte der Atombombenüberlebenden wurde die interne Kontrollgruppe zur Modellierung geeigneter alters- und kalenderjahrabhängiger Brustkrebsnormalraten herangezogen. Kohortenspezifischen Unterschieden zur "Normalbevölkerung" wurde mit dem Parameter θ_c Rechnung getragen (lediglich für die *APM*- und die *TBX*-Kohorte war θ_c signifikant verschieden von 1).

Alter bei Exposition, e , und erreichtes Lebensalter, a , waren starke Einflussgrößen. Unter Annahme eines relativen Risikomodells lieferten *Age-at-exposure*-Modelle im Allgemeinen die bessere Anpassung an die Daten. Die Hinzunahme des Parameters Zeit, $t=a-e$, seit Bestrahlung lieferte keine signifikante Verbesserung der Anpassung.

2.3.2 Heterogenitätsanalyse

Die zusätzlichen relativen Raten, Δrr , für die einzelnen Studienkohorten unterscheiden sich voneinander erheblich, sowohl unter Annahme eines *Age-at-exposure*- als auch eines *Age-attained*-Modells. Ein gemeinsames relatives Risikomodell ("*simple pooled model*") für den zusammengefassten Datensatz liefert eine unzureichende Güte der Anpassung. Auch die zusätzlichen absoluten Raten, Δr , weichen für die einzelnen Kohorten stark voneinander ab. Ein gemeinsames absolutes Risikomodell für alle Studien zusammengenommen lieferte ebenfalls keine ausreichende Anpassung an die Daten.

Preston et al. kommen zu dem Schluss, dass kein einfaches Risikomodell existiert, das die Daten aller Studienkohorten hinreichend anpasst. In ihrem endgültigen relativen Risikomodell haben die zusätzlichen relativen Raten, Δrr , für die *LSS*-, die *TBO*-, die *TBX*- und die *THY*-Studie eine gemeinsame Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter, a . Für die *BBD*-Studie besitzt Δrr dagegen eine ausgeprägte Abhängigkeit von Alter bei Exposition, e . Für die *APM*-, *HAEMG* und *HAEMS*-Studien variiert Δrr nicht mit dem Alter (weder mit a noch mit e). Lediglich die Daten für die Hämangioma-Studien (*HAEMS* und *HAEMG*) konnten zusammengefasst werden (gemeinsame lineare Dosisabhängigkeit), ebenso die Daten für die Tbc-Kohorten (*TBO* und *TBX*) und die *THY*-Studie (gemeinsames α und gemeinsames δ , siehe Gl.(I_{REL;a})). In Abb.J8 ist dieses endgültige relative Risikomodell graphisch veranschaulicht.

Im endgültigen absoluten Risikomodell konnten die Daten der *LSS*, der Tbc-Kohorten (*TBO* und *TBX*) und der *THY*-Studie zusammengefasst werden (gemeinsames α , gemeinsames β und gemeinsames δ_1 und δ_2 , siehe Gl.(I_{ABS;a,e})). Für *alle* betrachteten Studien ist die Altersabhängigkeit die gleiche (gemeinsames δ_1 und δ_2). Für die *BBD*- und die *APM*-Studie ergaben sich jeweils signifikant unterschiedliche Parameterschätzungen, β , für die Abhängigkeit von Alter bei Exposition, wobei β für die *APM*-Studie positiv ist (d.h. mit Alter bei Exposition *zunehmendes* absolutes Risiko), allerdings nicht-signifikant. Für die Gruppe der *LSS*-, *TBO*-, *TBX*-, *THY*-Studien, die *BBD*-Studie, die *APM*-Studie und die Hämangioma-Studien (*HAEMS* und *HAEMG* zusammengefasst) weichen die zusätzlichen absoluten Raten pro Dosisseinheit jeweils signifikant voneinander ab. Das endgültige absolute Risikomodell ist in Abb.J9 dargestellt.

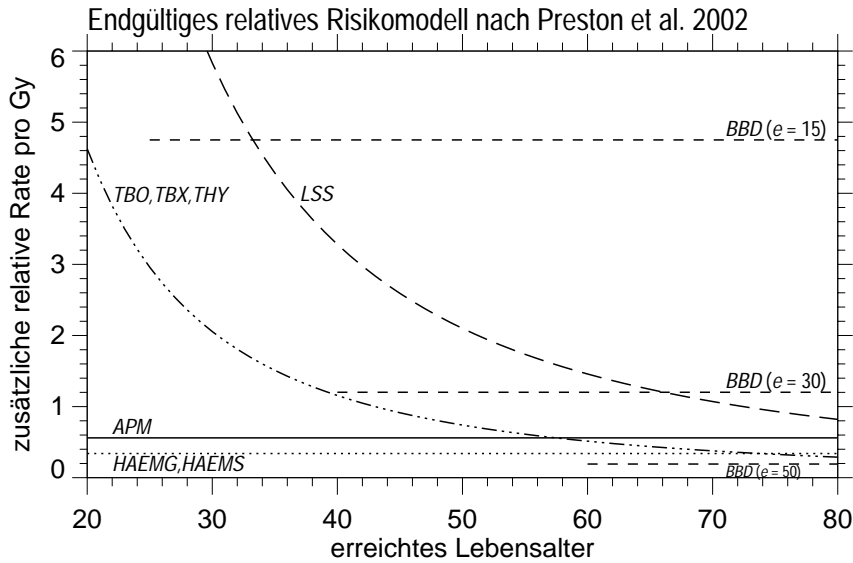


Abb.J8: Zusätzliche relative Raten pro Gy gemäß Gleichungen $I_{rel;a}$ und $I_{rel;e}$ (BBD) nach [Pr02].

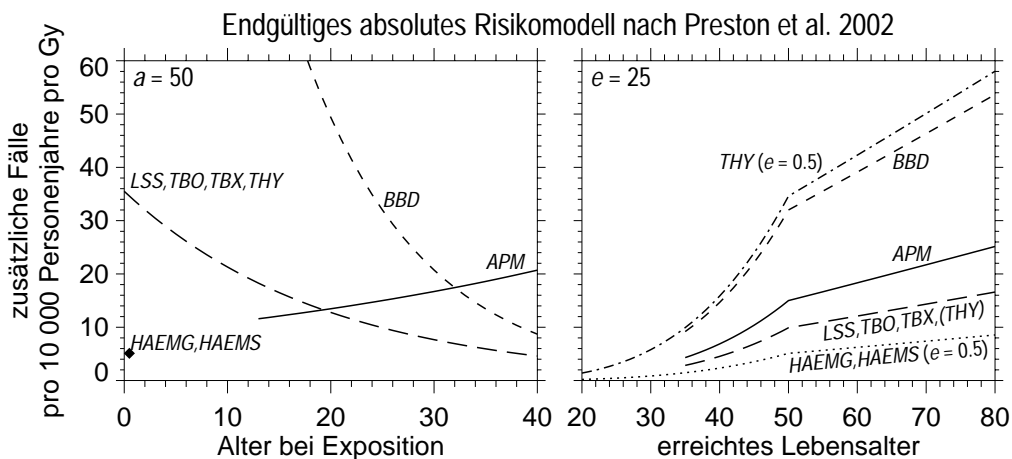


Abb.J9: Zusätzliche absolute Raten, Δr , gemäß Gleichung $I_{abs;e;a}$ nach [Pr02]. *Linke Abbildung:* Δr für 50-jährige Frauen in Abhängigkeit von Alter bei Exposition. *Rechte Abbildung:* Δr in Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter für Frauen, die im Alter von 25 Jahren strahlenexponiert wurden, außer für die Hämangioma-Studien (untere Linie \cdots) und die THY-Studie (obere Linie \cdots), da es sich hier um im Kleinkindalter exponierte Frauen handelt ($e = \frac{1}{2}$ Jahr).

Die von Preston et al. in ihrer Meta-Analyse betrachteten Studienkollektive unterscheiden sich bezüglich der Beobachtungszeiten, bezüglich Alter bei Exposition und bezüglich ihrer Normalraten für Brustkrebs. Mit Ausnahme der LSS der Atombombenüberlebenden wurden alle Frauen aus medizinisch-diagnostischen oder medizinisch-therapeutischen Gründen strahlenexponiert. Entsprechend unterscheiden sich die Kollektive auch bezüglich Strahlenart und Strahlungsmodalität:

LSS: γ -Strahlen und Neutronen; einmalige Ganzkörperbestrahlung mit hoher Dosisleistung;

TBO, TBX: Röntgen-Strahlen (70–85 kVp); wiederholte Teilkörperexposition (im Mittel 101 bzw. 78 Thorax-Durchleuchtungen) mit niedrigen Dosen und mittlerer Dosisleistung;

APM: Röntgen-Strahlen (175–250 kVp); wiederholte Teilkörperbestrahlung (im Mittel 3.4 Bestrahlungen der Brust) mit hohen Dosen und hoher Dosisleistung;

BBD: Röntgen-Strahlen (170–175 kVp); wiederholte Teilkörper-Bestrahlung (1–10 Bestrahlungen der Brust) mit hohen Dosen und hoher Dosisleistung;

THY: Röntgen-Strahlen (80–250 kVp); wiederholte Teilkörper-Bestrahlung (im Mittel 1.6 Bestrahlungen der Thymsdrüse) mit hohen Dosen und hoher Dosisleistung;

HAEMS, HAEMG: hauptsächlich externe γ -Strahlen durch Ra-226; protrahierte Bestrahlung (über etwa 2 Stunden pro Behandlung) mit niedriger Dosisleistung.

Ein Vergleich dieser acht von Preston et al. betrachteten Studienkollektive bzw. eine gemeinsame Risikoanalyse ist daher schwierig und von zahlreichen komplexen Faktoren beeinflusst. Preston et al. schließen jedoch aus ihrer Analyse, dass das zusätzliche Risiko nach fraktionierter und nach akuter Bestrahlung mit hoher Dosisleistung ähnlich ist, allerdings scheint der strahlenbedingte Effekt nach protrahierter Bestrahlung mit niedriger Dosisleistung geringer zu sein (vergleiche Abbildungen J8 und J9). Preston et al. zufolge haben Frauen mit vorangegangener gutartiger Brusterkrankung möglicherweise ein höheres strahlenbedingtes Brustkrebs-Risiko. Preston et al. ziehen aus ihrer Meta-Analyse keinen eindeutigen Schluss bezüglich der Frage nach der Risikoübertragung zwischen Populationen mit stark voneinander abweichenden Brustkrebsnormalraten, sie halten jedoch die Anwendung eines absoluten Risikomodells, also den additiven Ansatz, für besser geeignet als die Anwendung eines relativen Risikomodells. Auf die Transfer-Problematik wird nachfolgend ausführlicher eingegangen.

3. Das Problem des Risikotransfers zwischen unterschiedlichen Populationen

Bereits in Abschnitt 4.1 des Kapitels ATOMBOMBENÜBERLEBENDE wurde das Problem der Risikoübertragung zwischen Bevölkerungen mit unterschiedlichen Normalraten erläutert und diskutiert. Die Problematik besitzt zwei Aspekte.

Einerseits stellt sich bei einem *Vergleich* von Strahlenrisikoschätzungen, die aus den Daten unterschiedlicher Populationen mit möglicherweise stark voneinander abweichenden Normalraten hergeleitet wurden, die Frage, welches Risikomaß verwendet werden soll – die Schätzungen der zusätzlichen *relativen* oder die Schätzungen der zusätzlichen *absoluten* Rate. (Beispiel: Wird bei den Tbc-Kohorten das Strahlenrisiko von einem Fraktionierungseffekt beeinflusst? D.h. inwieweit unterscheiden sich die Risikoschätzungen für die Tbc-Kohorten von denen für die Atombombenüberlebenden, die akut bestrahlt wurden? Siehe Kapitel MASSACHUSETTS-TBC-STUDIE, Abschnitt 3).

Andererseits besteht bei der Abschätzung von Strahlenrisiken in einer (beispielsweise deutschen) Bevölkerung, die sich in ihren Normalraten stark von der bestrahlten Studienpopulation (beispielsweise der japanischen LSS-Kohorte) unterscheidet, die Schwierigkeit, welches Risikomaß verwendet werden soll – die Schätzungen der zusätzlichen *relativen* oder die Schätzungen der zusätzlichen *absoluten* Rate (Problem des *Risikotransfers*).

Bei Risikoanalysen werden üblicherweise relative Risikomodelle verwendet, in die dann zu meist komplexere Abhängigkeiten der relevanten Einflussgrößen einfließen. Dagegen handelt es sich bei den Angaben zum absoluten Risiko häufig um relativ grobe Schätzungen (meist Anzahl der zusätzlichen Fälle pro 10 000 Personenjahre^A pro Dosisseinheit). Eine solche Größe ist jedoch stark von der Altersverteilung der Studienkohorte (d.h. von Alter bei Exposition und von den *Follow-up*-Zeiten) abhängig und daher für Risikoabschätzungen anderer Population nur bedingt geeignet.

Sollen bei der Abschätzung von Strahlenrisiken westlicher Populationen Risikoschätzungen, die sich aus den Daten der japanischen *LSS*-Kohorte ableiten, eingehen und ein additiver Ansatz angewendet werden, so ist es jedoch nicht nötig, auf grobe Schätzungen des absoluten Risikos zurückzugreifen. Ein gängiger Ansatz ist, die zusätzlichen relativen Raten zu verwenden, diese auf die nationalen Raten der betrachteten (westlichen) Population anzuwenden und mit einem Korrekturfaktor für den Risikotransfer zu multiplizieren.

Beispielsweise setzen Mettler et al. [Me96], 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 [La95] verwendet für die Abschätzung von Lebenszeitriskos 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 UNSCEAR³² empfohlenen Ansatz [UN94].

Die Frage nach der "richtigen" Methode des Risikotransfers lässt sich aufgrund strahlenbiologischer Überlegungen nicht beantworten. Zur Klärung des Problems wurden vergleichende Analysen der unterschiedlichen Studienkollektive durchgeführt. Wie in den Abschnitten 1 und 2 dieses Kapitels beschrieben, liefern jedoch die vielfältigen Untersuchungen zur Transfer-Problematik kein einheitliches Bild:

- ♦ Das BEIR V-Komitee [BE90] entschied sich für die Übertragung der zusätzlichen relativen Risiken sowohl für Brustkrebsmortalität als auch für Brustkrebsinzidenz, gab also dem sogenannten multiplikativen Modell den Vorzug.
- ♦ In der Analyse von Howe und McLaughlin [Ho96] lieferten beide Ansätze der Risikomodellierung – das multiplikative wie das additive Modell – nahezu gleich gute Anpassungen an die zusammengefassten Daten der japanischen und der kanadischen Studienkohorte.
- ♦ Little und Boice [Li99] dagegen fanden signifikante Unterschiede in den Schätzungen des zusätzlichen relativen Risikos des japanischen und des US-amerikanischen Kollektivs und zogen klar das additive dem multiplikativen Modell vor, was für einen Transfer des zusätzlichen absoluten Risikos spricht.
- ♦ Die umfangreiche Meta-Analyse von Preston et al. [Pr02] liefert leider keine eindeutige Antwort auf die Frage, ob das zusätzliche absolute oder das zusätzliche relative Risiko verwendet werden sollte, um Risiken verschiedener Populationen miteinander zu vergleichen bzw. um die Risiken von einer Population auf eine andere zu übertragen; die Autoren tendieren jedoch zum additiven Transfermodell.

Bei beiden Modellen für die Risikoübertragung oder den Risikovergleich – dem multiplikativen und dem additiven Modell – handelt es sich um theoretische Modelle, die als Vereinfachungen angesehen werden müssen und dem "wahren" Ansatz nicht entsprechen dürften. Vermutlich ist das "wahre" Transfer-Modell sehr viel komplizierter und liegt irgendwo zwischen den beiden "Extremen".

³² UNSCEAR: *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*

3) ERGEBNISSE MIT DISKUSSION (FORTSETZUNG)

3.K BRUSTKREBS-FRÜHERKENNUNG DURCH REGELMÄßIGE MAMMOGRAPHIE- UNTERSUCHUNGEN (*SCREENING*)

1. Kenngrößen für die Bewertung eines Brustkrebs- <i>Screenings</i>	158
2. Überblick über die wichtigsten Studien zum Mammographie- <i>Screening</i>	159
2.1 Randomisierte kontrollierte Studien	159
2.1.1 <i>HIP (Health Insurance Plan) Projekt, USA</i>	160
2.1.2 Schwedische Studien	160
2.1.2.1 Malmö (<i>MMST: Malmö Mammographic Screening Trial</i>)	161
2.1.2.2 Koppaberg und Östergötland (<i>Two-County Trial</i>)	161
2.1.2.3 Stockholm	162
2.1.2.4 Göteborg.....	162
2.1.2.5 Synchroner Analyse der Daten aller vier schwedischen randomisierten Studien	163
2.1.3 Edinburgh Studie, Großbritannien	164
2.1.4 <i>National Breast Screening Studies (NBSS), Kanada</i>	164
2.1.4.1 Kritik an den kanadischen <i>NBSS</i>	165
2.1.5 Synchroner Analysen der randomisierten Studien.....	167
2.2 Nicht-randomisierte Bevölkerungsstudien.....	169
3. Argumente für ein Mammographie- <i>Screening</i>	170
4. Argumente gegen ein Mammographie- <i>Screening</i>	171
5. Bewertung des Strahlenrisikos infolge regelmäßiger Mammographie- Untersuchungen	173
5.1 Bestehende Meinungen und vorliegende Analysen	173
5.2 Vorabschätzung eines Nutzen-Risiko-Faktors.....	175

5.3 Abschätzung der Strahlenrisiken in der vorliegenden Arbeit	177
5.4 Nutzen eines Mammographie- <i>Screenings</i> im Verhältnis zum Risiko....	182
5.5 Diskussion der Risikoschätzungen	184
5.5.1 Risikotransfer zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten.....	184
5.5.2 Latenzzeiten.....	186
5.5.3 Extrapolation in den Bereich niedriger Dosen	186
5.5.4 Risiko für höhere Alter bei Exposition (Alter \geq 40 Jahre).....	187
5.5.5 Wirksamkeit von weicher Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung	188
5.6 Abschließende Diskussion	189

3.K BRUSTKREBS-FRÜHERKENNUNG DURCH REGELMÄßIGE MAMMOGRAPHIE-UNTERSUCHUNGEN (MAMMOGRAPHIE-SCREENING)

Bereits im Jahre 1913 veröffentlichte der deutsche Chirurg A. Salomon einen Artikel "zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome" [Sa13], worin die Ergebnisse einer umfangreichen Studie zu Röntgenaufnahmen der Brust dargestellt wurden. Salomon fertigte Mammogramme von 3000 amputierten Mammæ an und untersuchte den Zusammenhang zwischen Röntgenbildgebung, Brustdichte und mikroskopischer Anatomie. Salomon zeigte einerseits, wie stark-infiltrierende von klar umschriebenen Mammakarzinomen radiologisch unterschieden werden können, andererseits war er auch der Erste, der von der Möglichkeit der Entdeckung nicht-palpabler Knoten im Röntgenbild berichtete [Sa13, Ba88]. Gershon-Cohen und Strickler führten in den 30er Jahren an 142 asymptomatischen Mädchen und Frauen mammographische Untersuchungen durch, da sie überzeugt waren, dass die gründliche Kenntnis des röntgenologischen Erscheinungsbildes der normalen Brust die Voraussetzung zu einer möglichst frühzeitigen Entdeckung einer abnormen Brustveränderung sei [Ge38]. Gershon-Cohen lieferte insbesondere in den 50er und 60er Jahren zahlreiche weitere Beiträge, die sich mit der mammographischen Abklärung pathologischer Veränderungen der weiblichen Brust beschäftigten. Zum einen wurde dabei der Stellenwert der Mammographie für das Entdecken okkulten Karzinome hervorgehoben [Ge58], zum anderen auf die Bedeutsamkeit von Mikroverkalkungen als frühes Kennzeichen eines Karzinoms hingewiesen [Ge66]. Im Jahre 1960 berichtete Egan über eine Studie an 1000 Patientinnen, bei der ein neues Mammographie-Verfahren mit industriellem Filmmaterial erprobt wurde: Die Technik war leicht zu reproduzieren und lieferte eine hervorragende Bildqualität [Eg60]. Daraufhin verbreitete sich der Einsatz mammographischer Untersuchungen in den USA [Ba88]. Trotz einer gewissen Skepsis gegenüber dem diagnostischen Potential der Mammographie aufgrund früherer Erfahrungen, nahmen beispielsweise Martin und Mitarbeiter mithilfe der von Egan vorgeschlagenen Methode Mammographie-Untersuchungen an 571 Patientinnen vor [Ma62]; sie werteten die Ergebnisse als sehr ermutigend, insbesondere deswegen, weil sie 15 "unerwartete" Brustkrebsfälle (beispielsweise in asymptomatischen Frauen oder bei Patientinnen mit tastbarem Tumor, allerdings in der gegenüberliegenden Brust) entdecken konnten.

Im Jahre 1963 wurde schließlich die erste große kontrollierte Studie zur Reduktion der Brustkrebsmortalität nach systematischer mammographischer Untersuchung asymptomatischer Frauen initiiert: die amerikanische *HIP (Health Insurance Plan)* -Studie (Details hierzu weiter unten).

Heutzutage gilt die Mammographie als effiziente Methode der Brustkrebs-Früherkennung. Zu den Vorteilen dieses Verfahrens gehören die schnelle Durchführbarkeit, überschaubare Kosten und seine Eignung als standardisiertes Verfahren. Auf dem Mammogramm stellt sich das Mammakarzinom zumeist als irregulär oder sternförmig begrenzte Struktur dar. In vielen Fällen liefern Mikrokalzifikationen einen zusätzlichen oder auch alleinigen Hinweis auf einen malignen Prozess. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für Brustkrebs liegt bei einer sternförmigen Gewebekonfiguration im Mammogramm bei 73%, bei irregulären Strukturen bei 62% [Ci94]. Durch technische Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgentechnologie kann eine hohe Bildqualität bei gleichzeitig niedriger Strahlenbelastung gewährleistet werden – sofern eine korrekte Filmbelichtung und -entwicklung garantiert ist. Allerdings wurde durch die

Deutsche Mammographiestudie aufgezeigt, dass bei den beiden letztgenannten Punkten in Deutschland häufig noch beträchtliche Defizite vorliegen [Fr93].

Der systematische Einsatz der Mammographie als Früherkennungsmethode für Brustkrebs wird aus verschiedenen Gründen kontrovers diskutiert. Im Folgenden werden zunächst einige Begriffe erläutert und die wichtigsten Studien zu Reihenuntersuchungen durch Mammographie ("Mammographie-Screening") vorgestellt. Anschließend werden die Argumente für bzw. gegen diese Methode der Brustkrebs-Früherkennung angesprochen. Zum Ende des Kapitels wird schließlich die Frage erörtert, ob die Strahlenbelastung durch regelmäßige Mammographie-Untersuchungen zu einer relevanten Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen kann.

1. Kenngrößen für die Bewertung eines Brustkrebs-Screenings

Um die Effektivität einer Untersuchungsmethode zu bewerten, werden in der Regel zwei Kenngrößen definiert: die *Sensitivität* und die *Spezifität*.

Die *Sensitivität* einer Mammographie ist ein Schätzwert für die Wahrscheinlichkeit eines verdächtigen Mammographiebefundes bei einer Frau mit Brustkrebs, also der Anteil an Brustkrebs Erkrankten, die in einem Mammographie-Screening tatsächlich identifiziert werden. Die *Spezifität* ist dagegen ein Schätzwert für die Wahrscheinlichkeit eines negativen, also normalen Befundes bei einer Frau ohne Brustkrebs. Die Spezifität ist somit ein Maß für die Treffsicherheit.

Abgeschätzt werden diese Größen wie folgt:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl richtig - positiver Diagnosen}}{\text{Anzahl richtig - positiver} + \text{Anzahl falsch - negativer Diagnosen}}$$

Hierbei wird für den Nenner die Gesamtzahl *aller* innerhalb eines gewissen Zeitraumes nach Mammographie diagnostizierten Brustkrebsfälle bestimmt. Dazu zählen

- ♦ diejenigen Fälle, die bei Mammographie als verdächtig ausgewiesen wurden und bei denen sich durch Biopsie die Diagnose Brustkrebs bestätigt hat (= *richtig-positiv*), aber auch
- ♦ solche Fälle, bei denen die Mammographie-Untersuchung einen Normalbefund erbrachte, bei denen jedoch innerhalb eines gewissen Zeitraumes danach (in der Regel innerhalb eines Jahres) durch Biopsie ein Mammakarzinom nachgewiesen wurde (= *falsch-negativ*).

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl richtig - negativer Diagnosen}}{\text{Anzahl richtig - negativer} + \text{Anzahl falsch - positiver Diagnosen}}$$

Hier setzt sich der Nenner aus den Fällen zusammen, die

- ♦ entweder zum Zeitpunkt der Mammographie Normalbefunde waren und sich auch in einer bestimmten Folgezeit nicht als Mammakarzinom erwiesen haben (= *richtig-negativ*),
- ♦ und jenen Fällen, die sich trotz eines positiven Untersuchungsergebnisses innerhalb eines gewissen Zeitraumes nach Mammographie nicht bestätigt haben (= *falsch-positiv*).

Fortschritte in der Röntgentechnologie führten zu einer Zunahme richtig-positiver Brustkrebs-Diagnosen, also zu einer Verbesserung der Sensitivität. Dies scheint jedoch vor allem für die

Gruppe der über 50-Jährigen zu gelten. Nach einer Studie von Kerlikowske et al., in der unter anderem die Sensitivität und Spezifität einer *Erstmammographie* in Abhängigkeit des Alters untersucht wird, verringert sich der Wert für die Sensitivität mit abnehmendem Alter signifikant [Ke96]: liegt die Sensitivität bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren bei 94%, so nimmt diese für die Gruppe der 40- bis 49-Jährigen einen Wert von 87% und bei den 30- bis 39-Jährigen einen Wert von 77% an. Wird allerdings die jüngste Gruppe aus der Analyse ausgeschlossen – also die Altersgruppe, die für ein Brustkrebs-*Screening* mittels Mammographie nicht wirklich zur Diskussion steht – so ist der Trend nicht mehr signifikant. Die Spezifität liegt in dieser Studie – unabhängig vom Alter – bei etwa 93%. Die Sensitivität nimmt bei weiteren Mammographie-Untersuchungen ab und liegt dann für alle Altersgruppen bei etwa 75%. Als Erklärung hierfür wird vermutet, dass es sich bei Tumoren, die erst bei einer späteren Mammographie-Untersuchung entdeckt werden, um schneller wachsende und weniger leicht identifizierbare Karzinome handelt. Dagegen ist die Spezifität einer späteren Mammographie höher (98%), wohl infolge der Verfügbarkeit früherer Aufnahmen, die zusätzliche Informationen liefern.

Auch in einer Metaanalyse des *Organizing Committee and Collaborators* des *Falun Meetings* ([Ta96], siehe Abschnitt 2.1.5) waren die Schätzwerte für die Sensitivität von Mammographie-Untersuchungen bei 40- bis 49-Jährigen im Vergleich zu Studienkohorten älterer Frauen geringer. Da zudem die Maßzahlen für die Tumorprogression eine Tendenz zu höheren Werten zeigten, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass regelmäßige Brustkrebs-*Screenings* für 40- bis 49-jährige Frauen insbesondere dann effektiver sein könnten, wenn sie häufiger stattfinden würden (zumindest alle 18 Monate, idealerweise jährlich).

2. Überblick über die wichtigsten Studien zum Mammographie-*Screening*

2.1 *Randomisierte kontrollierte Studien*

Schon seit 40 Jahren werden Studien über Nutzen und Effektivität von Reihenuntersuchungen mit Mammographien zur Brustkrebs-Früherkennung durchgeführt. Neben einigen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien wie beispielsweise der niederländischen DOM³³-Studie [Wa84, Br96a], fanden insbesondere acht große randomisierte kontrollierte (randomisierte klinische) Studien (*trials*) statt. Bei ihnen handelt es sich um Untersuchungen, die die Effekte eines *Screenings* mittels Gegenüberstellung zweier Gruppen zu ermitteln versuchen; meist sind dies eine Kohorte von zufällig ausgewählten Frauen, denen eine regelmäßige Teilnahme an einer *Screening*-Runde angeboten wird ("Interventionsgruppe"), sowie eine Kontrollgruppe, die keine Einladung zu Mammographie-Untersuchungen erhält. Wenn die relative Brustkrebsmortalität – also das Verhältnis der Rate der Interventionsgruppe zur Rate der Kontrollkohorte – einen Wert geringer als 1 annimmt, wird dies als positiver *Screening*-Effekt, d.h. als Reduktion der Mortalität infolge der Mammographie-Reihenuntersuchung, interpretiert.

Alleine diese kontrollierten, randomisierten Studien umfassen insgesamt beinahe eine halbe Million Frauen. Aufgrund ihrer Auswertung bestehen heute keine ernsthaften Zweifel mehr daran, dass regelmäßige Kontrollen durch Mammographien bei asymptomatischen Frauen, die älter als 50 Jahre sind, im Ergebnis zu einer Reduktion der Brustkrebsmortalität führen. Kon-

³³ DOM: *Doorlopend Onderzoek Morbiditeit en Mortaliteit* (Fortlaufende Untersuchung zur Morbidität und Mortalität) oder *Diagnostisch Onderzoek* (Untersuchung) *Mammacarcinoom*

trovers diskutiert wird dagegen, ob ein solcher positiver Effekt auch für jüngere Frauen besteht.

Bei dem genannten "cut-off-Wert" von 50 Jahren bei der Alterskategorisierung (wie er bei der Auswertung der randomisierten Studien zumeist gesetzt wird) ist zu beachten, dass es sich hierbei um einen lediglich arithmetischen Wert handelt. Genaugenommen wäre dagegen eine Trennung der Gruppen in "Prämenopause" und "Postmenopause" sinnvoll, da damit genau jene physiologische Altersgrenze der Frau berücksichtigt würde, welche die Ergebnisse einer Mammographie-Untersuchung tatsächlich beeinflussen kann: Vor der Menopause ist der Drüsenkörper der weiblichen Brust dichter, wohingegen nach der Menopause der relative Anteil des Fettgewebes am Gesamtgewebe der Mamma zunimmt [Pr70]. Da mit wachsendem Fettgewebeanteil ein Mammogramm transparenter und dadurch leichter lesbar wird, ist die Sensitivität und damit die Effizienz einer Mammographie-Untersuchung bei postmenopausalen Frauen höher (siehe Abschnitt 1). Allerdings setzt die Menopause im Durchschnitt tatsächlich um das 50. Lebensjahr herum ein (z.B. mittleres Alter von 51 Jahren in der *New York University Women Study* [Ka98]), so dass die Alterskategorisierung mit cut-off-Wert 50 zumindest näherungsweise mit einer Prä- bzw. Postmenopause-Kategorisierung übereinstimmt.

Auf die acht großen randomisierten kontrollierten klinischen Studien wird im Folgenden näher eingegangen. Daran angeschlossen findet sich eine zusammenfassende Tabelle (Tab.K1) mit den wesentlichen Charakteristika der einzelnen Studien.

2.1.1 HIP (*Health Insurance Plan*) Projekt, USA [Sh71, Sh 82, Sh97]

- Start der Studie: 1963; Alter der Teilnehmerinnen: 40 bis 64 Jahre;
- insgesamt wurden 62 000 Frauen in die Studie aufgenommen, diese wurden zufällig entweder der Interventionskohorte (vier Untersuchungen durch Mammographien in zwei Ebenen und klinische Untersuchung beider Mammae in jährlichem Abstand) oder der Kontrollkohorte zugewiesen; 67% der Interventionskohorte nahmen an der Erstuntersuchung teil;
- der *Follow-up* beläuft sich auf 18 Jahre; 10 Jahre nach Eintritt in die Studie wurde für die Interventionskohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte eine signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität um 30% beobachtet, nach 18 Jahren lag diese noch bei 23%;
- die relative Brustkrebsmortalität war nach 18 Jahren für die Untergruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen der Interventionsgruppe vergleichbar niedrig wie für die Gruppe der über 50-Jährigen. Allerdings äußern die Autoren Zweifel über den Nutzen eines Screenings für Frauen unter 50 Jahren, zumal die Reduktion der Mortalität in erster Linie Frauen betrifft, die zwar vor ihrem 50. Lebensjahr am Erst-Screening teilnahmen, bei denen jedoch erst nach ihrem 50. Lebensjahr Brustkrebs diagnostiziert wurde. Für Frauen, die sowohl beim Erst-Screening als auch bei Brustkrebsdiagnose jünger als 50 Jahre waren, beträgt die Reduktion lediglich 14%.

2.1.2 Schwedische Studien

Von 1976 bis 1982 wurden in Schweden in fünf *Screening*-Zentren insgesamt vier randomisierte kontrollierte Studien zum Brustkrebs-Screening durch Mammographie-Untersuchungen initiiert: in den Landkreisen Kopparberg und Östergötland und in den drei größten schwedischen Städten, in Malmö, Göteborg und Stockholm. Zusammengenommen umfassen

alle vier Studien 283 000 Frauen, hiervon gehören 157 000 Frauen der Interventionskohorte an, von denen wiederum 85% der Einladung zur Teilnahme an der ersten *Screening*-Runde nachkamen [La96]. Außer in der Malmö-Studie erhielten die Frauen der Kontrollkohorten – aus ethischen, psychologischen und politischen Gründen [Ny95] – nach vier bis fünf Jahren ebenfalls Einladungen zur Teilnahme am *Screening*. Neben der üblichen Analyse, also dem Vergleich der Brustkrebsmortalität in der Interventionskohorte mit der Brustkrebsmortalität in der Kontrollkohorte ("*Follow up Model*") unter Berücksichtigung *aller* Brustkrebsfälle, wurden daher auch Analysen durchgeführt, in denen Brustkrebsfälle, die nach Vollendung der ersten *Screening*-Runde der Kontrollkohorte diagnostiziert wurden, *nicht* einbezogen wurden ("*Evaluation Model*"). Beide Ansätze lieferten in früheren Publikationen ähnliche Resultate – vermutlich, da hier der Zeitpunkt für einen sichtbaren positiven *Screening*-Effekt bei den Kontrollkohorten noch zu früh war [Ny93]. Später waren die Unterschiede ausgeprägter [Ny02]. Wenn nachfolgend auf die jüngste Publikation Bezug genommen wird, handelt es sich um Abschätzungen nach dem *Evaluation Model*.

2.1.2.1 Malmö (MMST: Malmo Mammographic Screening Trial) [An88, An97, Ny96, Ny02]

- Start der Studie: 1976; Alter der Teilnehmerinnen: 45 bis 70 Jahre (*MMST 1*) bzw. 43 bis 49 Jahre (*MMST 2*);
- insgesamt wurden rund 60 000 Frauen in die Studien aufgenommen (*MMST 1*: 42 300; *MMST 2*: 17 800). Es wurden zwei Kohorten gebildet: bei *MMST 1* wurden Frauen der Geburtsjahre 1908 bis 1932 randomisiert, bei *MMST 2* Frauen der Geburtsjahre 1933 bis 1945. Die Frauen der *MMST 2* wurden in der Regel zum *Screening* eingeladen, sobald sie 45 Jahre alt waren (die jüngste Geburtskohorte – von 1945 – wurde beispielsweise im Jahre 1990 randomisiert). Die Frauen der Interventionskohorte erhielten Untersuchungen mit Mammographien in zwei Ebenen (bei den ersten zwei Runden) oder – abhängig von der Dichte des Brustgewebes – in einer oder zwei Ebenen (in den folgenden Runden) in 18- bis 24-monatigem Abstand; die Anzahl der *Screening*-Runden beträgt 6 bis 8 bei *MMST 1* und 1 bis 7 bei *MMST 2*; 74% (*MMST 1*) bzw. 75 bis 80% (*MMST 2*) der eingeladenen Frauen nahmen an der Erstuntersuchung teil;
- der *Follow-up* bei *MMST 1* beläuft sich auf etwa 19 Jahre; für die Interventionskohorte wurde nach 8 Jahren eine nur geringfügige Reduktion der Brustkrebsmortalität um 4% beobachtet, nach 12 und nach 19 Jahren lag der entsprechende Wert bei 19%;
- im Jahre 1997 berichteten Andersson und Janzon für die Gruppe der unter 50-Jährigen (etwa 8000 Frauen aus *MMST 1* und alle Frauen aus *MMST 2*) von einer signifikanten 36% Reduktion der Brustkrebsmortalität (relatives Mortalitätsrisiko der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, $RR = 0.64$; $CI_{95\%} = [0.45, 0.89]$). Nyström et al. bestätigen in ihrer Veröffentlichung von 2002 die Größenordnung dieser Mortalitätsreduktion. Sie nennen für *MMST 2* ein RR von 0.65 ($CI_{95\%} = [0.39, 1.08]$).

2.1.2.2 Kopparberg und Östergötland (Two-County Trial) [Ta85, Ta92, Ta95, Ta99]

- Start der Studie: 1977; Alter der Teilnehmerinnen: 40 bis 74 Jahre;
- insgesamt wurden rund 133 000 Frauen in die Studie aufgenommen, die Frauen der Interventionskohorte (etwa 77 000) erhielten Untersuchungen mit Mammographien in einer Ebene in 24-monatigem (für Frauen jünger als 50 Jahre) bzw. 33-monatigem (für Frauen

älter als 50 Jahre) Abstand; die 40- bis 49-Jährigen, 50- bis 69-Jährigen bzw. 70- bis 74-Jährigen erhielten 4, 3 bzw. 2 Einladungen zum *Screening*; 89% nahmen an der Erstuntersuchung teil;

- der *Follow-up* beläuft sich im Durchschnitt auf 18 Jahre; für die Interventionskohorte wurde im Laufe der Jahre eine weitgehend konstante signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität festgestellt (nach 7 Jahren 31%, nach 13 Jahren 30%, nach 18 Jahren 29%);
- für die Gruppe der unter 50-Jährigen ist der positive *Screening*-Effekt geringer (Reduktion der Brustkrebsmortalität etwa 10%) und nicht signifikant.

2.1.2.3 Stockholm [Fr91, Fr97, Ny02]

- Start der Studie: 1981; Alter der Teilnehmerinnen: 40 bis 65 Jahre;
- insgesamt wurden 59 000 Frauen in die Studie aufgenommen, die Frauen der Interventionskohorte (38 500) erhielten Untersuchungen mit Mammographien in einer Ebene im Abstand von 28 Monaten zwischen der ersten und zweiten Runde und im Abstand von 24 Monaten zwischen der zweiten und dritten Runde; nach zwei Runden wurde die Kontrollgruppe ebenfalls zur Teilnahme am *Screening* eingeladen; 82% nahmen an der Erstuntersuchung teil;
- der *Follow-up* beläuft sich im Durchschnitt auf etwa 15 Jahre; für die gesamte Interventionskohorte wurde nach 11 Jahren *Follow-up* eine nicht-signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität um 26% beobachtet. Für die Gruppe der bei Randomisierung 50 bis 64-Jährigen lag die Reduktion bei 38% und war signifikant, dagegen konnte für die Gruppe der unter 50-Jährigen kein positiver *Screening*-Effekt verzeichnet werden ($RR = 1.08$, $CI_{95\%} = [0.54, 2.17]$); Nyström et al. berichten 2002 für die gesamte Interventionsgruppe von einer nicht-signifikanten Mortalitätsreduktion von 10% nach 15 Jahren und von einem signifikanten *Screening*-Effekt in der Gruppe der 50- bis 59-Jährigen ($RR = 0.56$, $CI_{95\%} = [0.32, 0.97]$).

2.1.2.4 Göteborg [Ny93, Bj97, Ny02]

- Start der Studie: 1982; Alter der Teilnehmerinnen: 40 bis 59 Jahre;
- insgesamt wurden rund 50 000 Frauen in die Studie aufgenommen, die Frauen der Interventionskohorte (21 000) erhielten Untersuchungen mit Mammographien in zwei Ebenen in 18-monatigem Abstand (fünf Runden); 84% der eingeladenen Frauen nahmen an der Erstuntersuchung teil;
- der *Follow-up* beläuft sich auf bis zu 14 Jahre; für die Interventionskohorte wurde nach 7 Jahren eine vergleichsweise geringe und nicht signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität um 16% festgestellt, nach 14 Jahren *Follow-up* eine nicht-signifikante Reduktion um 22%. Für die Gruppe der bei Randomisierung unter 50-Jährigen (insgesamt etwa 26 000 Frauen, hiervon 11 700 in der Interventionskohorte) berichten Bjurstam et al. im Jahre 1997 von einer signifikanten Reduktion der Brustkrebsmortalität in der Interventionskohorte um 44% nach einem Beobachtungszeitraum von 11 Jahren; 72% der Brustkrebsfälle in der Interventionskohorte und 63% der Fälle in der Kontrollkohorte, die später zum Tode führten, wurden bereits vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert. Das Risiko eines Mammakarzinoms mit Lymphknotenmetastasen war in der Interventionskohorte um 35% geringer als in der Kontrollgruppe. Auch Nyström berichten im Jahre 2002 für die bei Randomisierung 40- bis

49-jährigen Frauen von einer signifikanten Reduktion der Mortalität in der Interventionsgruppe ($RR = 0.58$, $CI_{95\%} = [0.35, 0.96]$).

2.1.2.5 *Synchrone Analyse der Daten aller vier schwedischen randomisierten Studien [Ny93, La97, Ny02]*

Im Jahre 1993 veröffentlichten Nyström et al. einen Überblick und eine Analyse aller schwedischen randomisierten Studien zum Brustkrebs-Screening. Die *Follow-up*-Zeiträume beliefen sich zum Zeitpunkt der Publikation auf fünf bis 13 Jahre. Nach Zusammenfassung der Daten aller Studien und aller Altersgruppen resultierte eine signifikante 24%ige Reduktion der Mortalität für die Frauen der Interventionskohorten im Vergleich zu den Frauen der Kontrollkohorten ($CI_{95\%}$ 13 bis 34%). Die größte Reduktion der Brustkrebsmortalität wurde für die Gruppe der bei Randomisierung 50- bis 69-Jährigen beobachtet (29%). Für die Gruppe der Frauen, die bei Randomisierung jünger als 50 Jahre waren, war der positive *Screening*-Effekt zu diesem Zeitpunkt des *Follow-up* weniger deutlich (13%) und nicht signifikant.

Später führten Larsson et al. eine aktualisierte Analyse aller schwedischen randomisierten Studien allein für die Altersgruppe "40 bis 49 Jahre bei Randomisierung" durch (88 800 Frauen, hiervon 48 600 in der Interventionskohorte): nach bis zu 17 Jahren Beobachtungszeit (Median: 13 Jahre) war die Reduktion der Brustkrebsmortalität nun nicht nur deutlicher (23%), sondern auch "grenzwertig signifikant" (95%-Konfidenzintervall der relativen Rate: 0.59-1.01). Für die Gruppe der bei Randomisierung 40- bis 44-Jährigen betrifft hier der *Screening*-Nutzen tatsächlich zum größten Teil Frauen, deren Brustkrebs bereits vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde; bei den 45- bis 49-Jährigen dagegen ist ein positiver *Screening*-Effekt insbesondere deutlich für Frauen mit Brustkrebsdiagnose nach dem 50. Lebensjahr.

Die aktuellste Analyse der Daten aus dem Jahre 2002 stammt wiederum von Nyström et al.. Diese Publikation darf auch als Antwort auf eine in den Jahren 2000 und 2001 geäußerte Kritik zweier dänischer Wissenschaftler an den schwedischen randomisierten Studien gewertet werden [Gø00, Ol01a, Ol01b]. Nyström et al. veröffentlichten umfangreiche Daten und genauere Details zu den schwedischen Studien, gehen ausführlicher auf die Randomisierungsmethoden ein und präsentieren die Ergebnisse einer sorgfältigen Analyse der Daten mit erweiterten *Follow-up*-Zeiten.

Mit Ausnahme der Kopparberg-Gruppe aus der *Two-County*-Studie wurden alle Daten zusammengefasst. Für den *Follow-up* wurden die Zeiten bis Ende 1996 berücksichtigt. Die *Follow-up*-Zeiten beliefen sich so auf 5.8 bis 20.2 Jahre (Median: 15.8 Jahre). In den Interventionskohorten wurden insgesamt 511 Todesfälle infolge von Brustkrebs registriert (bei rund 1.9 Millionen Personenjahren), in den Kontrollkohorten dagegen 584 Brustkrebs-Todesfälle (bei rund 1.7 Millionen Personenjahren). Die Brustkrebsmortalität in den zusammengefassten Interventionsgruppen ist somit signifikant um 20% reduziert ($RR = 0.80$, $CI_{95\%} = [0.71, 0.90]$). Am ausgeprägtesten war der *Screening*-Effekt in der Gruppe der bei Randomisierung 60- bis 69-jährigen Frauen ($RR = 0.67$, $CI_{95\%} = [0.53, 0.84]$). Werden Altersintervalle von 5 Jahren betrachtet, so sind die Mortalitätsraten der Interventionsgruppe für bei Randomisierung 55- bis 59-Jährige, 60- bis 64-Jährige und 65- bis 69-Jährige signifikant reduziert (um 24%, 32% und 31%).

2.1.3 Edinburgh Studie, Großbritannien [Ro84, AI94, AI99]

- Start der Studie: 1978; Alter der Teilnehmerinnen: 45 bis 64 Jahre;
- insgesamt wurden rund 55 600 Frauen in die Studie aufgenommen; ursprünglich, d.h. zwischen 1978 und 1981 wurden insgesamt rund 44 300 Frauen im Alter von 45 bis 64 Jahren rekrutiert; später wurden zwei weitere Kohorten gebildet, bestehend aus Frauen, die gerade ihr 45. Lebensjahr erreicht hatten: 1982/83 Kohorte 2 (4900 Frauen), 1984/85 Kohorte 3 (5500 Frauen); die Frauen der Interventionskohorte (28 600) erhielten klinische Brustuntersuchungen in 12-monatigen Abständen und zusätzlich Untersuchungen mit Mammographien in zwei Ebenen bei der Erstuntersuchung und anschließend alle 24 Monate in einer Ebene (insgesamt maximal sieben *Screening*-Runden, d.h. den Frauen der Interventionskohorte 1 wurden zusätzliche zum *Erst-Screening* drei weitere Mammographie-Untersuchungen angeboten, denen der Kohorte 2 zwei und denen der Kohorte 3 eine weitere Mammographie-Untersuchung); 61% nahmen an der Erstuntersuchung teil; die Randomisierung erfolgte nach Arztpraxen (*cluster sampling*); die Frauen der Kontrollkohorte besitzen im Durchschnitt einen niedrigeren sozio-ökonomischen Status als die Frauen der Interventionsgruppe; in der neuesten Analyse wurde diesem Unterschied mittels verbesserter statistischer Methoden Rechnung getragen [AI99];
- der *Follow-up* beläuft sich auf maximal 14 Jahre (für Kohorte 1; Kohorte 2: 12 Jahre, Kohorte 3: 10 Jahre); für die Interventionskohorte wurde nach 7 bzw. nach 10 Jahren (Maximal-) *Follow-up* eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um etwa 18% festgestellt, die allerdings nicht signifikant war; in der Analyse nach 10 Jahren (Maximal-) *Follow-up* wurde für die Gruppe der unter 50-Jährigen ein deutlicherer, jedoch ebenfalls nicht-signifikanter, positiver *Screening*-Effekt berichtet (Reduktion um 22%) [AI94];
- nach 14 Jahren (Maximal-) *Follow-up* lag die Reduktion der Brustkrebsmortalität in der Interventionskohorte bei 29% und war signifikant nach Ausschluss derjenigen Brustkrebstodesfälle, die später als drei Jahre nach Studienende diagnostiziert wurden;
- für die Gruppe der unter 50-Jährigen zeigte sich ein positiver *Screening*-Effekt in der gleichen Größenordnung wie für die Gruppe der 50- bis 64-Jährigen, dieser war jedoch nicht signifikant.

2.1.4 Die *National Breast Screening Studies (NBSS)*, Kanada [Mi92a, Mi92b, Mi97, Mi00]

- Start beider Studien: 1980; Studie I [Mi92a, Mi97]: Alter der Teilnehmerinnen: 40 bis 49 Jahre; Studie II [Mi92b, Mi00]: Alter der Teilnehmerinnen: 50-59 Jahre;
- Studie I: insgesamt wurden rund 50 400 Frauen in die Studie aufgenommen, die Frauen der Interventionskohorte (25 200) erhielten Untersuchungen mit Mammographien in zwei Ebenen und klinische Brustuntersuchungen in 12-monatigen Abständen.

Studie II: insgesamt wurden rund 39 400 Frauen in die Studie aufgenommen, 19 700 Frauen erhielten Untersuchungen mit Mammographien in zwei Ebenen und klinische Brustuntersuchungen in 12-monatigem Abstand (Mammographie-Kohorte). Die andere Hälfte der Studienkohorte erhielt *ebenfalls* klinische Brustuntersuchungen in jährlichen Abständen (Kontrollkohorte).

Da ausschließlich die Randomisierung von Frauen erfolgte, die bereits vorab in ihre Mitwirkung an der Studie eingewilligt hatten, beträgt bei beiden Studien die Teilnahme an der ersten *Screening*-Runde 100%.

- Studie I: der *Follow-up* beläuft sich im Mittel auf 11 Jahre, maximal auf 13 Jahre; durchschnittlich 8.5 Jahre nach Eintritt in die Studie wurde für die Interventionskohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte eine *Erhöhung* der Brustkrebsmortalität um 36% beobachtet (nicht signifikant), nach durchschnittlich 11 Jahren eine *Erhöhung* um 14% (ebenfalls nicht signifikant).

Studie II: der *Follow-up* beläuft sich im Mittel auf 13 Jahre, maximal auf 16 Jahre; für die Mammographie-Kohorte wurde 7 Jahre nach Eintritt in die Studie im Vergleich zur Kontrollkohorte eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um lediglich 3% beobachtet (nicht signifikant); 9 oder mehr Jahre nach Eintritt war die Mortalität in der Mammographie-Kohorte im Vergleich zur Kontroll-Kohorte um 2% erhöht.

Sowohl in Studie I als auch in Studie II waren die Überlebensraten der von Brustkrebs betroffenen Frauen beider Vergleichsgruppen ähnlich, allerdings war die Überlebensrate in der Untergruppe der Patientinnen, deren Brustkrebs ausschließlich mittels einer Mammographie diagnostiziert wurde am höchsten.

Wie bereits erwähnt, bestehen bei der *NBSS* die Studienkohorten ausschließlich aus Frauen, die bereits vorab, d.h. vor dem Randomisierungsprozess, ihre Einwilligung zur Teilnahme gaben; in den anderen Studien erfolgte dagegen die Randomisierung bereits vor der Einladung, am *Screening* teilzunehmen. Zudem wurden in der *NBSS* bereits *vor* der Zuweisung in Interventions- bzw. Kontrollkohorte klinische Untersuchungen aller Studienteilnehmerinnen vorgenommen. Frauen, bei denen sich offensichtlich bereits ein Brusttumor manifestiert hatte, durften an der Studie teilnehmen.

Die *NBSS* war die erste Studie, bei der von Anfang an Frauen zwischen 40 und 49 Jahren rekrutiert wurden, um *prospektiv* die Effizienz eines Brustkrebs-*Screenings* für jüngere Frauen zu bewerten. Die Zielsetzung vorhergehender Untersuchungen war zunächst lediglich, die Effektivität unabhängig vom Alter bei Studienbeginn zu analysieren. Erst später wurde *retrospektiv* ermittelt, ob und auf welche Weise die Ergebnisse der einzelnen Altersklassen variieren. Was die Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen betrifft, so ist die *NBSS* die einzige Studie, die zum Untersuchungsgegenstand hat, welchen Informationsgewinn jährliche Mammographie-Untersuchungen zusätzlich zu jährlicher klinischer Palpation liefern. Engel et al. [En00] merken in diesem Zusammenhang an, dass bei einer solchen Fragestellung die sensitivere Methode, also die Mammographie, erst bei 200 000 untersuchten Frauen einen Unterschied erkennen lässt.

2.1.4.1 Kritik an den kanadischen *NBSS*

Die kanadischen Studien gaben wiederholt Anlass zu Kritik (z.B. [Ko93]). Bemängelt wurden dabei unter anderem Studiendesign und Randomisierung sowie die Tatsache, dass etwa ein Viertel der Kontrollen angaben, ebenfalls mammographische Untersuchungen wahrgenommen zu haben. Sowohl was die Mammographietechnik als auch was die Interpretation der Mammogramme anbelangt, scheinen erhebliche Defizite in den kanadischen Studien vorzuliegen. Bereits zwei Jahre bevor die ersten Ergebnisse zur Brustkrebsmortalität in den kanadischen *NBSS* publiziert wurden [Mi92a, Mi92b], erschienen Veröffentlichungen zur Qualität der Mammographie-Untersuchungen [Ba90a, Ba90b]. Aus der internen Untersuchung eines

von den Verantwortlichen der NBSS ernannten "Referenzradiologen" geht hervor, dass beispielsweise 42% der Brustkrebsfälle, die nicht durch *Screening* entdeckt wurden, sondern in den Intervallen zwischen zwei *Screening*-Runden tastbar wurden (sogenannte Intervallkarzinome), bereits auf einem der vorangehenden Mammogrammen sichtbar waren, jedoch falsch interpretiert wurden. Auch waren 21% der durch Mammographie bzw. klinische Palpation entdeckten Mammakarzinome bereits auf um ein Jahr zurückliegenden Mammogrammen sichtbar. Insgesamt kam es in 23% der Fälle zu einer Verzögerung des Diagnosezeitpunktes durch Versäumnisse des verantwortlichen Radiologen. Technische Defizite führten in weiteren 5% der Fälle zu einer verspäteten Brustkrebsdiagnose [Ba90a]. Zur Überprüfung der technischen Qualität sichteten zudem drei externe Radiologen eine Stichprobe von 830 Mammogrammen [Ba90b], die während des Studienverlaufs in den Jahren 1980 bis 1987 entstanden. Zwar war eine Verbesserung der Qualität der Mammogramme im Laufe der Zeit zu verzeichnen, dennoch bleibt anzumerken, dass in den ersten vier Jahren, in denen immerhin 28% aller Mammographie-Aufnahmen gefertigt wurden, weniger als die Hälfte als ausreichend oder gut beurteilt wurden.

Sowohl Kopans und Feig [Ko93] als auch Tarone [Ta95b] führen die in den NBSS gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Mortalität in der Interventionskohorte der 40- bis 49-jährigen Studienteilnehmerinnen auf eine fehlgeschlagene Randomisierung zurück: durch den Randomisierungsprozess wurden signifikant mehr Frauen mit Brustkrebs in fortgeschrittenem Stadium (mit mindestens vier befallenen Lymphknoten; Diagnose im ersten *Screening*-Jahr) der Interventionskohorte als der Kontrollkohorte zugewiesen. Die überwiegende Zahl dieser fortgeschrittenen Mammakarzinome in der Interventionskohorte, nämlich 89%, wurde dabei mittels klinischer Palpation, also durch die gleiche Untersuchungsmethode entdeckt, wie in der Kontrollkohorte.

Tab.K1: Kurzcharakteristika der acht oben erwähnten kontrollierten randomisierten Studien. M: Mammographie, P: klinische Brustuntersuchung durch Palpation; relatives Risiko: Brustkrebsmortalität der Interventionskohorte relativ zur Kontrollkohorte; eine signifikante Reduktion der Mortalität ist mit * gekennzeichnet; letzte Spalte in Klammern: Dauer des *Follow-up* (für die schwedischen Studien: Median); #: gerundet

Studie	Start der Studie	Anzahl der Teilnehmerinnen [#]	Eintrittsalter der Teilnehmerinnen	Methode	relatives Risiko
<i>HIP</i>	1963	62 000	40-64 Jahre	M + P	0.77* (18)
Schwedische Studien:					
Malmö MMST I	1976	42 000	45-70 Jahre	M	0.81 (19)
Malmö MMST II	1978	18 000	43-49 Jahre	M	0.65 (9)
Kopparberg & Östergötland	1977	133 000	40-74 Jahre	M	0.71* (18)
Stockholm	1981	59 000	40-65 Jahre	M	0.90 (15)
Göteborg	1982	50 000	40-59 Jahre	M	0.78 (13)
Schwedischen Studien gesamt		283 000	40-74 Jahre	M	0.80* (16)
Edinburgh	1978	55 600	45-64 Jahre	M + P	0.71* (14)
NBSS I	1980	50 400	40-49 Jahre	M + P	1.14 (11)
NBSS II	1980	39 400	50-59 Jahre	M + P	1.02 (13)

2.1.5 Synchrone Analysen der randomisierten Studien

Zusammenfassende Analysen, in die die Daten aller randomisierten Studien zum Brustkrebs-Screening einfließen, betreffen insbesondere die Altersgruppe der bei Randomisierung unter 50-Jährigen [Sm95, Ta96].

Die neuesten Ergebnisse für diese Altersgruppe (40 bis 49 Jahre; insgesamt beinahe 200 000 Frauen in den oben aufgeführten randomisierten Studien) werden in einem Bericht des *Organizing Committee and Collaborators des Falun Meetings* in Schweden (März 1996) zusammengefasst [Ta96]: In den meisten Studien ist eine Reduktion der Brustkrebsmortalität in den Kohorten der *Screening*-Patientinnen im Vergleich zur Sterberate in den Kontrollgruppen zu beobachten – Ausnahmen sind die Stockholm-Studie und die kanadische *NBSS* –, allerdings ist der positive *Screening*-Effekt in keiner Studie, für sich betrachtet, signifikant. Die Werte der relativen Brustkrebsmortalität schwanken beträchtlich: es wurden Reduktionen von lediglich 9% (*Two-County Trial*) bis hin zu 38% (*Göteborg Trial*) beobachtet. Da sich die kanadischen *NBSS* im Design von den anderen randomisierten Studien grundlegend unterscheiden, werden in der Falun-Metaanalyse zwei Schätzungen für den *Screening*-Effekt angegeben: unter *Ausschluss* der kanadischen *NBSS* liefert die Metaanalyse eine signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität von 24% ($CI_{95\%}$ für die relative Brustkrebsmortalität: 0.62-0.93); unter *Einbeziehung* der Daten aus den kanadischen *NBSS* beträgt der Wert für die relative Brustkrebsmortalität, RR , 0.85 und ist nicht signifikant ($CI_{95\%} = [0.71, 1.01]$). Smart et al. [Sm95] kamen in ihrer Metaanalyse zu vergleichbaren Ergebnissen.

In einer Metaanalyse von Kerlikowske et al. [Ke95] wird die Effektivität eines Brustkrebs-Screenings durch Mammographie für alle Alter beurteilt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass für 50- bis 74-Jährige nach sieben bis neun Jahren Beobachtungszeit unabhängig von *Screening*-Interval und Anzahl der Aufnahmen pro Mammographie-Untersuchung die Brustkrebsmortalität signifikant um 26% reduziert wird ($CI_{95\%}$ für die relative Brustkrebsmortalität: 0.66-0.83). Die *Follow-up*-Zeiten der einzelnen randomisierten Studien sind in dieser Metaanalyse im Vergleich zur oben erwähnten Metaanalyse des *Organizing Committee and Collaborators des Falun Meetings* [Ta96] kürzer – ein positiver *Screening*-Effekt für die Gruppe der bei Randomisierung unter 50-Jährigen konnte nach sieben bis neun Jahren Beobachtungszeit noch nicht aufgezeigt werden, allerdings deutete sich ein *Screening*-Nutzen für diejenigen Studien mit zehn bis zwölf Jahren *Follow-up* an: 17% Reduktion (nicht signifikant).

Im Jahre 2000 untersuchten die dänischen Wissenschaftler Gøtzsche und Olsen die in Abschnitt 2.1 angesprochenen randomisierten Studien und bemängelten einen Großteil hiervon [Gø00]. Ausgangspunkt ihrer Kritik waren "signifikante Unterschiede", die sie bei den Altersverteilungen einiger Studienkohorten zu erkennen meinten. Sie zogen daraus den Schluss, dass dies eine Folge eines fehl geschlagenen Randomisierungsprozesses sei und die betreffenden Studien ignoriert werden müssten, da eine Gleichverteilung von Risikofaktoren in der Kontroll- und Interventionsgruppe nicht gewährleistet sei. Lediglich die kanadischen Studien und die Malmö-Studie (*MMST I*) wurden von Gøtzsche und Olsen als akzeptabel eingestuft und daher in ihrer "Meta-Analyse" berücksichtigt. Da gerade bei diesen letztgenannten Studien keine bzw. eine nur geringe Brustkrebs-Mortalitätsreduktion festgestellt wurde, schlossen die Autoren, dass ein Mammographie-Screening-Programm keinen Nutzen bringe. Darüber hinaus konstatierten Gøtzsche und Olsen eine Erhöhung der *Gesamtmortalität* in den Interventionsgruppen. Eine Reihe von Wissenschaftlern reagierten auf die Publikation von Gøtzsche und Olsen und wiesen auf methodische Mängel der Analyse sowie falsche Schlussfolgerungen hin [unter anderem Du00, La00, Ny00].

Im Jahre 2001 setzten Gøtzsche und Olsen die *Screening*-Debatte fort und veröffentlichten eine detailliertere Untersuchung zu den randomisierten Studien [O101a, O101b]. Darin stellen sie weiterhin die Effektivität von *Screening*-Programmen in Frage. Sie nahmen eine Klassifizierung der Studien in "*high quality data*", "*medium quality data*", "*poor quality data*" und "*flawed data*" vor. Keine der randomisierten Studien sind nach Einschätzung von Gøtzsche und Olsen von hoher Qualität. Die kanadischen Studien und die schwedische *MMST I* erhielten das Prädikat "*medium quality data*", die übrigen schwedischen Studien bekamen von den Autoren "*poor quality data*" bescheinigt und die Daten der Edinburgh Studie sowie der New York *HIP*-Studie wurden als "*flawed*" beurteilt. Die relative Rate für Brustkrebsmortalität lautet nach Zusammenfassung der "*medium quality data*" 0.97 ($CI_{95\%} = [0.82, 1.14]$). Die gemeinsame Analyse der "*poor quality data*" liefert eine signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität um 32% ($RR = 0.68$; $CI_{95\%} = [0.58, 0.78]$) und die gemeinsame Analyse der "*medium*" und "*poor quality data*" ein RR von 0.8 ($CI_{95\%} = [0.71, 0.89]$). Alle Angaben beziehen sich auf 13 Jahre *Follow-up*.

Nach Meinung von Gøtzsche und Olsen ist jedoch das übliche Maß zur Beurteilung eines Mammographie-Screenings – also das Verhältnis der Brustkrebsmortalitätsraten der Interventions- und Kontrollgruppe zueinander – ungeeignet. Vielmehr sollten die Raten der *Gesamt*mortalität als Maß verwendet werden. Gøtzsche und Olsen konnten keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität in den Interventionsgruppen feststellen. Selbstverständlich sind die randomisierten Studien nicht darauf ausgerichtet, haben also nicht genügend Teststärke ("*Power*"), um eine Verringerung der Gesamtmortalität nachweisen zu können: Eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 30% hätte eine Verringerung der Gesamtmortalität von lediglich etwa 3% zur Folge. Abgesehen davon, ist die Gesamtmortalität von zu vielen Einflussfaktoren abhängig; eine Vergleichbarkeit bezüglich aller Todesursachen und aller zugehörigen Risikofaktoren bei Interventions- und Kontrollgruppe dürfte wohl kaum gegeben sein.

Sicherlich sprechen Gøtzsche und Olsen eine Reihe problematischer Aspekte von Mammographie-Screening-Programmen an. Beispielsweise heben die beiden Autoren eine mögliche – und in den früheren Studien auch erkennbare – unerwünschte Folge von *Screening*-Programmen hervor, nämlich eine erhebliche Anzahl falscher Diagnosen von Brustkrebs, die zu unnötigen Biopsien bis hin zu unnötigen Mastektomien führen können (siehe auch Abschnitt 5 dieses Kapitels). So wurde von den Autoren eine signifikant höhere Mastektomie-Rate in den Interventionskohorten aufgezeigt. Hierfür dürfte jedoch im Wesentlichen zweierlei verantwortlich sein: Zum einen wurde wohl in den Kontrollgruppen Brustkrebs häufiger in einem späten Stadium entdeckt, in dem es unter Umständen für eine Operation zu spät war, das Leiden der Patientin durch eine Brustamputation also nur unnötig vergrößert worden wäre. Zum anderen werden mithilfe von Mammographien häufig *In-Situ*-Karzinome entdeckt. In früheren Zeiten wurde in diesen Fällen zumeist die ganze Mamma operativ entfernt. Jedoch sind die Bedingungen, unter denen die von Gøtzsche und Olsen bewerteten Reihenuntersuchungen stattfanden, keineswegs mit heutigen Verhältnissen vergleichbar, da sich die Methoden zur Abklärung suspekter Befunde sowie zur Therapie eines Mammakarzinoms (auch eines *In-Situ*-Karzinoms) beträchtlich verbessert haben.

Die Kritik von Gøtzsche und Olsen wurde zwischenzeitlich ihrerseits wieder zur Zielscheibe von Kritik [siehe unter anderem Du01, Du02, Mi01, Se01].

Als Reaktion auf die dänische Untersuchung, wurde im März 2002 in Lyon von der *International Agency for Research on Cancer (IARC)* der WHO eine 24-köpfige Expertenkommissi-

on mit Wissenschaftlern aus elf Ländern einberufen³⁴. Diese Kommission sollte erneut prüfen, ob auf der Basis der randomisierten Studien geschlossen werden könne, dass eine Reduktion der Brustkrebsmortalität in Folge eines Mammographie-Screenings zu erreichen sei. Nach Meinung dieser Experten kann von einem positiven *Screening*-Effekt für Frauen, die zwischen 50 und 69 Jahren regelmäßig mittels Mammographie untersucht werden, ausgegangen werden. Laut Expertengremium beliefe sich die Reduktion der Brustkrebsmortalität für diese Altersgruppe auf 35%, hingegen sei der Nachweis eines positiven *Screening*-Effektes für Frauen, die zwischen 40 und 49 Jahren an einem *Screening* teilnehmen, bislang nicht erbracht.

2.2 Nicht-randomisierte Bevölkerungsstudien

Der Vollständigkeit halber seien hier noch einige der zahlreichen Studien zur Wirksamkeit regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen erwähnt, die an größeren Bevölkerungsgruppen vorgenommen wurden und sich beispielsweise der Daten von Sterbe- und Krebsregistern bedienen. Solche Studien wurden insbesondere für Länder oder Regionen durchgeführt, in denen ein Brustkrebs-*Screening* – meist für bestimmte Altersgruppen – im Rahmen von Früherkennungsprogrammen auf nationaler oder kommunaler Ebene organisiert wurde. Zu diesen Ländern zählen England und Wales [Qu95], die Niederlande [Ko95, Fr98], Schweden [Tö94] und Finnland [Ha97]. Des Weiteren wurden nicht-randomisierte Studien für Albuquerque (New Mexico, USA) [Ro98], Pennsylvania (USA) [Wu99], New South Wales (Australien) [Kr99] und Singapur [Ng98] durchgeführt.

Da es sich bei diesen Studien um retrospektive Untersuchungen handelt, also im Gegensatz zu den oben erwähnten randomisierten kontrollierten Studien kein aktiver *Follow-up* durchgeführt wird, sind diese nicht so aussagekräftig wie randomisierte Untersuchungen. Dennoch liefern nicht-randomisierte Studien zusätzliche Hinweise auf den Nutzen eines großflächig durchgeführten Mammographie-Screenings oder deuten auf mögliche Schwachstellen hin.

Beispielsweise ergab die Untersuchung für Pennsylvania, USA, dass Frauen mit Brustkrebs im späten Stadium vor Diagnosestellung signifikant seltener mammographiert wurden als Frauen mit Mammakarzinom im frühen Stadium [Wu99]. Die schwedische Studie [Tö94] zeigte auf, dass für Frauen im Alter von 50 bis 74 Jahren die Brustkrebsmortalität in Landkreisen, in denen *Screening*-Programme bereits eingeführt wurden, im Durchschnitt niedriger lag als in Landkreisen ohne *Screening*. Die geschätzte Reduktion der Brustkrebsmortalität lag bei 19% (nicht signifikant). Auch für das *New Mexico Mammography Project* [Ro96] deuten die Ergebnisse darauf hin, dass weit angelegte Mammographieprogramme in der Lage sind, Mammakarzinome in frühen, behandelbaren Stadien zu entdecken. Die Autoren schätzen jedoch die Effektivität der Mammographie-Untersuchungen auf kommunaler Ebene im Vergleich zu randomisierten klinischen Studien geringer ein, d.h. der Anteil mammographisch tatsächlich entdeckter Mammakarzinome war in ihrer Studie niedriger und der Anteil verdächtiger Befunde, die sich nach weiteren Untersuchungen nicht bestätigten, höher.

Selbstverständlich machen institutionalisierte Brustkrebs-*Screening*-Programme nur dann Sinn, wenn der Qualitätsstandard hinsichtlich Technik und Befundung hinreichend gesichert ist. Es ist davon auszugehen, dass effiziente Diagnostik und signifikante Mortalitätsreduktionen nur dann erreichbar sind, wenn Früherkennungsmaßnahmen unter kontrollierten Bedingungen stattfinden.

³⁴ <http://www.iarc.fr/pageroot/PRELEASES/pr139a.html>

3. Argumente für ein Mammographie-Screening

Es ist unumstritten, dass die Erkennung von Brustkrebs in frühen Krankheitsstadien den Erfolg der Therapie begünstigt und so die Überlebenschance der Betroffenen erhöht. Diese Bewertung wird durch die oben erwähnten großen randomisierten Studien und auch durch die nicht-randomisierten Bevölkerungsstudien unterstützt. Überdies hat eine Studie der Universität München (Tumorregister München) aufgezeigt, dass für Frauen in der Altersgruppe ab 50 Jahre, die regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen wahrgenommen haben und bei denen sowohl bei der letzten Untersuchung als auch bei der Stellung der Brustkrebsdiagnose die Mammographie die entscheidende Methode war, in 9% der Fälle pTis-Karzinome und in 67% der Fälle pT1-Karzinome³⁵ diagnostiziert wurden [En00]. Die geschätzte 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von pTis-Karzinomen liegt bei nahezu 100%, die von pT1-Karzinomen bei etwa 86%. Neben einer generellen Reduktion der Brustkrebsmortalität sind weitere positive Effekte in *Screening*-Studien beobachtet worden:

- ◆ *Entdeckung kleiner Karzinome*: Andersson et al. [An88] berichten von einem beträchtlichen Anteil kleiner Mammakarzinome bei *Screening*-Patientinnen. Zwar sind neben Tumorgöße auch andere Prognoseparameter wie beispielsweise Lymphknotenstatus oder Differenzierungsgrad relevant, jedoch sind Tumorgöße und Lymphknotenbefall korreliert, und die Größe eines Mammakarzinoms steht mit der Überlebenswahrscheinlichkeit (umgekehrt proportional) in Relation [Ca89]. Ein Mammakarzinom mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm besitzt eine prognostisch noch sehr günstige Größe (90% Wahrscheinlichkeit, die nächsten 20 Jahre zu überleben); insgesamt gilt: je kleiner der entdeckte Tumor, desto höher die Langzeitüberlebensrate [Sm97]³⁶.
- ◆ *Verbesserung der Lebensqualität*: Amputationen der Brust gehen mit gesundheitlichen und vor allem auch psychischen und emotionalen Belastungen für die betroffene Frau einher. Bei kleinen Karzinomen sind häufig schonendere und brusterhaltende Therapien möglich. In einer Studie von Maibenco et al. [Ma99], in der bei 40- bis 49-jährigen Brustkrebspatientinnen der Zusammenhang zwischen Methode der Brustkrebserkennung und Erkrankungsstadium, Behandlungsmethode sowie Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht wurde, konnten 67% der Brustkrebspatientinnen, deren Erkrankung mittels Mammographie entdeckt worden war, mit brusterhaltender Therapie behandelt werden.
- ◆ *Carcinoma-in-situ*: Mittels Mammographie-Untersuchungen können viele Karzinome in einem noch heilbaren *Carcinoma-in-situ*-, also nichtinvasivem, Stadium entdeckt werden. In vielen Fällen sind sogenannte Mikroverkalkungen die ersten Anzeichen eines Mammakarzinoms, diese sind mittels Mammographie gut erkennbar. Die Anzahl der *in-situ*-Brustkrebsfälle hat sich in den USA infolge des verstärkten Einsatzes von Mammographie-Untersuchungen bei asymptomatischen Frauen innerhalb von 15 Jahren (1983 bis 1997) et-

³⁵ TNM Klassifikation der Brust; der Zusatz "p" vor T bedeutet postoperativ.

pTis: Carcinoma *in situ*: Intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma *in situ* oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

pT1: Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung

³⁶ Studie an 280 000 Frauen, die am *Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)* in den USA teilnahmen. Dieses *Screening*-Programm bestand aus 5 Mammographie-Untersuchungen in zwei Ebenen und klinischen Untersuchungen in jährlichen Abständen. Zu Beginn des Projektes waren die Frauen im Alter von 35 bis 74 Jahren, zwischen 1973 und 1980 wurden 4 275 Brustkrebsfälle diagnostiziert. In [Sm97] werden die Ergebnisse – beispielsweise Überlebensraten in Abhängigkeit von Tumorgöße, Lymphknotenstatus und Alter bei Diagnose – nach 20 Jahren Beobachtungszeit berichtet. Die zitierten Schätzungen der Überlebensraten beziehen sich auf das Ereignis "Brustkrebs als Todesursache" (*adjusted survival*).

wa verdreifacht; ihr Anteil an allen Mammakarzinomen betrug 1997 in der weißen Bevölkerung etwa 16% [Ri00]. Der relative Anteil von *in-Situ*-Karzinomen liegt bei jüngeren Frauen etwas höher als bei älteren. Im *Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)*³⁶ in den USA betrug der Anteil der *in-situ*-Karzinome 11.5% für alle Altersgruppen (40 bis 69 Jahre bei Diagnose) und nahm mit zunehmendem Alter bei Diagnose ab; die Langzeitüberlebensrate in der Gruppe der *in-situ*-Brustkrebspatientinnen lag bei 97%.

4. Argumente gegen ein Mammographie-Screening

Einige der Kritikpunkte wurden bereits weiter oben angesprochen, im Einzelnen lauten diese:

- ♦ *Lead-time-bias*: Aus einer Vorverlegung der Diagnose resultiert in manchen Fällen keine tatsächliche Erhöhung der Überlebenszeit (*lead-time-bias*). Ist die Vorlaufzeit (*lead time*), also die Periode zwischen dem Zeitpunkt, in dem ein Karzinom theoretisch durch Mammographie diagnostiziert werden kann und dem Zeitpunkt, zu dem durch den Tumor hervorgerufene Symptome offensichtlich werden, nur kurz, so spricht dies für eine rasche Tumorprogression. In solchen Fällen kann es für eine effektive Therapie bereits zu spät sein, gleichzeitig verbringt die betroffene Frau mehr Zeit mit dem belastenden Wissen um ihre Erkrankung als dies ohne *Screening* der Fall gewesen wäre ("*emotional costs*").
- ♦ *Length-time-bias*: Im Durchschnitt langsamer wachsende Karzinome werden selektiert. Diese Brustkrebsfälle wären unter Umständen zu einem späteren Zeitpunkt auch ohne *Screening* entdeckt worden – ohne sehr viel geringere Überlebenschance der Betroffenen.
- ♦ *Intervallkarzinome*: Häufig treten sogenannte Intervallkarzinome auf, also Brustkrebsfälle, die zwischen zwei Mammographie-Untersuchungen klinisch manifest werden; es handelt sich hierbei oftmals um schnell proliferierende und schlecht differenzierte Tumoren [Po99]. Intervallkarzinome treten häufiger bei jüngeren Frauen auf, bei dichterem Brustgewebe und wenn keine Mikroverkalkungen vorliegen [Po99, Br96b]. Durch verbesserte Mammografiertechniken haben die Raten von Intervallkarzinomen im Laufe der Zeit erheblich abgenommen. In der ersten kontrollierten Studie (*HIP*, siehe Abschnitt 2.1.1) betrug der Anteil der Intervallkarzinome an allen diagnostizierten Fällen in der Interventionskohorte noch 41% [Sh97], dagegen handelte es sich in der 14 Jahre später initiierten schwedischen *Two-County*-Studie (siehe Abschnitt 2.1.2.2) nur noch bei 21% aller Brustkrebsfälle der aktiven Studienkohorte um Intervallkarzinome, obgleich hier die Abstände zwischen den Mammographie-Runden länger waren.
- ♦ *Klinisch nicht relevante Karzinome*: Durch Mammographien werden auch "klinisch nicht relevante" Karzinome entdeckt, die zwar histologisch nachweisbar sind, sich jedoch möglicherweise zu keiner Zeit als Brustkrebs manifestiert hätten; dies hat überflüssige operative Eingriffe zur Folge (*over treatment*).
- ♦ *Falsch-positive Diagnosen (geringe Spezifität)*: In einer Vielzahl der Fälle, in denen eine Mammographie eine positive Diagnose liefert, handelt es sich lediglich um einen verdächtigen Befund, der weitere Untersuchungen notwendig macht; dies hat eine Erhöhung der Biopsierate zur Folge. Ein hoher Prozentsatz der Biopsien ist "unnötig", da sich der Verdacht auf Brustkrebs nicht bestätigt. Falsch-positive Befunde haben nicht nur finanzielle Folgen für das Gesundheitswesen sondern auch psychosoziale Auswirkungen auf die Betroffenen, wie Verängstigung, Belastung und Verunsicherung [Ri97].

In einer aktuellen amerikanischen Studie [Ei98] wurde für rund 10 000 Mammogramme, die im Laufe von 10 Jahren (1984 bis 1994) in einer Kohorte von 2200 Frauen erstellt wur-

den, retrospektiv die Rate falsch-positiver Diagnosen ermittelt: 24% der Frauen mit regelmäßigen Mammographie-Untersuchungen hatten mindestens einmal eine falsch-positive Diagnose. Das kumulative Risiko einer falsch-positiven Diagnose nach 10 Mammogrammen belief sich auf 49%. In den schwedischen randomisierten Studien lieferten beim Erst-*Screening* 46 bis 74% und beim Zweit-*Screening* 36 bis 50% aller vorgenommenen Biopsien gutartige Resultate [Ta96].

In den Niederlanden waren in den Jahren 1990 bis 1992, in denen rund 400 000 Frauen zwischen 50 und 69 Jahren der Einladung zu einem Brustkrebs-*Screening* nachkamen, lediglich 6 von 1000 Aufnahmen falsch-positiv, bei 49% der positiven (verdächtigen) Diagnosen handelte es sich tatsächlich um Brustkrebs. Bei etwa der Hälfte der falsch-positiven Diagnosen konnte mittels nicht-invasiver Methoden (klinische Mammographie, Ultraschall, Zytodiagnostik) ein Malignom ausgeschlossen werden. Bei 68% aller durchgeführten Biopsien wurden maligne Läsionen entdeckt.

- ♦ *Kosten*: Wright und Mueller greifen in ihrer Publikation [Wr95] scharf die in vielen Ländern stattfindenden Brustkrebs-*Screening*-Kampagnen an, insbesondere dann, wenn ein *Screening* aus öffentlichen Mitteln finanziert werden soll ("*public funding for breast cancer screening in any age group is not justifiable*"). Die Autoren gehen davon aus, dass 5% der *Screening*-Mammographien verdächtige Befunde liefern und hiervon sich wiederum nur etwa 7 bis 20% bestätigen. Nach ihrer Abschätzung belaufen sich die mittleren jährlichen Kosten für ein "gerettetes Leben" auf £ 558 000. Die Autoren halten solche Summen für ungerechtfertigt und unakzeptabel. (Die von Wright und Mueller angegebenen Raten falsch-positiver Diagnosen beziehen sich übrigens auf die Ergebnisse der kanadischen NBSS aus dem Jahre 1988 und stellen mit 80 bis 93% (aller positiven Diagnosen) zweifellos keine repräsentative Schätzung dar.)

In erheblichem Gegensatz zu den Berechnungen von Wright und Mueller stehen die Ergebnisse einer niederländischen Studie [Ko95]. Nach Meinung der Autoren stehen Nutzen, Schaden und Kosten in einem ausgewogenen Verhältnis. Von den beim *Screening* entdeckten Brustkrebsfällen handelte es sich bei 38% um nichtinvasive oder kleine invasive Karzinome (bis zu 1 cm) mit guten Heilungsaussichten. Die geschätzten Kosten pro "gewonnenes Lebensjahr" werden in den Niederlanden auf 3000 bis 5000 US\$ beziffert [Ko91] und können somit – verglichen mit anderen Gesundheitsvorsorgeprogrammen – als ausgesprochen kosteneffektiv bezeichnet werden.

Das in diesem Kapitel bearbeitete Thema ist sehr komplex; eine detaillierte Abhandlung unter kritischer Prüfung und Einbeziehung aller publizierter Daten und Meinungen und von Pro und Kontra würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen (eine MEDLINE-Literaturrecherche ergab etwa 6700 Treffer zu den Stichwörtern *mammography*, *screening* und *breast cancer* alleine für Veröffentlichungen von 1990 bis 2001). Dennoch wurde versucht, einen gewissen Überblick über die Thematik und einen Einblick in die Kontroversen zu geben. Da das zentrale Thema der vorliegenden Dissertation das strahleninduzierte Risiko von Brustkrebserkrankungen ist, wird nachfolgend auf das durch regelmäßige Mammographien verursachte Strahlenrisiko eingegangen.

5. Bewertung des Strahlenrisikos infolge regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen

5.1 Bestehende Meinungen und vorliegende Analysen

Neben den oben genannten Einwänden ist ein vielfach angeführtes Argument gegen regelmäßige Mammographie-Untersuchungen asymptotischer Frauen die hierdurch verursachte Strahlenbelastung – insbesondere bei Frauen jüngerer Alters.

Von Lengfelder [Le97] werden aufgrund vermeintlich hoher Strahlenrisiken die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie³⁷ zumindest für jüngere Frauen abgelehnt. Einschränkend wird dem Brustkrebs-*Screening* für Frauen über 50 Jahren ein gewisser "Sinn" eingeräumt. Allerdings beruft sich Lengfelder auf die Kostenschätzungen der oben erwähnten – irreführenderweise als "Metaanalyse" bezeichneten – Veröffentlichung von Wright und Mueller [Wr95], um diese Aussage sogleich zu relativieren.

Im höchsten Maße drastisch wird das Strahlenrisiko durch regelmäßige Mammographien von Schmitz-Feuerhake in einer Presseerklärung eingeschätzt: "Mammographie ist eine kanzerogene Methode, bei der gesunde Frauen in derselben Größenordnung krank gemacht wie Mammakarzinome entdeckt werden." Schmitz-Feuerhake et al. [Sc97] legen in ihrer Nutzen-Kosten-Analyse das BEIR V³⁸-Risikomodell zugrunde ([BE90], siehe auch Kapitel KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN) und gehen von einer Reduktion der Brustkrebsmortalität durch *Screening* von 20% aus. Die Autoren erhalten – abhängig von Alter bei Beginn des *Screenings* – Werte für das Nutzen-Kosten-Verhältnis von weniger als 2 (jährliche Untersuchungen bis zum 70. Lebensjahr). Das geringe Nutzen-Kosten-Verhältnis kommt zum einen dadurch zustande, dass Schmitz-Feuerhake et al. von einer Organdosis von 8.8 mGy pro Untersuchung (in zwei Ebenen) und von einer höheren relativen biologischen Wirksamkeit (Faktor 2) der bei der Mammographie verwendeten (weichen) Röntgenstrahlung ausgehen; zudem gehen Schmitz-Feuerhake et al. von einer verdoppelten Strahlenempfindlichkeit für Frauen ab 45 Jahren aufgrund einer Östrogensersatztherapie aus. Zum anderen stellen die Autoren die Anzahl der durch *Screening* geretteten Leben der Anzahl der strahleninduzierten Brustkrebsfälle gegenüber, d.h. sie vergleichen eine Reduktion der Mortalität mit einem Anstieg der *Inzidenz*. Üblicherweise wird in Nutzen-Kosten-Analysen dagegen das Verhältnis "geretteter Leben" zu "Todesfällen infolge eines strahleninduzierten Brustkrebses" gebildet.

Zu einer ebenfalls extremen Hochrechnung des Schadens regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen gelangt Gofman [Go96]. Wie im APPENDIX III: GOFMAN genauer erläutert, versucht er in seinem Buch "*Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this disease*" nachzuweisen, dass 75% aller in den USA diagnostizierten Brustkrebsfälle auf Strahlenbelastungen vergangener Jahre, hauptsächlich aus dem medizinischen Bereich, zurückzuführen sind. Gofman betrachtet dabei Strahlenbelastungen der Jahre 1920 bis 1960 und schätzt altersspezifische jährliche Dosiswerte für diesen Zeitraum. Dosen, die aus Strahlenbelastungen durch Mammographien resultieren werden dabei nicht berücksichtigt, da er bei seiner Studie nur "übliche" Verfahren des Zeitraumes 1920 bis 1960 einbezieht. Mammographie-Untersuchungen bei asymptotischen Frauen waren jedoch erst ab den 60er/70er Jahren verbreitet. Vorher wurden in erster Linie Frauen mittels Mammographie untersucht,

³⁷ Basismammographie zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr, danach regelmäßige Mammographie-Untersuchungen für Frauen ab dem 40. Lebensjahr in zweijährlichen, ab dem 50. Lebensjahr in jährlichen Abständen.

³⁸ BEIR: *Biological Effects of Ionizing Radiations*. Vergleiche auch Fußnote 9

bei denen bereits Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung bestand. Dennoch geht der Verfasser der Frage nach, "wie hoch der Preis" (ausgedrückt in zusätzlichen Brustkrebsfällen) wäre, wenn in jüngerer Zeit Mammographieprogramme in den Vereinigten Staaten flächendeckend implementiert worden wären. Unter Einberechnung einer Dosis von 2 mGy pro Untersuchung würden laut Gofman beispielsweise bei Annahme jährlich durchgeführter Aufnahmen in der Gruppe der 40- bis 64-Jährigen nach einer gewissen Zeit (nach Erreichen des "Gleichgewichtszustandes", siehe APPENDIX III: GOFMAN) 19 900 durch ein *Screening* strahleninduzierte Brustkrebsfälle *jährlich* klinisch manifest. Dies entspräche 11% *aller* jährlich diagnostizierter Mammakarzinome in den USA (basierend auf den Zahlen von 1994).

Im Gegensatz hierzu stehen Aussagen beispielsweise von Mettler et al. [Me96], Feig et al. [Fe90, Fe97] oder Jung [Ju01].

Mettler et al. [Me96] verwenden in ihrer Nutzen-Risiko-Analyse altersabhängige Risikoschätzungen von Tokunaga et al. [To94, siehe auch Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE] und kommen zu dem Schluss, dass der mögliche Schaden durch das Strahlenrisiko regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen kein signifikanter Faktor sei, der eine Teilnahme an einem Brustkrebs-*Screening*-Programm beeinflussen sollte; dies gelte selbst für Frauen, die bereits ab ihrem 35. Lebensjahr ein jährliches *Screening* erwägen. Mettler et al. sprechen beispielsweise von einem Nutzen-Risiko-Verhältnis von über 50 für eine Frau bis zu ihrem 70. Geburtstag, die sich ab ihrem 40. Lebensjahr jährlichen Mammographie-Untersuchungen unterzogen hätte, d.h. dem Risiko eines strahleninduzierten Brustkrebsfalles mit tödlichem Ausgang stehen mindestens 50 durch Früherkennung vermiedene Brustkrebstodesfälle gegenüber. Bei ihren Schätzungen gehen Mettler et al. von 2.8 mGy pro Untersuchung (in zwei Ebenen) aus, einem *Screening* in jährlichen Abständen und einer Reduktion der Brustkrebsmortalität von 25% für Frauen, die ab ihrem 40. Lebensjahr an einem *Screening* teilnehmen. Zudem setzen Mettler et al. offensichtlich einen altersabhängigen Korrekturfaktor für den Risikotransfer mit 1/6 bis 1/3 an (ohne dies explizit zu erwähnen, jedoch lassen sich diese Faktoren durch Nachrechnen ermitteln), bevor sie die zusätzlichen relativen Raten, die sich aus den Daten der japanischen Atombombenüberlebenden ableiten, auf die amerikanische Bevölkerung übertragen (zu Risikotransfer siehe Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE, Abschnitt 4 oder Kapitel KOMBINIERTER STUDIENKOHORTEN, Abschnitt 3).

In ihrer Analyse von 1990 bezeichnen Feig und Ehrlich [Fe90] das Risiko eines strahleninduzierten Brustkrebsfalles mit tödlichem Ausgang im Vergleich zum Nutzen regelmäßiger Mammographie-Untersuchungen als vernachlässigbar gering. Die Berechnung der strahlenbedingten zusätzlichen Todesfälle durch Brustkrebs erfolgte dabei mithilfe von Risikoeffizienten der *National Institutes of Health* aus dem Jahre 1985 [NI85]. Sieben Jahre später kommen Feig und Hendrick [Fe97] ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das theoretische Strahlenrisiko im Vergleich zu dem erzielten Nutzen eines Brustkrebs-*Screenings* durch Mammographien extrem klein ist. In ihrer aktuelleren Analyse wendeten die Autoren die Risikoschätzungen des BEIR⁵ V-Komitees an ([BE90]; siehe auch Kapitel KOMBINIERTER STUDIENKOHORTEN). Feig und Hendrick betrachteten nun lediglich die Altersgruppe "40 bis 49 Jahre bei *Screening*", gingen von einer Organdosis von 4 mGy pro *Screening*-Runde und von Untersuchungen in jährlichen Abständen aus und nahmen eine durch das *Screening* bedingte Reduktion der Brustkrebsmortalität von 24% an. Pro Todesfall infolge eines strahleninduzierten Mammakarzinoms werden nach Einschätzung der Autoren 48.5 Leben durch das Mammographie-*Screening* gerettet.

Jung [Ju01] berücksichtigt bei seiner Schätzung von Nutzen und Risiko eines Mammographie-*Screenings* eine Dosis von 4 mGy pro Untersuchung (in 2 Ebenen) und eine um den Faktor 2 höhere relative biologische Wirksamkeit weicher Röntgenstrahlung. Ausgehend von

den im BEIR⁵ V-Report [BE90] angegebenen Risikokoeffizienten für Brustkrebsmortalität (Lebenszeitrisko) erhält Jung beispielsweise für Frauen im Alter von 45 Jahren pro Mammographie-Untersuchung 4 zusätzliche Brustkrebsfälle bzw. 1 bis 2 Todesfälle durch strahleninduzierten Brustkrebs pro 100 000 untersuchte Frauen. Bei Annahme eines Screenings mit 6 Runden in zweijährlichen Abständen und einer maximalen Mortalitätsreduktion von 20% – Jung legt keine konstante Reduktion der Brustkrebsmortalität zu Grunde, sondern geht von einer im Laufe der Zeit nach *Screening*-Beginn zunehmenden, anschließend konstanten und danach wieder abnehmenden Reduktion aus – berechnet Jung ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von etwa 6 für ein *Screening* zwischen 40 und 50 Jahren und von etwa 25 für ein *Screening* zwischen 50 und 60 Jahren.

5.2 Vorabschätzung eines Nutzen-Risiko-Faktors

Wie die Abschnitte 3 und 4 dieses Kapitels verdeutlicht haben, hat die Diskussion für und gegen ein Mammographie-*Screening* 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 zunächst in einfachster Form präsentiert:

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. Die zusätzliche relative Rate (*excess relative rate*, Δrr ³⁹) kann als die Anzahl der induzierten, also zusätzlichen, Fälle pro spontan auftretendem Fall abgeschätzt werden:

$$\Delta rr = \frac{N_x}{N_0}$$

Eine Schätzung für die zusätzliche relative Rate *pro* Dosiserheit erhält man durch Division mit der Dosis D .

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 geschätzten Anzahl der vermiedenen Brustkrebs-Todesfälle, $N_0 \cdot M/I \cdot \delta$, zur geschätzten Anzahl der bei einer Dosis D (in Gy) induzierten Brustkrebs-Todesfälle, $N_x \cdot M/I$ ³⁹, lautet unter Annahme einer linearen Dosisabhängigkeit:

$$\rho = \frac{N_0 \cdot M/I \cdot \delta}{N_x \cdot M/I} = \frac{1}{\Delta rr / \text{Gy}} \cdot \frac{\delta}{D}$$

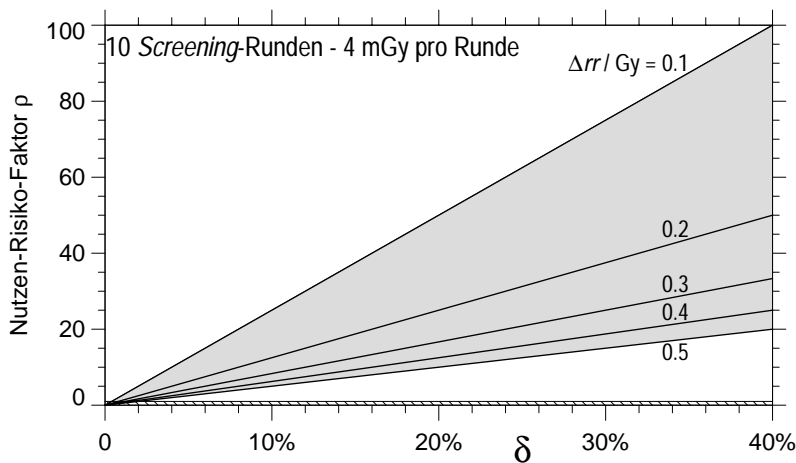
³⁹ Würde ein Mammographie-*Screening* bis zum Lebensende stattfinden, so wäre die geschätzte Anzahl der induzierten Brustkrebs-Todesfälle $N_x \cdot M/I \cdot (1-\delta)$. Ein *Screening* wird jedoch meist nur bis zum 70. Lebensjahr durchgeführt. So gilt nur für einen Teil der theoretisch induzierten 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.

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:

$$\frac{1}{\Delta rr / \text{Gy}} \cdot \frac{\delta}{D} > 1 \quad \text{oder} \quad \frac{\delta}{D} > \Delta rr / \text{Gy}$$

Wird zunächst vereinfachend angenommen, dass $\Delta rr / \text{Gy}$ einen altersunabhängigen, also für jedes Alter (bei Exposition) konstanten, Wert hat, so lässt sich für verschiedene Dosen, D , verschiedene Werte von $\Delta rr / \text{Gy}$ und verschiedene δ auf einfache Weise der Nutzen-Risiko-Faktor, ρ , bestimmen. Werden beispielsweise zehn *Screening*-Runden angenommen und eine mittlere Brustdosis von 4 mGy pro Untersuchung (in 2 Ebenen) angesetzt, so beläuft sich die kumulierte Dosis D auf 0.04 Gy. In Abb.K1 ist für dieses Beispiel und für Werte $\Delta rr / \text{Gy}$ zwischen 0.1/Gy und 0.5/Gy der Nutzen-Risiko-Faktor ρ in Abhängigkeit von δ aufgetragen.

Abb.K1:



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 mGy; von oben nach unten: zusätzliche relative Rate pro Gy = 0.1; 0.2; 0.3; 0.4; 0.5

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 der zusätzlichen relativen Raten, Δrr , pro Gy liegen im Mittel deutlich unterhalb von 1. Unter der vorsichtigen Annahme von $\Delta rr / \text{Gy} = 0.5$ ist in Abb.K1 der Nutzen-Risiko-Faktor, ρ , für verschiedene Werte, δ , einer Mortalitätsreduktion gegeben (untere Linie). 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 Gy ein ρ von 10 an. Für $\Delta rr / \text{Gy} = 0.1$ beträgt der Nutzen-Risiko-Faktor, ρ , das fünffache, liegt also bei Annahme von $\Delta = 20\%$ und 0.04 Gy bei 50 (obere Linie).

In der Abbildung ist durch das schraffierte Band derjenige Bereich angedeutet, der einem Nutzen-Risiko-Verhältnis von 1 oder weniger entspricht, bei dem also ein Mammographie-*Screening* keinesfalls in Betracht käme. Unter der Annahme der sehr konservativen Risikoschätzung $\Delta rr / \text{Gy} = 0.5$ wäre dies der Fall, wenn die Reduktion der Brustkrebsmortalität geringer wäre als 2%. Bei einem so geringen Nutzen wäre jedoch das *Screening* ohnehin nicht gerechtfertigt.

5.3 Abschätzung der Strahlenrisiken in der vorliegenden Arbeit

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die wichtigsten Studien zum Brustkrebsrisiko nach Strahlenbelastung vorgestellt, gegebenenfalls die zugehörigen Risikomodelle näher erläutert und mittels geeigneter Abbildungen illustriert. Zur Abschätzung des zusätzlichen Risikos eines Brustkrebstodesfalles infolge der durch ein Mammographie-Screening verursachten Strahlenexposition werden nun einige Risikomodelle für strahleninduzierten Brustkrebs ausgewählt:

- das im Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE, Abschnitt 3.1.4.3, Gleichung V_A , beschriebene *Age-attained-Modell*^{▶A}, das aus der eigenen Risikomodellierung der Daten japanischen *Life Span Study (LSS)* resultiert

$$\Delta rr(a, D) = D \cdot \left(3.592 \cdot \frac{1}{1 + \exp(-(50-a)/2.5)} + 0.584 \cdot \frac{1}{1 + \exp((50-a)/2.5)} \right)$$

- das *Age-at-exposure-Modell*^{▶A}, das aus den Daten der MASSACHUSETTS-TBC-STUDIE (siehe KAPITEL 3.B) abgeleitet wurde [Bo91]

$$\Delta rr = 0.708 \cdot D \cdot \exp(-0.0744 \cdot (e - 20))$$

- das *Age-at-exposure-Modell*^{▶A}, das aus der Risikoanalyse der Daten der SWEDISH BENIGN BREAST DISEASE STUDY (siehe KAPITEL 3.E, Gleichung $I_{[Ma95]}$) von Mattsson et al. [Ma95] resultiert

$$\Delta rr = 0.69 \cdot D \cdot \exp(-0.054 \cdot D) \cdot \exp(-0.060 \cdot (e - 40))$$

- die Risikoschätzung, die sich aus der Studie der ZERVIXKARZINOM PATIENTINNEN ergibt (für jedes Alter und jedes Expositionsalter konstanter Wert, siehe KAPITEL 3.H)

$$\Delta rr = 0.27 \cdot D$$

Die Daten der ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN sind zwar vorwiegend die 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 auch Abschnitt 5.5.5), zum anderen, da die japanische Bevölkerung sehr viel niedrigere Brustkrebs-Normalraten hat als eine westliche Bevölkerung (siehe auch Abschnitt 5.5.1). Im Sinne einer vollständigen Präsentation der wichtigsten strahlenepidemiologischen Studien wird jedoch im Folgenden auch das *Age-attained-Risikomodell*, das aus den Daten der Atombombenüberlebenden ermittelt wurde, diskutiert.

Die Risikomodelle der MASSACHUSETTS-TBC-STUDIE und der SWEDISH BENIGN BREAST DISEASE STUDY 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 noch der Unsicherheit durch den Vergleich harter γ -Strahlung mit relativ niederenergetischer Röntgenstrahlung. Die Risikomodelle können daher als hauptsächliche Grundlage der Risikobewertung von Mammographiestrahlung dienen.

Die Risikoschätzung für die ZERVIXKARZINOM-PATIENTINNEN wurde gewählt, da es sich bei dem untersuchten Kollektiv um eine westliche Kohorte handelt, die Dosen für das Brustgewebe relativ gering waren und insbesondere deswegen, weil das Alter bei Zervixkarzinomdiagnose – und somit das Alter bei Bestrahlung – im Mittel 50 Jahre beträgt. Daten zum strahleninduzierten Mammakarzinom für höhere Expositionsalter sind rar (siehe Abschnitt 5.5.4), daher wird die Risikoschätzung, trotz der auch hier bestehenden Unsicherheiten, nachfolgend mit herangezogen. Die *SWEDISH BENIGN BREAST DISEASE STUDY* besteht etwa zur Hälfte aus Frauen, die nach ihrem 40. Lebensjahr bestrahlt wurden.

In den Abbildungen K3 bis K6 sind – jeweils in Abhängigkeit von Erstexpositionsalter (Alter bei Beginn des *Screenings*) und Alter bei Diagnose – die zusätzlichen absoluten Raten, also die Anzahl zusätzlicher (strahleninduzierter) Brustkrebsfälle pro 100 000 Frauen, für ein *Screening* in *jährlichen* Abständen mit mammographischen Untersuchungen bis zum Alter von einschließlich 70 Jahren dargestellt. Zudem ist jeweils das zusätzliche Lebenszeitrisiko^A in Abhängigkeit von Alter bei Erstexposition (d.h. Alter bei Beginn des *Screenings*) gegeben. Als Brustdosis infolge einer Zwei-Ebenen-Mammographie werden weiterhin 4 mGy angenommen.

Auf die analoge Darstellung der zusätzlichen absoluten Raten infolge eines *Screenings* in *zweijährlichen* Abständen wurde verzichtet, da in diesem Fall näherungsweise von einer Halbierung der Fallzahlen bzw. des Lebenszeitrisikos ausgegangen werden kann.

Bei der Berechnung der zusätzlichen absoluten Brustkrebsraten und des zusätzlichen Lebenszeitrisikos ist die Annahme einer altersspezifischen Brustkrebsnormalrate, r_0 , notwendig^A. Da für Deutschland keine flächendeckende Krebsregistrierung besteht, ist man auf Schätzungen der Brustkrebsinzidenz angewiesen. Für die hier vorgenommenen Berechnungen wurde eine glatte Funktion verwendet, die mittels nichtlinearer Regression an die Schätzung der deutschen Brustkrebsrate für das Jahr 1995 von Ferlay et al. [Fe99] angepasst wurde (siehe Abb.K2). Bei der Abschätzung des Lebenszeitrisikos wurden konkurrierende (lebenszeitverkürzende) Risiken berücksichtigt, indem die (bedingten) Überlebenswahrscheinlichkeiten^A für Frauen in Deutschland (1997 bis 1999) [St01] einberechnet wurden.

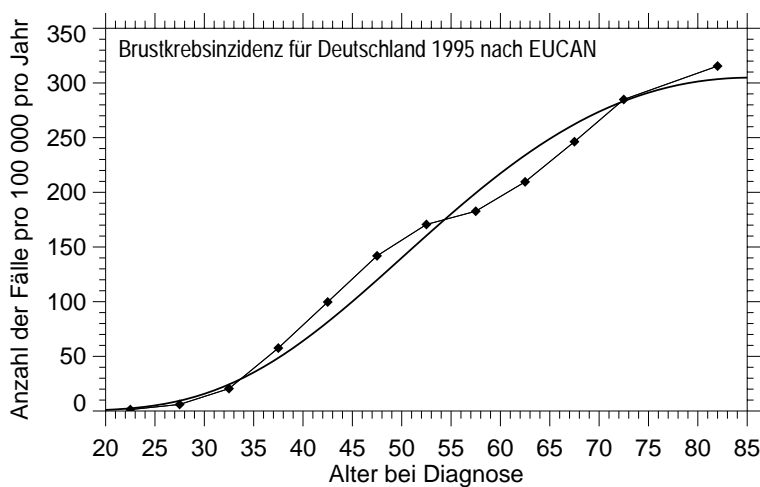


Abb.K2:

Altersspezifische jährliche Normalrate für Brustkrebsinzidenz (Anzahl der Fälle pro 100 000 Frauen pro Jahr) nach [Fe99] (♦) und mittels nichtlinearer Regression ermittelte glatte Funktion nach der Gleichung

$$r_0(a) = 140 \cdot \exp\left(2.9 \cdot \ln\left(\frac{a}{50}\right) - 2.7 \cdot \ln^2\left(\frac{a}{50}\right)\right)$$

(dickere Linie).

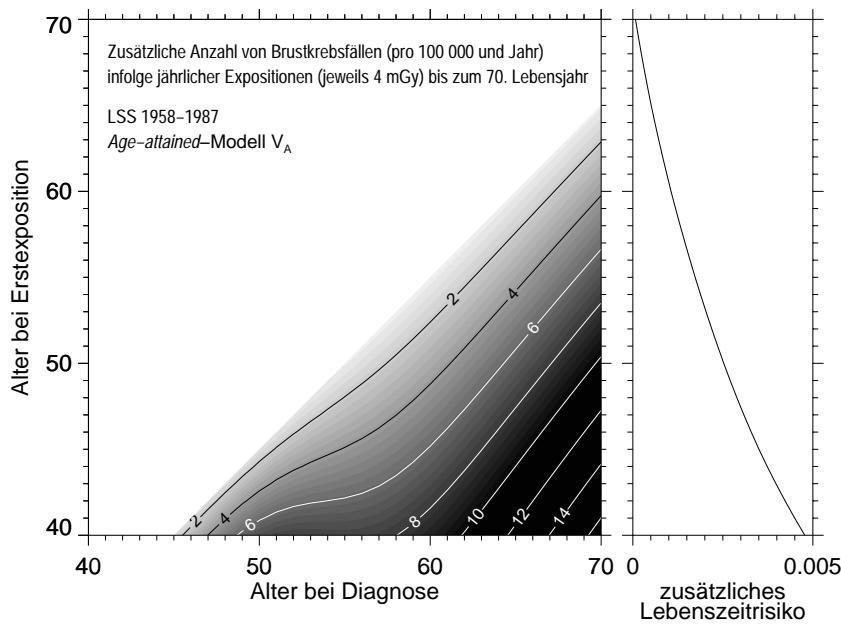


Abb.K3:

Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle (pro Jahr und 100 000 Frauen) infolge jährlicher Mammographien bis zum 70. Lebensjahr bei Annahme einer Dosis von 4 mGy pro Mammographie-Untersuchung, in Abhängigkeit von Erstexpositionsalter (Alter bei Beginn des Screenings) und Alter bei Diagnose. In der rechten Graphik ist das hieraus resultierende zusätzliche Lebenszeitrisiko in Abhängigkeit von Alter bei Erstexposition dargestellt. Das zugrunde liegende Age-attained-Risikomodell ist aus den Inzidenzdaten der ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN abgeleitet.

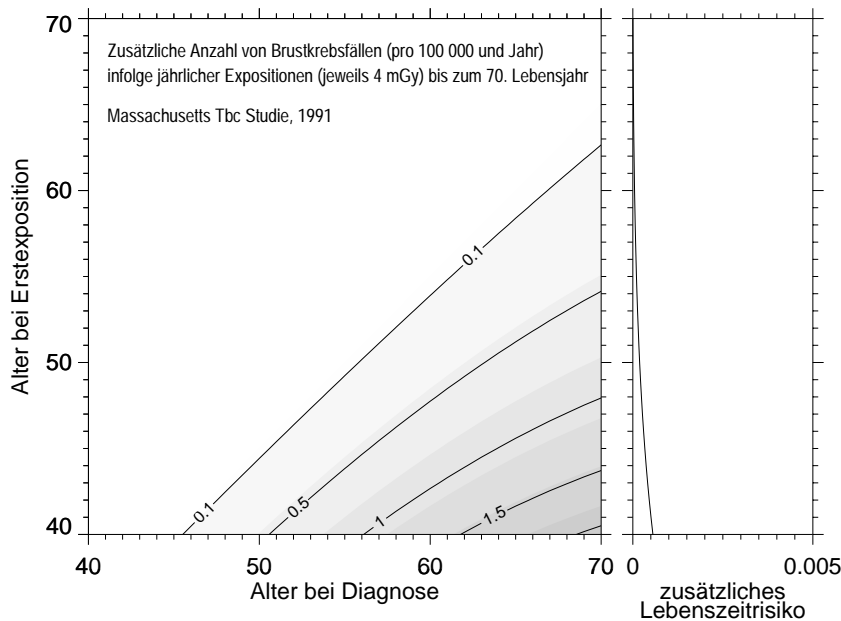


Abb.K4:

Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle (pro Jahr und 100 000 Frauen) infolge jährlicher Mammographien in Abhängigkeit von Erstexpositionsalter und Alter bei Diagnose und das hieraus resultierende zusätzliche Lebenszeitrisiko in Abhängigkeit von Alter bei Erstexposition (analog zu Abb.K3). Das zugrunde liegende Age-at-exposure-Risikomodell ist aus den Inzidenzdaten der MASSACHUSETTS TBC-STUDIE abgeleitet.

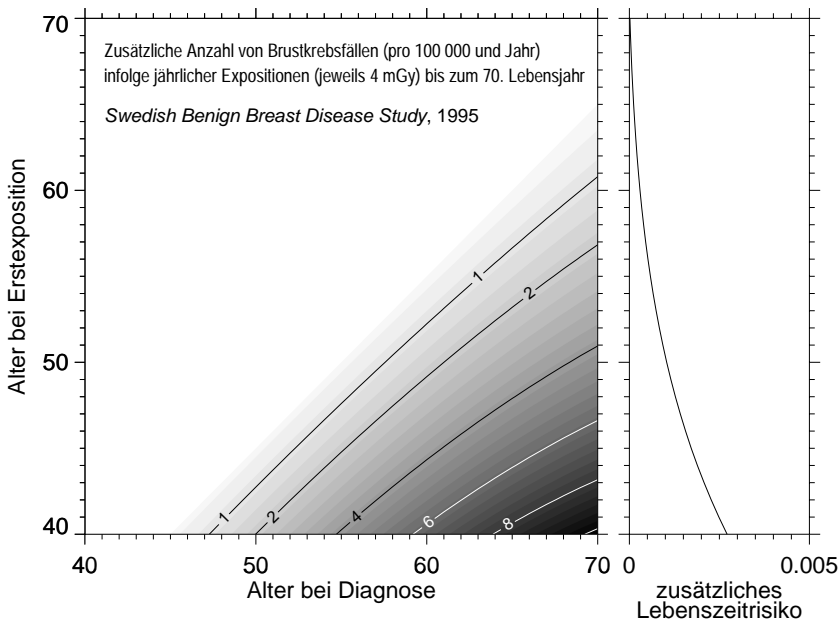


Abb.K5:

Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle (pro Jahr und 100 000 Frauen) infolge jährlicher Mammographien in Abhängigkeit von Erstexpositionsalter und Alter bei Diagnose und das hieraus resultierende zusätzliche Lebenszeitrisiko in Abhängigkeit von Alter bei Erstexposition (analog zu Abb.K3). Das zugrunde liegende *Age-at-exposure*-Risikomodell ist aus den Inzidenzdaten der SWEDISH BENIGN BREAST DISEASE STUDY abgeleitet.

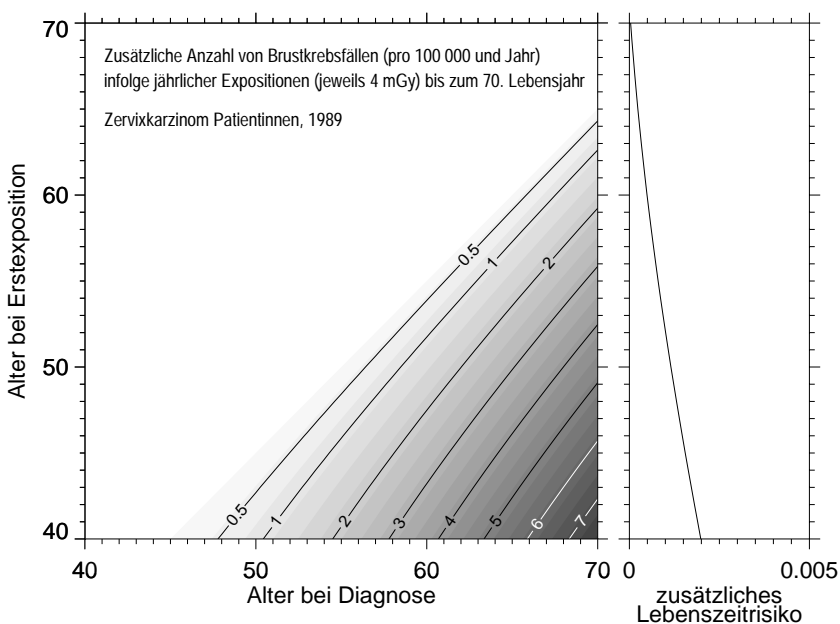


Abb.K6:

Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle (pro Jahr und 100 000 Frauen) infolge jährlicher Mammographien in Abhängigkeit von Erstexpositionsalter und Alter bei Diagnose und das hieraus resultierende zusätzliche Lebenszeitrisiko in Abhängigkeit von Alter bei Erstexposition (analog zu Abb.K3). Die zugrunde liegende Risikoschätzung ist aus den Daten der ZERVIXKARZINOM-PATIENTINNEN abgeleitet.

Die Annahme eines jährlichen Mammographie-Screenings für – im Extremfall – 40- bis 70-jährige Frauen ist rein hypothetisch und darf nicht als Empfehlung missverstanden werden. Ein solches Szenario ist gewissermaßen als Grenzfall zu werten. Nach 30 Jahren regelmäßiger Röntgenuntersuchungen der Brust würde hier die kumulierte Organdosis 120 mGy betragen. Wird ein anderer Wert für die Organdosis zugrunde gelegt, so erhöhen bzw. verringern sich die Schätzungen für die zusätzlichen relativen Raten und die Lebenszeitrisiken proportional, da in allen oben betrachteten Risikomodellen die Dosisabhängigkeit linear ist.

Das *Age-attained*-Modell für die ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN postuliert das höchste zusätzliche Risiko (Abb.K3). Für Frauen, die im Alter von 40 Jahren ihre erste Untersuchung durch ein Röntgenmammogramm und danach in jährlichen Abständen weitere Mammographien bis zum Alter 70 erhalten, läge demnach das zusätzliche Lebenszeitrisiko bei nahezu 0.5%. Wird

dagegen von einem *Screening* ab 50 Jahren ausgegangen, so resultierte ein zusätzliches Lebenszeitrisko von 0.25%. Zum Vergleich: das "normale" Lebenszeitrisko für Frauen in Deutschland, an Brustkrebs zu erkranken liegt – legt man die altersspezifische Brustkrebsrate aus Abb.K2 und die Überlebensfunktion nach [St01] zugrunde – bei 9%.

Im Vergleich hierzu halbieren sich bei Annahme des Risikomodells von Mattsson et al. [Ma95] (*SWEDISH BENIGN BREAST DISEASE STUDY*) oder der Risikoschätzung für die ZERVIX-KARZINOM-PATIENTINNEN [Bo89] in etwa die Fallzahlen der durch ein *Screening* theoretisch strahlenbedingten Brustkrebsfälle (Abbildungen K5 und K6): Die zusätzlichen Lebenszeitriskiken betragen hier 0.27% und 0.2% (*Screening* ab 40 in jährlichen Abständen bis 70) bzw. 0.1% und 0.12% (*Screening* ab 50).

Wird schließlich das von Boice et al. [Bo91] (*MASSACHUSETTS TBC STUDIE*) gegebene Modell angewendet, sind die geschätzten zusätzlichen Lebenszeitriskiken nochmals um einen Faktor von etwa 3 niedriger. Selbst bei Annahme eines Brustkrebs-*Screenings* über den Zeitraum von 30 Jahren ab dem Alter 40 würde sich demnach das Lebenszeitrisko nur unwesentlich erhöhen (zusätzliches Lebenszeitrisko < 0.06%).

Unabhängig vom Risikomodell handelt es sich bei der jeweils geschätzten zusätzlichen Rate um eine Größenordnung, die im Vergleich zur Normalrate gering ist, d.h. im Bereich der natürlichen statistischen Schwankung liegt.

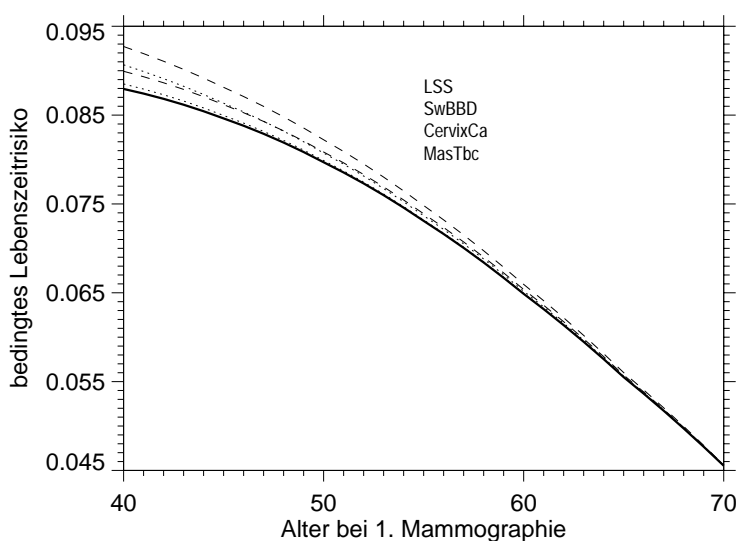


Abb.K7: Bedingtes Lebenszeitrisko, an Brustkrebs zu erkranken in Abhängigkeit vom Alter bei Erstmammographie. Die untere Linie stellt dabei das "spontane" Lebenszeitrisko dar. Bei den darüberliegenden Kurven handelt es sich um Lebenszeitriskiken, in die sowohl das spontane als auch das durch *jährliche* Mammographie-Untersuchungen (jeweils 4 mGy Organdosis) verursachte Risiko nach unterschiedlichen Risikomodellen einberechnet wurde. Von oben nach unten: erhöhtes Lebenszeitrisko nach dem *Age-attained*-Modell für die ATOMBOMBENÜBERLEBENDEN (siehe Abb.K3); nach dem *Age-at-exposure*-Modell für die *SWEDISH BENIGN BREAST DISEASE STUDY* (gepunktete Linie; siehe Abb.K5); nach der Risikoschätzung für die ZERVIXKARZINOMPATIENTINNEN (gestrichelte Linie; siehe Abb.K6) und nach dem *Age-at-exposure*-Modell für die Massachusetts-Tbc-Studie (siehe Abb.K4).

In Abb.K7 sind zum direkten Vergleich die bedingten Lebenszeitriskiken^A, an einem Mamma-karzinom zu erkranken, nach allen vier der oben betrachteten Risikomodelle in Abhängigkeit vom Alter zu Beginn eines Mammographie-Screenings in *jährlichen* Abständen gegeben. Die untere Kurve stellt dabei zunächst das "normale" bedingte Lebenszeitrisiko dar, also das altersabhängige Risiko, im Verlauf des weiteren Lebens an Brustkrebs zu erkranken unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken (d.h. in die Berechnung geht die bedingte Überlebens-wahrscheinlichkeit^A ein, also die Überlebenswahrscheinlichkeit in einem bestimmten Alter). Die Kurven oberhalb des "normalen" Lebenszeitriskikos repräsentieren die gesamten Lebens-zeitriskiken, wenn das durch die Strahlenbelastung regelmäßiger Mammographie-Untersuchun-gen verursachte Risiko einberechnet wird.

5.4 Nutzen eines Mammographie-Screenings im Verhältnis zum Risiko

Für die Berechnung des Nutzens eines Mammographie-Screenings werden im Folgenden eine durch das *Screening* verursachte Verringerung der Brustkrebsmortalität um 10 bis 30% ange-nommen. Der Nutzen wird hier als Anzahl der durch ein *Screening* "geretteten" Leben (ver-miedenen Brustkrebs-Todesfälle) definiert. Das Risiko sind die durch ein *Screening* mögli-cherweise strahleninduzierten Brustkrebsfälle, die auf der Basis obiger Modelle geschätzt wur-den, und zum Tode führen (Lebenszeitrisiko). Die *Follow-up*-Zeiten für die in Abschnitt 2.1 dieses Kapitels beschriebenen randomisierten Studien gehen teilweise viele Jahre über den Zeitpunkt hinaus, zu dem entweder keine systematischen Mammographie-Untersuchungen bei den Frauen der Interventionskohorte mehr stattgefunden oder aber die Frauen der Kontroll-gruppe ebenfalls Einladungen zum Mammographie-Screening erhalten haben. Die Mortali-tätsreduktion in den Interventionsgruppen war dennoch in vielen Studien auch dann noch deutlich. Die in Tabelle K1 gegebenen relativen Brustkrebsmortalitätsraten beziehen sich auf den gesamten *Follow-up*-Zeitraum, stellen also einen Mittelwert dar. Der Einfachheit halber könnte nun im Folgenden eine konstante Reduktion, δ , der Brustkrebsmortalität für die Dauer des *Screenings* und für einige Jahre danach angenommen werden. Es erscheint jedoch plausi-bel, von einer kontinuierlichen Zunahme, einem anschließenden Plateau und einer nachfol-genden Abnahme der Reduktion auszugehen derart, dass der resultierende Mittelwert dem Wert δ entspricht. In Abb.K8 ist diese Vorgehensweise anhand des Beispiels $\delta = 20\%$ illu-striert.

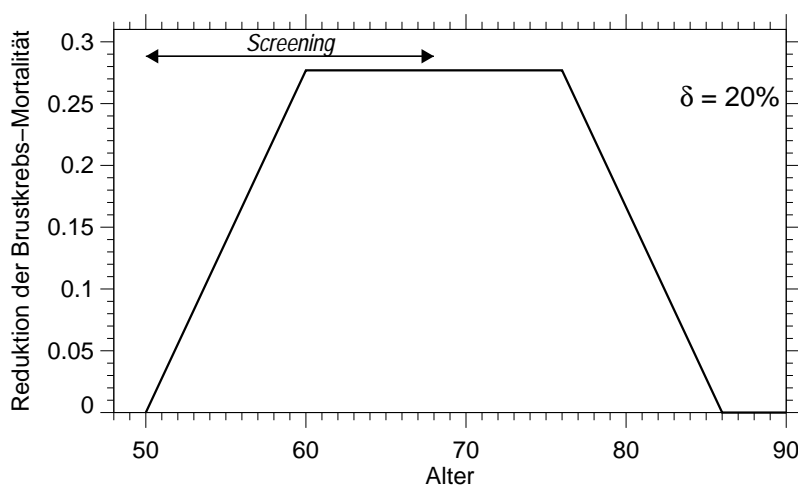


Abb.K8:

Angenommenes Modell für den zeitlichen Verlauf der Reduktion der Brustkrebs-Mortalität für $\delta = 20\%$, d.h. der über die Zeit gemittelte Wert für die Reduktion be-trägt 20%. Der Zeitraum, in dem das *Screening* stattfin-det, ist durch den waagerechten Doppelpfeil angedeute-t (z.B. 10 *Screening*-Runden ab Alter 50 in zweijährlichen Abständen).

In obigem Beispiel wird von einem *Screening* ausgegangen, das für 50-Jährige beginnt und für 68-Jährige endet (entspricht der Annahme in Tab.K2). Die ersten zehn Jahre ab *Screening*-

Beginn steigt der Wert für die Mortalitätsreduktion kontinuierlich an, bleibt dann auf einem konstanten Wert bis einschließlich acht Jahre nach Ende des *Screenings* und fällt die nächsten zehn Jahre bis auf den Wert Null kontinuierlich wieder ab. Über die 36 Jahre gemittelt beträgt dann die Reduktion der Brustkrebs-Mortalität 20%. Nachfolgend wird dieses "Modell" verwendet.

Wie bereits in Abschnitt 5.2 angedeutet (Fußnote 39), würde ein Teil der durch Strahlung verursachten Brustkrebsfälle durch das *Screening* wiederum frühzeitig entdeckt. Die Mortalität solcher potentiell induzierten Karzinome wäre dann ebenfalls geringer im Vergleich zu den "durch Zufall" oder durch Palpation erkannten Brustkrebsfällen. Da jedoch der positive *Screening*-Effekt nur eine gewisse Zeit über das *Screening* hinaus anhält, trifft die Mortalitätsreduktion nicht auf alle Brustkrebsfälle zu, die möglicherweise durch die Strahlung verursacht wurden. Daher wird im Folgenden sicherheitshalber das zusätzliche Lebenszeitrisko strahleninduzierter Mammakarzinome, die zum Tode führen, nicht reduziert.

Zur Zeit wird für Deutschland ein Mammographie-*Screening* für Frauen ab 50 Jahren mit zweijährlichen Abständen bis zum 70. Lebensjahr diskutiert. Nachfolgend ist in Tabelle K2 daher zunächst für diese Situation das "Nutzen-Risiko-Verhältnis" für die oben betrachteten vier Modelle unter Annahme verschiedener Mortalitätsreduktionen, δ , gegeben. Die Tabellen K3 und K4 enthalten die Zahlen für das Verhältnis von Nutzen zu Risiko bei Annahme eines Mammographie-*Screenings* für Frauen ab 45 Jahren (13 *Screening*-Runden in zweijährlichen Abständen) und bei Annahme eines *Screenings* für Frauen ab 40 Jahren (15 Runden in zweijährlichen Abständen).

Tab.K2: Verhältnis "geretteter Leben" infolge eines *Screenings* (für 50- bis 69-jährige Frauen in *zweijährlichem* Abstand; 4 mGy pro Runde) zu "verursachten Todesfällen" infolge eines erhöhten Brustkrebsrisikos nach obigen Risikomodellen⁴⁰.
 δ : angenommene Reduktion der Mortalität infolge eines Brustkrebs-*Screenings*.

Reduktion der Mortalität	Modell			
	LSS	MasTbc	SwBBD	CervixCa
$\delta = 10\%$	6	78	14	14
$\delta = 15\%$	9	117	22	20
$\delta = 20\%$	12	156	29	27
$\delta = 25\%$	15	195	36	34
$\delta = 30\%$	19	235	43	41

⁴⁰ LSS: Atombombenüberlebende; MasTbc: Massachusetts Tbc-Kohorte; SwBBD: Schwedische Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen; CervixCa: Zervixkarzinom-Patientinnen

Tab.K3: Verhältnis "geretteter Leben" infolge eines *Screenings* (für 45- bis 69-jährige Frauen in *zweijährlichem* Abstand; 4 mGy pro Runde) zu "verursachten Todesfällen" infolge eines erhöhten Brustkrebsrisikos nach obigen Risikomodellen⁴⁰.
 δ : angenommene Reduktion der Mortalität infolge eines Brustkrebs-*Screenings*.

Reduktion der Mortalität	Modell			
	LSS	MasTbc	SwBBD	CervixCa
$\delta = 10\%$	5	49	10	11
$\delta = 15\%$	7	73	14	16
$\delta = 20\%$	10	97	19	22
$\delta = 25\%$	12	122	24	27
$\delta = 30\%$	14	146	29	32

Tab.K4: Verhältnis "geretteter Leben" infolge eines *Screenings* (für 40- bis 69-jährige Frauen in *zweijährlichem* Abstand; 4 mGy pro Runde) zu "verursachten Todesfällen" infolge eines erhöhten Brustkrebsrisikos nach obigen Risikomodellen⁴⁰.
 δ : angenommene Reduktion der Mortalität infolge eines Brustkrebs-*Screenings*.

Reduktion der Mortalität	Modell			
	LSS	MasTbc	SwBBD	CervixCa
$\delta = 10\%$	4	30	6	9
$\delta = 15\%$	5	45	9	13
$\delta = 20\%$	7	60	12	18
$\delta = 25\%$	9	75	16	22
$\delta = 30\%$	11	90	19	27

5.5 Diskussion der Risikoschätzungen

5.5.1 Risikotransfer zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten

Wie die obigen Abbildungen K3 bis K7 und die Tabellen K2 bis K4 verdeutlichen, ist für die Abschätzung erhöhter Brustkrebsrisiken infolge von Strahlenexpositionen die Wahl des Risikomodells von entscheidender Bedeutung: Je nachdem welche Wahl getroffen wird, sind die Strahlenrisiken eines Mammographie-*Screenings* entweder vernachlässigbar gering oder aber von einer Größenordnung, die nicht ignoriert werden sollte. Bei der Frage, woher die beträchtlichen Unterschiede rühren, stößt man unweigerlich auf die bislang ungeklärte Frage des Risikotransfers zwischen Populationen (dieser Aspekt wurde auch in anderen Kapiteln der vorliegenden Arbeit diskutiert, siehe Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE, Kapitel KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN, APPENDIX III: GOFMAN). Diese Problematik ist insbesondere bei Brustkrebs von hoher Relevanz, denn hier weichen die Normalraten unterschiedlicher Bevölkerungen zum Teil erheblich voneinander ab (siehe Unterkapitel 1.A der EINLEITUNG). 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 [Pa97]). Da

sich im Laufe der Zeit die japanischen und westlichen Brustkrebsraten immer mehr einander angenähert haben, bestanden in früheren Jahren sogar noch größere Abweichungen.

Auch die Risikoeffizienten 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 auch die zusätzliche *relative* Rate des japanischen Kollektivs der Atombombenüberlebenden verwendet, um das strahlenbedingte Brustkrebsrisiko für die deutsche Bevölkerung abzuschätzen (sogenanntes *multiplikatives Transfermodell*). Wäre dagegen die geschätzte *absolute* Anzahl strahleninduzierter Fälle in der japanischen Studienkohorte 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 (siehe Kapitel KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN, Abschnitt 3). Wie bereits erwähnt, setzen beispielsweise Mettler et al. [Me96] für die Abschätzung des strahlenbedingten Brustkrebsrisikos US-amerikanischer Frauen einen solchen Korrekturfaktor (altersabhängig) mit 1/6 bis 1/3 an. Land [La95] verwendet – ebenfalls für die weibliche Bevölkerung der Vereinigten Staaten – den Faktor 1/3.

Analog zu einem von Land gewählten Ansatz ([La95]; siehe Kapitel KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN, Abschnitt 3) 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 [Pa97]) und für Deutschland (nach der Normalrate von EUCAN [Fe99], siehe Abb.K2) 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 Risikoeffizienten, so ließe sich für den Fall einer Risikoübertragung von der amerikanischen auf die deutsche Bevölkerung ein Transferfaktor von 1.5 ansetzen.

Berücksichtigt man die genannten Transferfaktoren (dies entspräche also einer Favorisierung des additiven Transfermodells), so unterscheiden sich die Risikoschätzungen nach den Atombombenüberlebenden und nach der Massachusetts-Tbc-Kohorte allerdings immer noch um den Faktor 3. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Risikoschätzungen für höhere Alter bei Exposition mit größeren Unsicherheiten behaftet sind (vergleiche Abschnitt 5.5.4 dieses Kapitels) – würden die zusätzlichen relativen Raten pro Gy jeweils für die gesamten Kohorten, also *alle* Expositionsalter, betrachtet, so wären die Werte nach Multiplikation mit den Transferfaktoren 1/3 bzw. 1.5 miteinander in Einklang.

Weder die Methode des additiven Risikotransfers noch die Methode des multiplikativen Risikotransfers dürfte wohl dem "wahren" Ansatz entsprechen. Das korrekte Transfer-Modell ist wahrscheinlich komplexer. Als tentative Lösung für die Übertragung der zusätzlichen relativen Rate der japanischen auf die deutsche Bevölkerung kann ein Transferfaktor von $\frac{1}{2}$ angenommen werden. Die resultierenden Risikoschätzungen bewegen sich dann in der Größenord-

nung der Werte, die sich aus den Risikomodellen für die schwedische Studienkohorte (*SWE-DISH BENIGN BREAST DISEASE STUDY*) oder für die ZERVIXKARZINOM-PATIENTINNEN ableiten.

5.5.2 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 20 Jahre nach Exposition manifestiert (zumal für höhere Expositionsalter, bei denen von einer langsameren Zellproliferation ausgegangen werden kann).

Ausgehend von der Annahme, dass eine invasive Tumorzelle einen Durchmesser von 10 μm besitzt, werden etwa 30 Verdoppelungen benötigt, bevor ein Karzinom auf einen Durchmesser von 1 cm anwächst. Etwa 40% aller Mammakarzinome besitzen ein durchschnittliches Tumorwachstum, d.h. eine Tumorverdoppelungszeit von 6 bis 18 Monaten; etwa ein Drittel der Mammatumoren sind sogenannte schnell wachsende Karzinome [Ar92]. Ausgehend von einer kurzen Tumorverdoppelungszeit von 2 bis 5 Monaten, benötigt ein Mammakarzinom also nach Initialisierung zwischen 5 und 13 Jahre, um eine relevante Größe zu erreichen, bei Annahme einer durchschnittlichen Wachstumsgeschwindigkeit von 12 Monaten sogar etwa 30 Jahre.

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^A, *lag*, von 5 Jahren ausgegangen. Bei Annahme eines höheren *lag* verringert sich das zusätzliche Brustkrebsrisiko – die Werte für den Nutzen-Risiko-Faktor erhöhen sich entsprechend: Je nach Risikomodell bei *lag*=10 Jahre um etwa 25% und bei *lag*=15 Jahre um etwa 68% (bei Annahme von 10 *Screening*-Runden in zweijährlichen Abständen ab 50).

5.5.3 Extrapolation in den Bereich niedriger Dosen

In obigen Rechnungen wurde von einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ausgegangen. Für Brustkrebs waren bei höheren Dosiswerten (>0.2 Gy), bei denen statistisch signifikante Effekte gesehen wurden, kaum Abweichungen von der Linearität zu beobachten. 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. Selbst für eine große Anzahl von Personen, die geringen Dosen von nur einigen mGy ausgesetzt sind, sind stochastische Strahlenwirkungen wie eine strahlenbedingte Erhöhungen der Krebshäufigkeit statistisch nicht nachweisbar. Land [La80] gibt in diesem Zusammenhang folgendes Beispiel: Unter der Annahme, dass einerseits das zusätzliche Risiko proportional zur Dosis ist und andererseits eine Gruppe von 1000 Personen ausreichend wäre, um einen strahlenbedingten Effekt bei 1 Gy zu entdecken, benötigte man eine Studienkohorte von 10 Millionen Personen, um einen Strahleneffekt bei 10 mGy nachzuweisen.

Hypothesen über Strahleneffekte im Niedrigdosisbereich reichen von "nicht vorhanden" über eine lineare Extrapolation aus dem höheren Dosisbereich bis hin zur Annahme, dass – relativ zur Dosis – der Effekt umso größer ist, je geringer die Dosis ist, d.h. einer überproportionalen

Beziehung. Von der internationalen Strahlenschutzkommission, *ICRP*, wird für Dosiswerte unterhalb von 0.2 Gy bzw. für höhere Dosen, falls die Dosisleistung unterhalb von 0.1 Gy/h liegt, ein Reduktionsfaktor, der sogenannte *Dose and Dose Rate Effectiveness Factor (DDREF)*, von 2 angenommen [IC91]; dieser Ansatz ist mit einer linear-quadratischen Dosis-Wirkungsbeziehung vergleichbar. Um den "goldenen Mittelweg" zu wählen, dürfte die Annahme einer Dosisproportionalität jedoch gerechtfertigt sein – wobei man sich des hypothetischen Charakters immer bewusst sein sollte. Die Kanzerogenese ist ein komplexes Geschehen, in das vielfältige Risikofaktoren auf unterschiedliche Weise eingreifen. Insbesondere bei Brustkrebs existiert eine Reihe nachgewiesener Risikofaktoren (wie frühe Menarche, Kinderlosigkeit und positive Familienanamnese, siehe Unterkapitel 1.A der EINLEITUNG), die das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, in sehr viel stärkerem Maße beeinflussen dürften als geringe Dosen ionisierender Strahlung. Es ist daher eine grobe Vereinfachung, hier von Krebsfällen zu sprechen, die von geringen Dosen *verursacht* sind; korrekt wäre hingegen die Terminologie "*mögliche Erhöhungen der Krebsraten durch kleine Strahlendosen*" [Ke00]. An dieser Stelle sei auf diesen Aspekt explizit hingewiesen, denn wenn bei obigen Berechnungen Risikomodelle auf das Beispiel "Strahlenexposition durch regelmäßige Mammographie-Untersuchungen" angewendet wurden, wurde der Lesbarkeit wegen nicht an jeder Stelle, an der von Erhöhungen der Raten, von zusätzlichen Brustkrebsfällen oder von Nutzen versus Schaden eines *Screenings* die Rede war, ein "möglicherweise" vorangestellt.

5.5.4 Risiko für höhere Alter bei Exposition (Alter \geq 40 Jahre)

Das strahlenbedingte relative Brustkrebsrisiko hängt in starkem Maße vom Alter bei Exposition ab, wobei es mit zunehmendem Bestrahlungsalter immer mehr abnimmt. In der Studie der Atombombenüberlebenden (Inzidenzdaten 1958-1987 [Th94]) 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 über 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 [Bo91, Mi89] war nur ein geringer Teil der Studienteilnehmerinnen bei Bestrahlung älter als 40 Jahre. In der schwedischen Studienkohorte [Ma95] ist zwar der Anteil der bei Bestrahlung über 40-Jährigen vergleichsweise hoch, jedoch traten nur 8% der Brustkrebsfälle bei Frauen auf, die bei Exposition bzw. bei Diagnose der ursprünglichen Erkrankung 50 Jahre oder älter waren. So liefert die schwedische Studienkohorte zwar wertvolle Information zum zusätzlichen Brustkrebsrisiko für höhere Bestrahlungsalter (\geq 40 Jahre), 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 mithilfe eines *Age-at-exposure*-Modells ermittelt, so muss betont werden, dass es sich um Abschätzungen handelt, die durch die angenommene Funktion (also meist 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 "dünn" ist.

5.5.5 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 [IC91], um die Energiedosis (Gy) in die Äquivalentdosis (Sv) umzurechnen, obgleich strahlenbiologische Experimente (insbesondere Untersuchungen zu Chromosomenaberrationen und Zelltransformationen) gezeigt haben, dass Photonen unterschiedlicher Energien unterschiedlich wirksam sein können.

So ist nicht auszuschließen, dass die relativ niederenergetische Röntgenstrahlung, die üblicherweise bei Mammographien eingesetzt wird, eine höhere relative biologische Wirksamkeit (RBW) hat als γ -Strahlung oder harte Röntgenstrahlung. In jüngerer Vergangenheit wird in Deutschland sogar die Meinung vertreten, dass die RBW von weicher Röntgenstrahlung ("Mammographie-Röntgenstrahlung") beinahe eine Größenordnung höher sei als der oben erwähnte Strahlenwichtungsfaktor von 1.

Wesentliche Stütze dieser Behauptung sind strahlenbiologische Experimente von Frankenberg et al. zur *in vitro* Transformation von menschlichen Hybridzellen (CGL1-Zellen), aus denen geschlossen wurde, die bei der Mammographie verwendete Röntgenstrahlung habe eine 3- bis 4-fach höhere Wirksamkeit als konventionelle Röntgenstrahlung und eine etwa 8-fach höhere Wirkung als Co-60- γ -Strahlung [Fr00, Fr02]. Es muss betont werden, dass bei diesen Experimente ein nicht leicht zu kontrollierendes Zellsystem verwendet wurde und sich die Daten von Frankenberg et al. auf den Dosisbereich 1 bis 5 Gy beziehen. Die Arbeit von Frankenberg et al. – Experiment sowie Auswertung – wurde stark kritisiert [Sc02a].

Brenner et al. [Br02] geben dagegen für die *in vitro* onkogene Transformation von C₃H10T1/2⁴¹-Zellen eine maximale RBW von $1.96 \pm 0,78$ für weiche Röntgenstrahlung (monoenergetisch 15.2 keV) im Vergleich zu ¹³⁷Cs- γ -Strahlung an. Hieber et al. [Hi90] nennen für die Zelltransformation sowie für das Zellüberleben von C₃H10T1/2⁴¹-Zellen eine RBW von 1.3 für weiche Röntgenstrahlung (Cr_K) im Vergleich zu ⁶⁰Co- γ -Strahlung (konstant für den Dosisbereich 1.5 bis 5 Gy). Borek et al. [Bo83] geben für die Transformation von Hamsterembryonalzellen eine maximale RBW von 1.9 für konventionelle 200 kVp-Röntgenstrahlung im Vergleich zu ⁶⁰Co- γ -Strahlung an; der untersuchte Dosisbereich liegt bei 0.03 bis 1.5 Gy, die 95%-Konfidenzintervalle für die Messpunkte überlappen sich jeweils bei allen betrachteten Dosen.

Für dizentrische Chromosomenaberrationen fanden Virsik und Harder [Vi78] eine maximale RBW von 1.2 (± 0.5) für weiche (30 kV) im Vergleich zu 150 kV-Röntgenstrahlung. Schmid et al. geben für weiche (29 kV) Röntgenstrahlung eine maximale RBW von 1.6 (± 0.3) im Vergleich zu weich gefilterter 220 kV-Röntgenstrahlung [Sc02b] und eine maximale RBW von 3.0 (± 0.7) im Vergleich zu hart gefilterter Röntgenstrahlung an [Sc84].

Im BEIR V-Report [BE90] 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 [IC86] auf die Möglichkeit hin, dass ein solcher Faktor in der Größenordnung von 2 liegen könne.

⁴¹ Mäuseembryo-Fibroblasten

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

Kellerer kommt aufgrund strahlenphysikalischer Überlegungen zu dem Schluss, dass selbst unter extremen Annahmen die RBW von weicher gegenüber konventioneller Röntgenstrahlung den Wert 2 nicht überschreiten könne. Die Ionisationsdichte für Mammographie-Röntgenstrahlung und konventionelle Röntgenstrahlung ist ähnlich und legt eher eine RBW von etwa 1.3 nahe [Ke02].

Weder Tierversuche zum strahleninduzierten Brustkrebsrisiko [UN93] noch die oben erwähnten epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass Röntgenstrahlen als wirksamer zu bewerten sind als γ -Strahlung. Die Tbc-Kohorten erhielten Durchleuchtungen mit relativ weicher Röntgenstrahlung (70-85 kVp [Bo78], 60-80 kVp [Br99]); gleichzeitig sind für diese Studienkohorten die zusätzlichen *relativen* Raten (Δrr) pro Gy für Brustkrebs etwa um den Faktor 3 niedriger als Δrr pro Gy bei den Atombombenüberlebenden. Die zusätzlichen *absoluten* Raten beider Studienkollektive sind von ähnlicher Größenordnung.

Ausgehend von der vergleichbaren Größenordnung der absoluten Raten, die aus der Analyse der japanischen LSS-Kohorte und der amerikanischen Tbc-Kohorte resultieren [Li99], kommt Brenner 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 [Br99]. Da es sich bei einem Mammographie-*Screening* ebenso wie bei den Tbc-Kohorten um wiederholte Röntgenexpositionen mit niedrigen Dosen handelt, könnte ebenso argumentiert werden, dass sich die Erhöhung der Risikoeffizienten aufgrund einer höheren RBW von weicher Röntgenstrahlung und die Verminderung der Risikoeffizienten aufgrund der Dosisfraktionierung gegenseitig aufheben.

Solange die Wirksamkeit weicher Röntgenstrahlung nicht zuverlässig bestimmt ist, kann bei Berechnungen des Strahlenrisikos wiederholter Mammographie-Untersuchungen auf das Risikomodell der Kohorte der Tbc-Patientinnen oder der schwedischen Patientinnen (*SWEDISH BENIGN BREAST DISEASE STUDY*) zurückgegriffen werden.

5.6 Abschließende Diskussion

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. Jedoch überwiegt für die oben betrachteten *Screening*-Situationen sogar bei Annahme eines konservativen Risikomodells (Schätzung der zusätzlichen relativen Rate aus den Daten der japanischen Kohorte der Atombombenüberlebenden ohne Anwendung eines korrigierenden Faktors für den Risikotransfer auf eine westliche Bevölkerung) der Nutzen das Risiko. Dies ist insbesondere der Fall, wenn ein *Screening* für mindestens 50-Jährige in zweijährlichen Abständen betrachtet wird. Zwar ist das Strahlenrisiko sorgfältig zu bedenken und in jedem Fall zu minimieren, jedoch stellt es keineswegs den bestimmenden Faktor dar hinsichtlich der Entscheidung pro oder kontra Mammographie als Früherkennungsmaßnahme.

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

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-*Screening* – 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, überflüssiger invasiver Nachuntersuchungen und gleichzeitig die Strahlenbelastung – bei Optimierung der Bildqualität – möglichst gering halten.

Derzeit werden in Deutschland jährlich etwa 6 Millionen Mammographien abgerechnet (Bundesamt für Strahlenschutz, Angaben für 1997). Offenbar hat sich ganz unabhängig von gesundheitspolitischen Entscheidungen ein "verdecktes *Screening*" durchgesetzt [Hö99], das sich als nicht-organisierte Früherkennungsmaßnahme weitgehend der Kontrolle entzieht. Dass hierbei auch veraltete Mammographiegeräte zum Einsatz kommen und die Befundung zum Teil von wenig routinierten Ärzten durchgeführt wird, ist unvermeidbar. Der Schaden durch Falschbefundung und zu hohe Strahlenbelastung dürfte dabei nicht unerheblich sein.

Im Rahmen eines organisierten Brustkrebs-*Screenings* wird der Qualitätsstandard von Mammographie-Untersuchungen – beispielsweise auch durch die obligate Bewertung eines Mammograms durch zwei unabhängige, speziell geschulte Ärzte – verbessert. Wenn die Empfehlungen zum Einsatz der Mammographie als Früherkennungsmaßnahme nach den europäischen Leitlinien eingehalten werden (im Gegensatz zu der heutigen Praxis) – beispielsweise hinsichtlich des Alters der Frauen (50 bis 69 Jahre) oder des Abstandes zwischen den Untersuchungen (2 Jahre) –, wäre nicht nur der Anteil frühzeitig gestellter richtig-positiver Diagnosen höher als zum jetzigen Zeitpunkt, gleichzeitig wäre die Anzahl der Mammographie-Untersuchungen von ähnlicher Größenordnung: da es in Deutschland etwa 9.5 Millionen Frauen im Altersintervall "50 bis 69 Jahre" gibt [St01], betrüge die Anzahl der jährlichen Mammographie-Untersuchungen im Rahmen des *Screening*-Programmes 3.3 Millionen, sofern 70% der Frauen daran teilnähmen (6.65 Millionen Mammographien einseitig).

Da davon auszugehen ist, dass bei einem qualitätsgesicherten *Screening*-Programm die mittlere Dosis pro Mammographie geringer ist als unter unkontrollierten Bedingungen, könnte die Einführung der Mammographie als Früherkennungsmaßnahme also nicht nur ihre Effektivität und damit ihren Nutzen erhöhen, sondern gleichzeitig auch die "Kollektivdosis" (Einzeldosis multipliziert mit der Gesamtanzahl der Untersuchungen) vermindern.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bewertung des Brustkrebsrisikos nach Einwirkung ionisierender Strahlen kann sich auf eine solide Basis epidemiologischer Studien stützen. Diese reicht von den Beobachtungen an den japanischen Frauen, die die Atombombenangriffe überlebten (vergleiche KAPITEL 3.A), bis hin zu den Erfahrungen aus der diagnostischen und therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlung, hauptsächlich von Röntgenstrahlung (KAPITEL 3.B bis 3.H und KAPITEL 3.I, Abschnitte 1 bis 3). Zusätzliche Informationen liefern Studien von beruflich strahlenexponierten Frauen (KAPITEL 3.I, Abschnitte 4 und 5).

zahlreiche strahlenepidemiologische Studien zum Brustkrebsrisiko

Die Abschätzung des strahlenbedingten Risikos lässt sich jedoch nicht von der Unsicherheit befreien, die dadurch bedingt ist, dass erhöhte Brustkrebsraten nur bei höheren Strahlendosen und auch nur bei den Frauen beobachtet wurden, die in jüngerem Alter solchen Strahlendosen ausgesetzt waren.

Bei Brustkrebs wird im Einklang mit den vorliegenden epidemiologischen Beobachtungen von einer linearen Dosis-Effekt-Beziehung ausgegangen. Bei Risikoschätzungen für den Strahlenschutz (also für geringe Dosiswerte) handelt es sich daher um lineare *Extrapolationen* in einen Dosisbereich, in dem die vermuteten Gesundheitsschäden nicht mehr erkennbar sind. Würden sie sichtbar, so hätte das Schutzprinzip versagt. Die Annahme einer linearen Dosis-Effekt-Beziehung kann durch die Daten der vorliegenden epidemiologischen Studien nicht belegt werden, widerspricht diesen Daten aber auch nicht und dient im Sinne des Strahlenschutzes als zweckmäßige Leitlinie.

lineare Dosis-Effekt-Beziehung

Extrapolation in den niedrigen Dosisbereich

In den epidemiologischen Studien zu strahleninduziertem Brustkrebs wurden – über alle Altersgruppen gemittelt – zumeist signifikant erhöhte Brustkrebsraten in den Expositionsgruppen beobachtet. Die zusätzlichen relativen Raten, d.h. die Anzahl der strahlenbedingten Fälle pro spontanem Fall, nehmen jedoch mit zunehmendem Alter bei Bestrahlung deutlich ab. Für Frauen, die zum Zeitpunkt der Exposition älter als 50 Jahre alt waren, lässt sich eine strahlenbedingte Erhöhung der Brustkrebsraten nicht mehr belegen.

Abnahme der zusätzlichen relativen Rate pro Doseinheit mit zunehmendem Alter bei Exposition und mit zunehmendem Lebensalter (unter Beobachtung)

Bei Brustkrebs lässt sich die zusätzliche relative Rate häufig genauso gut oder besser in Abhängigkeit vom Lebensalter (Alter im Laufe der Beobachtung) beschreiben. Die zusätzlichen relativen Raten pro Doseinheit nehmen dabei mit zunehmendem Lebensalter ab.

Die Hauptquelle unseres derzeitigen Wissens über Strahlenrisiken sind die Daten der japanischen Atombombenüberlebenden. Sie wurden zur maßgeblichen Basis offizieller Risikoschätzungen wegen des großen Umfangs der Studiengruppe mit breitem Alters- und Dosispektrum, wegen der langen Beobachtungsdauer und wegen der großen Zahl gering oder überhaupt nicht exponierter Personen, die als interne Kontrollgruppe dienen.

Problematisch bei der Übertragung dieser Risikoschätzungen auf eine westliche Bevölkerung ist die Tatsache, dass die Normalraten für Brustkrebs in Japan früher um einen Faktor von etwa 6 geringer waren als in den USA oder in Europa und auch heute noch deutlich geringer sind. Wendet man daher die bei den japanischen Atombombenüberlebenden beobachteten zusätzlichen *relativen* Brustkrebsraten auf westliche Normalraten an ("multiplikatives Transfermodell"), so erhält man eine weit höhere Anzahl strahlenbedingter Brustkrebsfälle als bei einer Übertragung der zusätzlichen *absoluten* Raten ("additives Transfermodell"). Zahlreiche Untersuchungen, in denen die verschiedenen Risikomaße für die japanische Kohorte und für die westlichen Studienkollektive miteinander verglichen wurden, haben zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass das additive Transfermodell für Brustkrebs eher geeignet ist als das multiplikative Modell. Angesichts der noch bestehenden Unsicherheiten kann jedoch alternativ auch ein Modell der Risikoübertragung gewählt werden, das zwischen den beiden Extremen liegt. Dieser – komplexere – Ansatz dürfte am ehesten der Realität entsprechen.

Problem des Risikotransfers ungelöst

Die in Bezug auf den Brustkrebs kritische Problematik des Risikotransfers von einer japanischen auf eine westliche Bevölkerung kann vermieden werden, indem auf Risikoschätzungen für Kohorten westlicher Frauen, die aus medizinischen Gründen strahlenexponiert wurden, zurückgegriffen wird. So ist beispielsweise die Studie der Tbc-Patientinnen aus den USA, die zur Kontrolle eines künstlich induzierten Pneumothorax (Lungenkollaps zur Tbc-Behandlung) häufig wiederholten Röntgendurchleuchtungen unterzogen wurden, für die Strahlenrisikoabschätzung eines Mammographie-Screenings (vergleiche KAPITEL 3.K) besonders relevant. Abgesehen davon, dass sich die Untersuchung auf eine westliche Population bezieht, besteht ihre besondere Bedeutung auch darin, dass die Exposition mit relativ weicher Röntgenstrahlung erfolgte und aus zahlreichen Einzelfraktionen mit jeweils relativ geringer Einzeldosis bestand.

zum Teil große Unterschiede in den Risikoschätzungen der verschiedenen Studienkohorten

Die geschätzten zusätzlichen Risiken pro Dosisseinheit für die einzelnen Studienkohorten unterscheiden sich zum Teil beträchtlich, und dies gilt noch mehr, wenn die zusätzlichen *relativen* Raten pro Dosisseinheit als Risikomaß herangezogen werden. Zwar unterscheiden sich die Studienkollektive in ihrer Altersverteilung – hinsichtlich Alter bei Exposition bzw. Alter während der Beobachtung –, jedoch existieren die Unterschiede teilweise auch dann noch, wenn man Alter als Risikoeffekt-Parameter berücksichtigt. Zudem weichen die Kollektive auch bezüglich Strahlenart und Bestrahlungsmodalität (akute, protrahierte, fraktionierte Bestrahlung) voneinander ab. So handelte es sich beispielsweise bei den Atombombenüberlebenden um *akute* Bestrahlungen mit γ - und zu einem gewissen Teil Neutronen-Strahlung mit *hoher* Dosisleistung. Die Tbc- und Skoliose-Patientinnen erhielten *fraktionierte* Röntgen-Expositionen mit zahlreichen *niedrigen* Einzeldosen. Bei Frauen mit gutartiger Brusterkrankung wurden *fraktionierte* Röntgen-Bestrahlungen mit wenigen, aber *hohen* Einzeldosen angewendet und bei Frauen, die wegen eines Hauthämangioms (während ihrer Kindheit) oder wegen eines Zervixkarzinoms bestrahlt wurden, zumeist *protrahierte* γ -Bestrahlung mit *niedriger* Dosisleistung verwendet. Eine Fraktionierung der Dosis bei jeweils hoher Dosisleistung scheint bei Brustkrebs nicht zu einer Reduzierung des Strahlenrisikos beizutragen. Möglicherweise könnte jedoch eine Protrahierung bei geringer Dosisleistung einen verminderten Dosisseffekt zu Folge haben.

Effekt einer Dosisfraktionierung statistisch nicht sichtbar

Obleich die Verursachung von Brustkrebs durch ionisierende Strahlung in zahlreichen Studien und sehr sorgfältig untersucht wurde, ist das Thema "strahleninduzierter Brustkrebs" komplex und mit zahlreichen Unsicherheiten behaftet. Es ist daher durchaus problematisch, das theoretisch erhöhte Brustkrebsrisiko nach relativ geringen Dosen ionisierender Strahlen – wie dies beispielsweise bei Mammographien der Fall ist – zu quantifizieren. Dessen ungeachtet wird gegen die Einführung von Mammographie-Reihenuntersuchungen häufig der Einwand erhoben, das damit verbundene Strahlenrisiko sei zu hoch. Ein Mammographie-Screening, das entsprechend den europäischen Leitlinien durchgeführt wird, könnte jedoch die kollektive Strahlendosis in Deutschland sogar senken, da in Deutschland ein nicht-organisiertes ("verdecktes") Screening stattfindet, bei dem höchstwahrscheinlich zu viele Frauen mit im Mittel zu hoher Strahlendosis mittels Mammographie untersucht werden. Es besteht kein Zweifel, dass die Früherkennung einer Brustkrebserkrankung die Überlebenswahrscheinlichkeit der Betroffenen erhöht, und für Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren stellt die Mammographie die gegenwärtig effektivste Methode einer frühzeitigen Brustkrebsfindung dar. Bei der Einführung eines Mammographie-Screenings für Frauen zwischen 50 und 70 Jahren geht es um eine Reduktion der Brustkrebstodesfälle, gegen die das (nie ganz auszuschließende) Strahlenrisiko gering ist.

das Strahlenrisiko ist nicht der bestimmende Faktor in der Diskussion um die Einführung eines Mammographie-Screenings

Auch die Risiken kleiner Dosen ionisierender Strahlung dürfen nicht vernachlässigt werden, und das Gebot der Minimierung von Strahlenexpositionen sollte selbstverständlich sein. Darüber hinaus müssen im Hinblick auf die medizinische Anwendung von ionisierender Strahlung in Diagnostik und Therapie Risiko und Nutzen einander gegenübergestellt und bewertet werden. Risiken dürfen nicht isoliert gesehen werden, sondern sind im größeren Zusammenhang abzuwägen gegen andere Gefahren, die Gesundheit und menschliches Leben bedrohen.

Minimierung des Strahlenrisikos; vernünftige Abwägung von Risiko und Nutzen

LITERATUR

- Ai97: Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 79: 1203-1210 (1997)
- Al94: Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, McDonald C, Muir BB, Prescott RJ, Shepherd SM, Smith A, Warner J. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 70: 542-548 (1994)
- Al99: Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, Muir BB, Prescott RJ, Smith A. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 353: 1903-1908 (1999)
- An88: Andersson I, Aspegren K, Janzon K, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljunberg O, Ranstam J, Sigfusson B. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 297: 943-948 (1988)
- An92: Andersson M, Storm HH. Cancer incidence among Danish thorotrast exposed patients. *J Natl Cancer Inst* 84: 1318-1325 (1992)
- An97: Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 22: 63-67 (1997)
- Ar92: Arnerlöv C, Emdin SO, Lundgren B, Roos G, Söderström J, Bjersing L, Norberg C, Ängquist KA. Breast carcinoma growth rate described by mammographic doubling time and S-phase fraction. Correlations to clinical and histopathologic factors in a screened population. *Cancer* 70: 1928-1934 (1992)
- Ba90a: Baines CJ, McFarlane DV, Miller AB. The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the national breast screening study. *Invest Radiol* 25: 971-976 (1990)
- Ba90b: Baines CJ, Miller AB, Kopans DB, Moskowitz M, Sanders DE, Sickles EA, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: assessment of technical quality by external review. *AJR Am J Roentgenol* 155: 743-747 (1990)
- Ba88: Bassett LW, Gold RH. The evolution of mammography. *AJR Am J Roentgenol* 150: 493-498 (1988)
- Be67: Bek V, Vrabc R, Kolár J, Sedláček J, Schwank R, Maresová J, Kucera MD. Zur Problematik der Klinik und Therapie der Hämangiome im Kindesalter. II: Mitteilung: Biologisches Verhalten der Hämangiome im Kindesalter. Spontaninvolution und progressives Wachstum. *Strahlentherapie* 134: 495-503 (1967)
- BE90: 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)
- Bj97: Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafstrom LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Save-Soderbergh J. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 80: 2091-2099 (1997)
- Bo78: 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)
- Bo83: 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)
- Bo88: Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, Kremenz ET, Latourette HB, Merrill JA, Peters LJ,

- Schulz MD, Storm HH, Björkholm E, Pettersson F, Bell CMJ, Coleman MP, Fraser P, Neal FE, Prior P, Choi NW, Hislop TG, Koch M, Kreiger N, Robb D, Robson D, Thomson DH, Lochmüller H, Fournier D von, Frischkorn R., Kjørstad KÈ, Rimpela A, Pejovic MH, Kirn VP, Stankusova H, Berrino F, Sigurdsson K, Hutchison GB, MacMahon B. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 116: 3-55 (1988)
- Bo89: Boice JD, Blettner M, Kleinerman RA, Engholm G, Stovall M, Lisco H, Austin DF, Bosch A, Harlan L, Kremenz ET, Latourette HB, Merrill JA, Peters LJ, Schulz MD, Wactawski J, Strom HH, Björkholm E, Pettersson F, Bell CMJ, Coleman MP, Fraser P, Neal FE, Prior P, Choi NW, Hislop TG, Koch M, Kreiger N, Robb D, Robson D, Thomson DH, Lochmüller H, Fournier D von, Frischkorn R., Kjørstad KÈ, Rimpelä A, Pejovic MH, Kirn VP, Stankusova H, Pisani P, Sigurdsson K, Hutchison, MacMahon B. Radiation dose and breast cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 44: 7-16 (1989)
- Bo91: 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)
- Bo95: Boice JD Jr, Mandel JS, Doody MM. Breast cancer among radiologic technologists. *JAMA* 274: 394-401 (1995)
- Br96a: Brekelmans CTM, Westers P, Faber JAJ, Peeters PHM, Collette HJA. Age-specific sensitivity and sojourn time in a breast cancer screening programme (DOM) in the Netherlands: a comparison of different methods. *J Epidemiol Comm Hlth* 50: 68-71 (1996)
- Br96b: Brekelmans CT, van Gorp JM, Peeters PH, Collette HJ. Histopathology and growth rate of interval breast carcinoma. Characterization of different subgroups. *Cancer* 78: 1220-1228 (1996)
- Br99: Brenner DJ. Does fractionation decrease the risk of breast cancer induced by low-LET radiation? *Radiat Res* 151: 225-229 (1999)
- Br02: Brenner DJ, Sawant SG, Hande MP, Miller RC, Elliston CD, Fu Z, Randers-Pehrson G, Marino SA. Routine screening mammography: how important is the radiation-risk side of the benefit-risk equation? *Int J Radiat Biol.* 78: 1065-1067 (2002)
- Ca89: Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-187 (1989)
- Ch95: Chmelevsky D, Nekolla E, Barclay D. Strahlenepidemiologische Tabellen – Die Berechnung von Verursachungswahrscheinlichkeiten bösartiger Neubildungen nach vorausgegangener Strahlenexposition. Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz (Hersg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit) BMU-1995-420 (ISSN 0724-3316) Bonn, 1995
- Ci94: Ciatto S, Del Turco MR, Bonardi R, Cataliotti L, Distante V, Cardona G, Bianchi S. Non-palpable lesions of the breast detected by mammography – review of 1182 consecutive histologically confirmed cases. *Eur J Cancer* 30A: 40-44 (1994)
- Du00: Duffy SW, Tabar L. Screening mammography re-evaluated (Letter). *Lancet* 355: 747-748 (2000)
- Du01: Duffy SW, Tabar L, Smith RA. Screening for breast cancer with mammography (letter). *Lancet* 358: 2166 (2001)
- Du02: Duffy SW, Tabar L, Smith RA. The mammographic screening trials: commentary on the recent work by Olsen and Gøtzsche. *CA Cancer J Clin* 52: 68-71 (2002)
- Eg60: Egan RL. Experience with mammography in a tumor institution. Evaluation of 1000 cases. *Radiology* 75: 894-900 (1960)
- El98: Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 338: 1089-1096 (1998)

- En00: Engel J, Baumert J, Hölzel D. Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland – Zeit zum Handeln. *Radiologe* 40: 177-183 (2000)
- Fe90: Feig SA, Ehrlich SM. Estimation of radiation risk from screening mammography: recent trends and comparison with expected benefits. *Radiology* 174: 638-647 (1990)
- Fe97: Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 22: 119-124 (1997)
- Fe99: 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)
- Fr91: Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomisation study of mammographic screening – preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 18: 49-56 (1991)
- Fr93: Friedrich M. Technik und Ergebnisse der Mammographie. *Radiologe* 33: 243-259 (1993)
- Fr97: Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Follow up after 11 years – update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 45: 263-270 (1997)
- Fr98: Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PM, Boer R, Hendriks JH, Verbeek AL, van In-eveld BM, de Bruyn AE, van der Maas PJ, National Evaluation Team for Breast Cancer Screening (NETB). Nation-wide breast cancer screening in The Netherlands: results of initial and subsequent screening 1990-1995. *Int J Cancer* 75: 694-698 (1998)
- Fr00: Frankenberg D, Kelnhofner 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)*
- Fr02: Frankenberg D, Kelnhofner K, Bär K, Frankenberg-Schwager M. Enhanced neoplastic transformation by mammography X rays relative to 200 kVp X rays: indication for a strong dependence on photon energy of the RBE_M for various end points. *Radiat Res* 157: 99-105 (2002) ERRATA: *Radiat Res* 158: 126 (2000)
- Ga94: Garfinkel L, Boring CC, Heath CW Jr. Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 74: 222-227 (1994)
- Ge38: Gershon-Cohen J, Strickler A. Roentgenographic examination of the normal breast. Its evaluation in demonstrating early neoplastic changes. *Am J Roentgenol Radium Ther* 40: 189-201 (1938)
- Ge58: Gershon-Cohen J, Ingleby H. Roentgenography of unsuspected carcinoma of breast. *JAMA* 166: 869-873 (1958)
- Ge66: Gershon-Cohen J, Berger SM. Breast cancer with microcalcifications: diagnostic difficulties. *Radiology* 87: 613-622 (1966)
- Go96: Gofman JW. Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this disease (ISBN 0-932682-96-0). CNR (Committee for Nuclear Responsibility) Book Division, 2nd ed, San Francisco, USA (1996)
- Gø00: Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355: 129-134 (2000)
- Ha93: Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85: 25-31 (1993)
- Ha97: Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *BMJ* 314: 864-867 (1997)
- He97: Herrmann Th, Baumann M. *Klinische Strahlenbiologie – kurz und bündig. 3. überarbeitete Auflage (ISBN 3-437-31140-9). Gustav Fischer Verlag, Jena (1997)*

- Hi89: Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321: 1281-1284 (1989)
- Hi90: 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)
- Hö96: Hölzel D, Klamert A, Schmidt M. Krebs: Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse (ISBN3-88603-575-1). W Zuckerschwerdt Verlag, München (1996)
- Hö99: Brustkrebsfrüherkennung auf regionaler Ebene erproben. Interview mit Prof. Dr. Hölzel und Dr. Engel, Tumorzentrum am Klinikum München-Großhadern. *Radiologe* 39: M162-M163 (1999)
- Ho89: Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM, Visscher W, Harris BS III, Boice JD. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic X rays. *J Natl Cancer Inst* 81: 1307-1312 (1989)
- Ho95: Howe GR. Lung 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 lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. *Radiat Res* 142: 295-304 (1995)
- Ho96: 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)
- Hr89: Hrubec F, Boice J, Monson R, Rosenstein M. Breast cancer after multiple chest fluoroscopies: Second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. *Cancer Res* 40: 229-234 (1989)
- IC86: 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)
- IC91: 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
- IS90: ISH-Bericht 150/91. G Frasch, Klaus Martignoni. Verwertbarkeit und Zuverlässigkeit von Ergebnissen vorliegender epidemiologischer Untersuchungen für die Abschätzung des strahlenbedingten Krebsrisikos. III. Das strahlenbedingte Brustkrebsrisiko. (ISSN 0937-4558) Bundesamt für Strahlenschutz, Institut für Strahlenhygiene, Neuherberg (1990)
- Ju77: Jung EG, Köhler U. Rückbildung frühkindlicher Hämangiome nach Röntgen- und Pseudobe-
strahlung. *Arch Dermatol Res* 259: 21-28 (1977)
- Ju01: Jung H. Abschätzung von Nutzen und Risiko eines Mammographie-Screenings unter ausschließ-
lichem Bezug auf das Strahlenrisiko. *Radiologe* 41: 385-395 (2001)
- Ka98: Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 51:1271-1276 (1998)
- Ke92: Kellerer AM, Barclay D. Age dependences in the modelling of radiation carcinogenesis. In: *Age-Dependent Factors in the Biokinetics and Dosimetry of Radionuclides* (DM Taylor, GB Gerber, JW Stather eds.) *Radiat Prot Dosim* 41/2-4: 273-281 (1992)
- Ke95: Kerlikowske K, Grady D, Rubin S, Sandrock C, Ernster V. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA* 273: 149-154 (1995)
- Ke96: Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA. Likelihood ratios for modern screening mammography – risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA* 276: 39-43 (1996)
- Ke00: Kellerer AM, Nekolla EA. The LNT-controversy and the concept of "controllable dose". *Health Phys.* 79: 412-418 (2000)
- Ke02: Kellerer AM. Electron Spectra and the RBE of X Rays. *Radiat Res* 158: 13-22 (2002)

- Ko91: de Koning HJ, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, de Haes JC, Collette HJ, Hendriks JH, van der Maas PJ. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 49: 531-537 (1991)
- Ko93: Kopans DB, Feig SA. The Canadian National Breast Cancer Screening Study: a critical review. *AJR Am J Roentgenol* 161: 755-760 (1993)
- Ko95: de Koning HJ, Fracheboud J, Boer R, Verbeek AL, Collette HJ, Hendriks JH, van Ineveld BM, de Bruyn AE, van der Maas PJ. Nation-wide breast cancer screening in the Netherlands: support for breast cancer mortality reduction. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. *Int J Cancer* 60: 777-780 (1995)
- Kr99: Kricke A, Farac K, Smith D, Sweeny A, McCredie M, Armstrong BK. Breast cancer in New South Wales in 1972-1995: tumor size and the impact of mammographic screening. *Int J Cancer* 81: 877-880 (1999)
- La80: Land CE. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* 209: 1197-1203 (1980)
- La94a: Land CE, Hayakawa N, Machado SG, Yamada Y, Pike MC, Akiba S, Tokunaga M. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. I. Main effects. *Cancer Causes Control* 5: 157-165 (1994)
- La94b: Land CE, Hayakawa N, Machado SG, Yamada Y, Pike MC, Akiba S, Tokunaga M. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose. *Cancer Causes Control* 5: 167-176 (1994)
- La95: Land CE. Studies of cancer and radiation dose among atomic bomb survivors. The example of breast cancer. *JAMA* 274: 402-407 (1995)
- La96: Larsson L-G, Nyström L, Wall S, Rutkvist L-E, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L. The Swedish randomised mammography screening trials. Analysis of their effect on the breast cancer related excess mortality. *J Med Screen* 3: 129-132 (1996)
- La97: Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L, Nyström L. Updated overview of the Swedish randomized trials on breast cancer screening with mammography: age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst Monogr* 22: 57-61 (1997)
- La00: Law M, Hackshaw A, Wald N. Screening mammography re-evaluated (Letter). *Lancet* 355: 749-750 (2000)
- Le97: Lengfelder E. Jedes zweite Röntgenbild überflüssig wie ein Kropf. *ÄP* 14: 4 (1997)
- Li99: 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)
- Lu96: Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm L-E. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 145: 225-230 (1996)
- Lu99: Lundell M, Mattsson A, Karlsson P, Holmberg E, Gustafsson A, Holm LE. Breast cancer risk after radiotherapy in infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 17,202 infants. *Radiat Res* 151: 626-632 (1999)
- Ma62: Martin JE, Keegan JM, Lemak LL, Yates CW. Clinically unsuspected carcinoma of the breast. A study in private practice. *A J Roentgenol Radium Ther* 88: 1102-1108 (1962)
- Ma65: MacKenzie J. Breast cancer following multiple fluoroscopies. *Br J Cancer* 19: 1-8 (1965)
- Ma93: Mattsson A, Rudén B-I, Hall P, Wilking N, Rutqvist LE. Radiation-induced breast cancer: Long-term follow-up of radiation therapy for benign breast disease. *J Natl Cancer Inst* 85: 1679-1685 (1993)
- Ma95: 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)

- Ma99: Maibenco D, Daoud Y, Phillips E, Saxe A. Relationship between method of detection of breast cancer and stage of disease, method of treatment, and survival in women aged 40 to 49 years. *Am Surg* 65: 1061-1066 (1999)
- Mc77: McGregor H, Land CE, Choi K, Tokuoka S, Liu PI, Wakabayashi T, Beebe GW. Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-69. *J Natl Cancer Inst* 59: 799-811 (1977)
- Me96: 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)
- Mi89: 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 (1989)
- Mi92a: Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can med Ass J* 147: 1459-1476 (1992)
- Mi92b: Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can med Ass J* 147: 1477-1488 (1992)
- Mi93: Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection: an update. *CA Cancer J Clin* 43: 27-41 (1993)
- Mi94: Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 266: 66-71 (1994)
- Mi97: Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 22: 37-41 (1997)
- Mi00: Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 92: 1490-1499 (2000)
- Mi01: Miller AB. Screening for breast cancer with mammography (letter). *Lancet* 358: 2164 (2001)
- Mo89: Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Katz L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet* I (8639): 629-631 (1989)
- Mo00: Morin Doody M, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE: Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the US Scoliosis cohort study. *Spine* 25: 2052-2063 (2000)
- Mo02: Mohan AK, Hauptmann M, Linet MS, Ron E, Lubin JH, Freedman DM, Alexander BH, Boice JD, Doody MM, Matanoski GM. Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J Natl Cancer Inst* 94: 943-948 (2002)
- Mu92: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J (eds): *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI* (IARC Scientific publications No. 120). Lyon, International Agency for Research on Cancer (1992)
- Na91: Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, Dorr FA, Kramer BS. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 83: 1450-9 (1991)
- Ng98: Ng EH, Ng FC, Tan PH, Low SC, Chiang G, Tan KP, Seow A, Emmanuel S, Tan CH, Ho GH, Ng LT, Wilde CC. Results of intermediate measures from a population-based, randomized trial of mammographic screening prevalence and detection of breast carcinoma among Asian women: the Singapore Breast Screening Project. *Cancer* 82:1521-1528 (1998)
- NI85: NIH, National Institutes of Health, Publication 85-2748: *Report of the NIH Ad Hoc Working Group to Develop Radioepidemiological Tables*. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Bethesda (1985)
- Ny93: Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabar L, Larsson LG. Breast-cancer screening with mammography: an overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 341: 973-978 (1993)

- Ny95: Nyström L, Larsson L-G, Wall S, Rutqvist LE, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstram N, Fagerberg G, Frisell J, Tabar L. Determination of cause of death among breast cancer cases in the Swedish randomized mammography screening trials. A comparison between official statistics and validation by an endpoint committee. *Acta Oncol* 34: 145-152 (1995)
- Ny96: Nyström L, Larsson L-G, Wall S, Rutqvist LE, Andersson I, Bjurstram N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L. The overview of the Swedish randomised mammography trials. The total mortality pattern and the representativity of the study cohorts. *J Med Screen* 3: 85-87 (1996)
- Ny00: Nyström L. Screening mammography re-evaluated (Letter). *Lancet* 355: 748-749 (2000)
- Ny02: Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359: 909-919 (2002)
- Oi01a: Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *The Lancet* 358: 1340-1342 (2001)
- Oi01b: Olsen O, Gøtzsche PC. Systematic review of screening for breast cancer with mammography. The Nordic Cochrane Centre, Denmark (2001)
- Pa97: 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)
- Pa97b: Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Acerboni S, Franceschi S. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 90: 453-456 (1997)
- Pe93: Peer PG, van Dijck JA, Hendriks JH, Holland R, Verbeek AL. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer* 71: 3547-3551 (1993)
- Pi91a: Pierce DA, Vaeth M. The shape of the cancer mortality dose-response curve for the A-bomb survivors. *Radiat Res* 126: 36-42 (1991)
- Pi91b: Pierce DA, Veath M, Preston DL. Analysis of Time and Age Patterns in Cancer Risk for A-Bomb Survivors. *Radiat Res* 126: 171-186 (1991)
- Pi96: 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)
- Po99: Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, Cousens L, White D, Taplin S, White E. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 91: 2020-2028 (1999)
- Pr70: Prechtel K. Altersabhängiger Strukturwandel der weiblichen Brustdrüse (Flächenprozentbestimmung). *Verh Dtsch Ges Pathologie* 54: 393-397 (1970)
- Pr87: Preston DL, Kato H, Kopecky KJ, Fujita S. Life Span Study Report 10, Part 1: Cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-82. *Radiat Res* 111: 151-178 (1987)
- Pr93: Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. *EPICURE. Generalized Regression Models for Epidemiological Data* (Software from Hirosoft International Corporation, Seattle, Washington), 1993
- Pr02: Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 158: 220-235 (2002)
- Ps02: *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*. 259. Aufl., Walter de Gruyter Verlag, Berlin (2002)
- Qu95: Quinn M, Allen E on behalf of the United Kingdom Association of Cancer Registries. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *BMJ* 311: 1391-1395
- Ri97: Rimer BK, Bluman LG. The psychosocial consequences of mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr* 22: 131-138 (1997)

- Ri00: Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). SEER cancer statistics review 1973-1997. National Cancer Institute, Bethesda, MD (2000)
- Ro74: Rossi HH, Kellerer AM. The validity of risk estimates of leukemia incidence based on Japanese data. *Radiat Res* 58: 131-140 (1974)
- Ro78: Rossi HH, Mays CW. Leukemia risk from neutrons. *Health Phys* 13: 149-161 (1978)
- Ro84: Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Forrest APM, Hepburn W, Huggins A, Kirkpatrick AE, Lamb J, Lutz W, Muir BB. The Edinburgh randomised trial of screening for breast cancer: description of method. *Br J Cancer* 50: 1-6 (1984)
- Ro87: Roesch WC (ed) US-Japan joint reassessment of atomic bomb radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki – final report. Radiation Research Effects Foundation, Vols 1, 2, Hiroshima (1987)
- Ro90: Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, Hepburn W, Huggins A, Kirkpatrick AE, Lamb J, Muir BB, Prescott RJ. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 335: 241-246 (1990)
- Ro96: Rosenberg RD, Lando JF, Hunt WC, Darling RR, Williamson MR, Linver MN, Gilliland FD, Key CR. The New Mexico Mammography Project. Screening mammography performance in Albuquerque, New Mexico, 1991 to 1993. *Cancer* 78: 1731-1739 (1996)
- Ro98: Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, Key CR, Linver MN. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 209: 511-518 (1998)
- Ro99: Rosenthal TC, Puck SM. Screening for genetic risk of breast cancer. *Am Fam Physician* 59: 99-104, 106 (1999)
- Rü98: Rühm W, Kellerer AM, Korschinek G, Faestermann T, Knie K, Rugel G, Kato K, Nolte E. The dosimetry system DS86 and the neutron discrepancy in Hiroshima – historical review, present status, and future options. *Radiat Environ Biophys* 37: 293-310 (1998)
- Sa13: Salomon A. Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome. *Arch Klin Chir* 101: 573-668 (1913)
- Sc84: Schmid E, Bauchinger M, Streng S, Nahrstedt U. The effect of 220 kVp X-rays with different spectra on the dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes. *Radiat Environ Biophys* 23: 305-309 (1984)
- Sc97: Schmitz-Feuerhake I, Kranefeld A, Hormann V. Das Brustkrebsrisiko durch Mammographie. In: 100 Jahre Röntgen: Medizinische Strahlenbelastung – Bewertung des Risikos. *Proceedings 2. Internationaler Kongreß der Gesellschaft für Strahlenschutz e. V. Berlin 1995 und Bericht Nr. 15-18 des Otto Hug Strahleninstituts – MHM 1997*. Hrsg: Schmitz-Feuerhake I, Lengfelder E. (1997)
- Sc02a: Schmid E. Is there reliable experimental evidence for a low-dose RBE of about 4 for mammography X rays relative to 200 kV X rays? *Radiat Res* 158: 778-781 (2002)
- Sh02b: Schmid E, Regulla D, Kramer HM, Harder D. The effect of 29 kV X rays on the dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes. *Radiat Res* 158: 771-777 (2002)
- Se01: Senn S. Screening for breast cancer with mammography (letter). *Lancet* 358: 2165 (2001)
- Sh86: 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 (1986)
- Sh71: Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast-cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 215: 1777-1785 (1971)
- Sh82: Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 69: 349-355 (1982)
- Sh97: Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst Monogr* 22: 27-30 (1997)

- Sh90: Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 121: 120-141 (1990)
- Sm95: Smart CR, Hendrick RE, Rudledge JH. Benefit of mammography screening in women aged 40 to 49 years: current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 75: 1619-1626 (1995)
- Sm97: Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 47: 134-149 (1997)
- St01: Statistisches Jahrbuch 2001 für die Bundesrepublik Deutschland. Hrsg: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Metzler-Poeschel, Stuttgart (2001)
- Ta85: Tabár L, Fagerberg CJG, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G, Day NE, Petterson F. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomised trial from the Breast Cancer Screening Working group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1 (8433): 829-832 (1985)
- Ta92: Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Gröntoft O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 30 (1): 187-210 (1992)
- Ta93: Tarbell NJ, Gelber RD, Weinstein HJ, Mauch P. Sex differences in risk of second malignant tumours after Hodgkin's disease in childhood. *Lancet* 341: 1428-1432 (1993)
- Ta95: Tabár L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age: new results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 75: 2507-2517 (1995)
- Ta95b: Tarone RE. The excess of patients with advanced breast cancer in young women screened with mammography in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 75: 997-1003 (1995)
- Ta96: Report of the Organizing Committee (Tabár L, Larsson L-G, Andersson I, Duffy SW, Nyström L, Rutqvist LE) and Collaborators (Alexander F, Baines CJ, Bjurstam N, Chen HH, Day NE, Fagerberg G, Frisell J, Immonen-Räihä P, Frodis E, Paci E, Shapiro S, Thurfjell E, Wall S, Warren Burhenne L), Falun Meeting, Falun, Sweden. Breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. *Int J Cancer* 68: 693-699 (1996)
- Ta99: Tabár L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. *Swiss Surg* 5: 199-204 (1999)
- Th94: Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo 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)
- Tö94: Törnberg S, Carstensen J, Hakulinen T, Lenner P, Hatschek T, Lundgren B. Evaluation of the effect on breast cancer mortality of population based mammography screening programmes. *J Med Screen* 1: 184-187 (1994)
- To79: Tokunaga M, Norman JE Jr, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I, Tsuji Y. Malignant breast tumors among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-74. *J Natl Cancer Inst* 62: 1347-1359 (1979)
- To87: Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res* 112: 243-272 (1987)
- To94: 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)
- UN88: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 1988 Report to the General Assembly, with annexes. (ISBN 92-1-142143-8). United Nations, New York (1988)

- UN93: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation, UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes (ISBN 92-1-142200-0). United Nations, New York (1993)
- UN94: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation, UNSCEAR 1994 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes (ISBN 92-1-142211-6). United Nations, New York (1994)
- UN00: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation, UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes (ISBN 92-1-142239-6). Volume II: Effects. United Nations, New York (2000)
- Ve98: Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Wagner A, van den Ouweland A, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 351: 316-321 (1998)
- Ve99: Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A, Devilee P, Halley DJ, van den Ouweland AM, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. *J Clin Oncol*: 3396-3402 (1999)
- Vi78: Virsik RP, Harder D. Chromosome aberrations in human lymphocytes induced by photon and electron radiations, and the sublesion interaction model. In: 6th Symposium on Microdosimetry (J Booz, HG Ebert, eds): 869-881. Harwood Academic Publishers, London (1978)
- Wa68: Wanebo CK, Johnson KG, Sato K, Thorslund TW. Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 279: 667-671 (1968)
- Wa84: de Waard F, Collette HJ, Rombach JJ, Baanders-van Halewijn EA, Honing C. The DOM project for the early detection of breast cancer, Utrecht, The Netherlands. *J Chronic Dis* 37: 1-44 (1984)
- Wa02: Wang JX, Zhang LA, Li BX, Zhao YC, Wang ZQ, Zhang JY, Aoyama T. Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950 to 1995. *Health Phys* 82: 455-466 (2002)
- Wh90: White E, Lee CY, Kristal AR. Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. *J Natl Cancer Inst* 82: 1546-1552 (1990)
- Wo95: Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378: 789-792 (1995)
- Wr95: Wright CJ, Mueller CB. Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet* 346: 29-32 (1995)
- Wu99: Wu Y, Weissfeld JL, Weinberg GB, Kuller LH. Screening mammography and late-stage breast cancer: a population-based study. *Prev Med* 28: 572-578 (1999)
- Zi93: Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, Wu-Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Rosenthal JF, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 85: 1819-1827 (1993)

APPENDIX I: GRUNDLAGEN UND METHODEN

1. Mathematische Grundlagen und Definitionen.....	A 3
1.1 Der Begriff der statistischen Wahrscheinlichkeit	A 3
1.2 Die Poissonverteilung	A 5
1.3 p -Wert und Konfidenzintervall	A 6
1.4 Bestimmung der "erwarteten Anzahl von Fällen"	A 7
1.5 Maße für Mortalität und Morbidität	A 8
1.5.1 "Rohe" und altersspezifische Raten.....	A 8
1.5.2 Altersstandardisierte Raten	A 8
1.5.3 Überlebensfunktion.....	A 10
1.5.4 Bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit.....	A 10
1.5.5 Hazardfunktion und kumulative Hazardfunktion.....	A 11
1.5.6 Relation der Überlebensfunktion zur kumulativen Hazardfunktion	A 12
2. Kenngrößen für strahlenbiologische Effekte.....	A 13
2.1 Strahlenbedingt erhöhte Krebsrate	A 14
2.1.1 Modelle zur Quantifizierung der nach Strahlenexposition erhöhten Tumorraten.....	A 14
2.1.2 Erhöhung der Rate nach mehrfacher Strahlenexposition	A 16
2.2 Zusätzliches Lebenszeitrisko.....	A 16
3. Risikomodellierung	A 17
3.1 <i>Maximum-Likelihood</i> -Methode.....	A 17
3.1.1 Explizite Regression.....	A 18
3.1.2 Bestimmung der Standardfehler und Konfidenzbereiche beim <i>Maximum-Likelihood</i> -Verfahren	A 19
4. Güte der Anpassung (<i>Goodness-of-Fit</i>) eines Modells an die Daten.....	A 20
4.1 <i>Likelihood-Ratio</i> -Test und <i>Deviance</i>	A 20
4.2 Der χ^2 -Test von Pearson.....	A 22

APPENDIX I: GRUNDLAGEN UND METHODEN

1. Mathematische Grundlagen und Definitionen

Im Folgenden werden zunächst die in dieser Arbeit verwendeten statistischen Grundlagen erläutert und einige elementare Definitionen gegeben (siehe z.B. [Sa92]). Im Anschluss folgt eine Beschreibung der für die Quantifizierung des Strahlenrisikos benötigten Größen und Funktionen (siehe z.B. [Br87]). Dabei wird insbesondere auf die in der vorliegenden Abhandlung angewandten Methoden zur Risikomodellierung eingegangen.

1.1 Der Begriff der statistischen Wahrscheinlichkeit

Ein Vorgang, der beliebig oft wiederholbar ist, dessen Ausführung einer bestimmten Vorschrift folgt und dessen Ausgang "zufällig", also nicht vorhersehbar ist, wird *Zufallsexperiment* oder *Zufallsbeobachtung* genannt. Die *Ergebnis-* oder *Ereignismenge* eines solchen Experiments kann in den meisten Fällen als Zahlenmenge ausgedrückt werden – beispielsweise sind die (ganzen) Zahlen von 1 bis 6 die Ergebnismenge der Zufallsbeobachtung "Würfeln". Jedem Ereignis, x , der Ereignismenge, X , wird eine gewisse Wahrscheinlichkeit, $P(X=x)$, zugeordnet. Diese Wahrscheinlichkeiten wiederum sind durch eine *Wahrscheinlichkeitsfunktion* (oder *Wahrscheinlichkeitsdichte*, kurz *Dichte*), $f(x)$, definiert. Diese kann sowohl *diskret* als auch *stetigen Typ* sein. Beispielsweise nimmt die Dichte bei obigem Beispiel "Würfeln" für alle, x , den Wert $1/6$ an. Jeder Wahrscheinlichkeitsfunktion wird eindeutig eine sogenannte *Verteilungsfunktion* (oder *Summenhäufigkeitsfunktion*) zugeordnet, worunter im diskreten Fall die Summe aller $f(x)$ mit x aus der Menge X , zu verstehen ist und für Wahrscheinlichkeitsdichten vom stetigen Typ das Integral von $f(x)$:

$$F(x) = \sum_{x_k \leq x} f(x_k) \quad \text{oder} \quad F(x) = \int_0^x f(y) dy, \quad x \geq 0$$

und $F(x) = 0$, $x < 0$.

Die Verteilungsfunktion, F , nimmt maximal den Wert 1 an.

Verteilungsfunktionen einer diskreten Verteilung sind Treppenfunktionen, d.h. eine Funktion, die an denjenigen Werten, x_k , die eine positive Wahrscheinlichkeit besitzen, also an den *möglichen* (positiven) Werten von X einen Sprung um den Betrag $P(X=x_k)$ macht und an allen anderen Stellen konstant verläuft. Beispielsweise nimmt die Verteilungsfunktion, $F(x)$, beim Beispiel "Würfeln" den Wert 0 für alle $x < 1$ an, springt bei $x=1$ auf den Wert $1/6$, bei $x=2$ auf den Wert $2/6$ etc., bis schließlich bei $x=6$ der Wert 1 erreicht ist, für $x \geq 6$ hat $F(x)$ in diesem Beispiel also den Wert 1.

Abbildung AX-1 illustriert den Zusammenhang von Dichte und Verteilungsfunktion am Beispiel der (stetigen) *Normalverteilung* (auch *Gauß-Verteilung*). Für die Graphik wurde eine Normalverteilung mit Mittelwert $\mu=2$ und Standardabweichung $\sigma=0.5$ gewählt. Die Normalverteilung ist die wohl bekannteste und wichtigste stetige Verteilung. Viele Zufallsvariablen, die bei Experimenten vorkommen, sind normalverteilt. Auch lassen sich häufig unbekannte oder komplizierte Verteilungen durch Normalverteilungen approximieren. Die Gaußverteilung

ist symmetrisch um den Wert, μ , und besitzt Wendepunkte bei $\mu-\sigma$ und $\mu+\sigma$. Die Dichtefunktion lautet:

$$f(x) = \frac{1}{\sigma \cdot \sqrt{2\pi}} \cdot \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad \sigma > 0.$$

Für $\mu=0$ und $\sigma=1$ heißt die Normalverteilung *Standardnormalverteilung*.

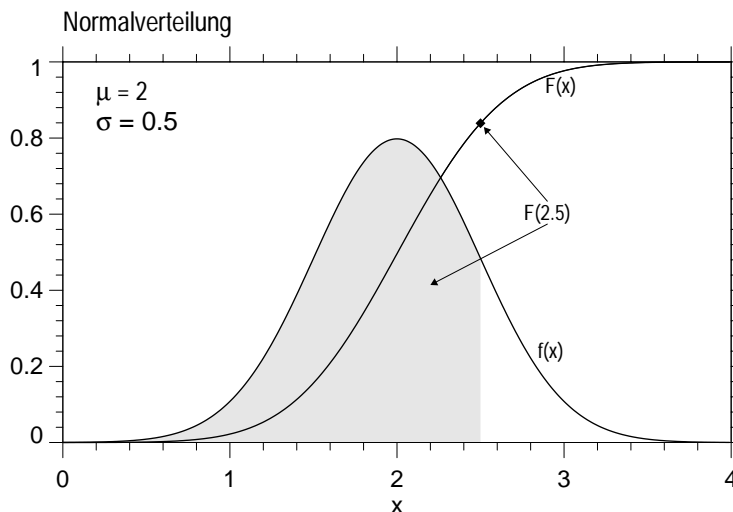


Abb.AX-1:

Dichtefunktion, $f(x)$, und Verteilungsfunktion, $F(x)$, der Normalverteilung mit Mittelwert, $\mu=2$, und Standardfehler, $\sigma=0.5$. Zur Erläuterung des Zusammenhangs zwischen $f(x)$ und $F(x)$ ist für $x=2.5$ ein Beispiel gegeben: Die graue Fläche entspricht dem Integral von $f(x)$ bis $x = 2.5$, der korrespondierende Wert gleicht dem Wert von $F(x)$ an der Stelle $x=2.5$.

Die Fläche zwischen $x=\mu-\sigma$ und $x=\mu+\sigma$ schließt 68% der Gesamtfläche, d.h. der "Wahrscheinlichkeitsmasse" ein. Im Intervall $[\mu-1.64\sigma, \mu+1.64\sigma]$ liegen 90% der Wahrscheinlichkeit, im Intervall $[\mu-1.96\sigma, \mu+1.96\sigma]$ 95%. Diese Eigenschaften kann man sich zunutze machen, falls für andere Verteilungen, die durch die Normalverteilung angenähert werden können, Standardfehler oder beispielsweise 95%-Bereiche bestimmt werden sollen. Hierauf wird später noch näher eingegangen.

Im nächsten Abschnitt wird für die sogenannte *Poissonverteilung* ein graphisches Beispiel für eine diskrete *Verteilung* gegeben.

Im Allgemeinen werden zwei Arten von Aussagen unterschieden, in denen der Begriff "Wahrscheinlichkeit" vorkommt. In dem einen Fall wird *erwartet*, dass ein gewisses Ereignis (auch "Erfolg" oder "Treffer" genannt) mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auftritt, beispielsweise, dass bei einem Münzwurf ("Kopf oder Zahl") die Chance auf "Zahl" $\frac{1}{2}$ ist, da im Mittel – wird die Münze nur häufig genug geworfen – in der Hälfte der Fälle mit dem Ergebnis "Zahl" zu rechnen ist. Im anderen Fall beruht die Annahme einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf der Beobachtung *relativer Häufigkeiten*. So kann etwa aufgrund von Bevölkerungs- und Krebsstatistiken die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau (eines westlichen Landes) im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt, auf 10% geschätzt werden, d.h. aufgrund jahrelanger Beobachtungen großer Kollektive wird von der Annahme ausgegangen, dass die beobachtete Häufigkeit gewisser Ereignisse auch zukünftig mit der hiermit assoziierten Wahrscheinlichkeit zutrifft.

1.2 Die Poissonverteilung

Die Poissonverteilung wird bei Problemstellungen angewendet, bei denen eine *große Anzahl* von verschiedenen Ereignissen einer *sehr kleinen Ereignis-Wahrscheinlichkeit* gegenübersteht, bei denen also relativ seltene zufällige und voneinander unabhängige Ereignisse auftreten. Ein Beispiel hierfür ist der radioaktive Zerfall: es handelt sich dabei um einen Zufallsprozess, der unabhängig von der Anzahl der bereits zerfallenen Atome ist und der – in einer bestimmten Zeit- und Raumeinheit – nur einen kleinen Anteil einer insgesamt großen Menge von Atomen betrifft.

Mathematisch ausgedrückt gilt die Poissonverteilung für Prozesse, für die die *Wahrscheinlichkeit*, $f(x)$, für ein Ereignis, x , gegen einen sehr kleinen Wert strebt, während die Anzahl, n , der Ereignismöglichkeiten (also die Menge, X) sehr groß ist derart, dass der Erwartungswert $\mu = n \cdot f(x)$ einen endlichen Wert annimmt. Die Poissonverteilung ist durch die *Wahrscheinlichkeitsfunktion*

$$f(x) = \frac{\mu^x}{x!} \cdot \exp(-\mu), \quad x = 0, 1, \dots$$

gegeben. Die *Verteilungsfunktion* lautet entsprechend:

$$F(x) = \exp(-\mu) \cdot \sum_{k=0}^x \frac{\mu^k}{k!}, \quad x \geq 0$$

und $F(x) = 0$, $x < 0$.

Nachfolgende Abbildung gibt ein Beispiel für $\mu=15$.

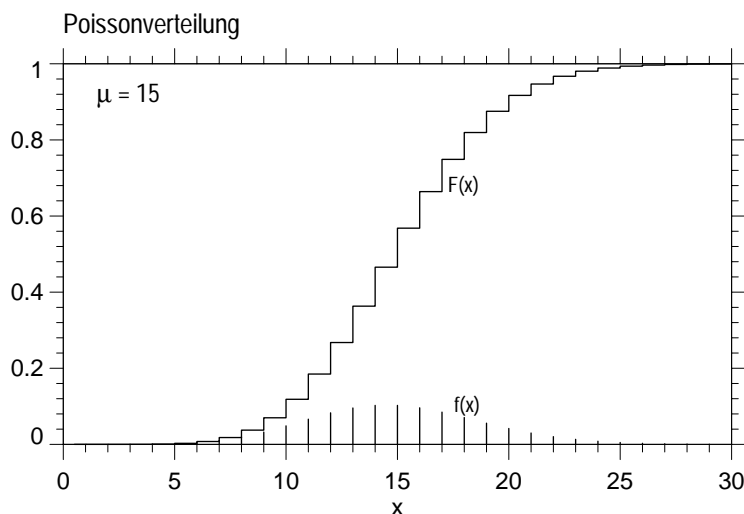


Abb.AX-2:

Dichtefunktion, $f(x)$, und Verteilungsfunktion, $F(x)$, der Poissonverteilung mit Erwartungswert $\mu=15$.

In epidemiologischen Studien zu Krebsinzidenz oder Krebsmortalität kann für das Auftreten der interessierenden Ereignisse – also Krebserkrankungen – meist die Gültigkeit der Poissonverteilung angenommen werden: Wird eine größere Kohorte von Individuen betrachtet, so ist das Auftreten einer Tumorerkrankung – pro Alters- oder Zeiteinheit – ein seltenes Ereignis; zudem wird das Auftreten der Krebserkrankungen als statistisch unabhängig gewertet, auch wenn diese Annahme nur näherungsweise Gültigkeit besitzt.

1.3 *p*-Wert und Konfidenzintervall

Wird in einer Studienkohorte das Auftreten eines gewissen Ereignisses (z.B. einer Tumorerkrankung) beobachtet und eine auffällige Erhöhung der entsprechenden Rate vermutet, so dient der sogenannte *p*-Wert dazu, anzugeben, ob diese vermeintliche Auffälligkeit statistisch *signifikant* ist.

Zunächst folgt die Erläuterung einiger Begriffe, die für Fragestellungen in der Statistik ein wichtiges Instrument darstellen.

Vor Beantwortung einer Frage, werden üblicherweise zunächst die sogenannte *Nullhypothese* und die *Alternative* formuliert. Dabei handelt es sich um zwei sich ausschließende Aussagen. Beispielsweise kann die Nullhypothese lauten: "Die beobachtete Anzahl von Krebserkrankungen in einem gewissen Studienkollektiv, K , ist nicht erhöht." Die Alternative heißt dann entsprechend: "Die beobachtete Anzahl von Krebserkrankungen in K ist erhöht." Bei Anwendung eines statistischen Tests gibt es nun zwei Möglichkeiten einer falschen Entscheidung, diese werden *Fehler der ersten* beziehungsweise *Fehler der zweiten Art* genannt:

Fehler 1. Art: Die Hypothese ist richtig, jedoch wird aufgrund des statistischen Tests für die Alternative entschieden.

Fehler 2. Art: Die Alternative ist richtig, jedoch wird aufgrund des statistischen Tests für die Hypothese entschieden.

Diese beiden Fehler sind voneinander abhängig, d.h. je kleiner der eine Fehler ist, umso größer ist der andere. Im Vorfeld müssen also gewisse sinnvolle *Fehlertoleranzen* festgelegt werden. In der Regel handelt es sich bei der maximal akzeptierten Wahrscheinlichkeit, α , einen Fehler der *ersten* Art zu machen um einen kleinen Wert, beispielsweise um $\alpha=0.05$.

Wie oben bereits erwähnt, kann mit einem sogenannten *Signifikanztest* geprüft werden, ob zum Beispiel eine Rate signifikant erhöht ist; der Signifikanztest gibt dabei die Größe des Fehlers erster Art an, d.h. die Wahrscheinlichkeit, p , mit der eine Entscheidung – bei gültiger Hypothese – für die Alternative möglich ist. Dieser sogenannte *p*-Wert heißt auch *Überschreitungswahrscheinlichkeit*. Ist der *p*-Wert kleiner als beispielsweise $\alpha=0.05$, so spricht man von einer *signifikanten* Abweichung.

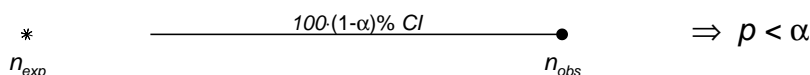
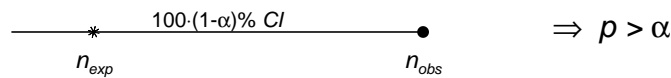
Bezeichne nun n_{obs} die *beobachtete* Anzahl von Ereignissen in einem gewissen Studienkollektiv und n_{exp} die *erwartete* Anzahl der entsprechenden Ereignisse; dabei sei n_{exp} ein *fester* Wert.

Da es sich bei n_{obs} sozusagen um einen "Stichprobenwert" handelt (nämlich der Stichprobe "betrachtetes Studienkollektiv"), stellt sich die Frage nach dem unbekanntem "wahren" Wert, der sich ergäbe, wenn die Studienkohorte beliebig groß wäre. Nun lässt sich ein *Vertrauensbereich* oder *Konfidenzintervall* angeben, das den "wahren" Wert mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit enthält. Übliche Werte der Vertrauenswahrscheinlichkeit sind 90%, 95% oder 99%. Je nach Fragestellung werden zweiseitige oder einseitige Konfidenzbereiche ermittelt, wobei in letzterem Fall der Wert n_{obs} das eine Ende des Intervalls bildet und davon ausgegangen wird, dass der "wahre" Wert *ausschließlich* kleiner oder *ausschließlich* größer ist.

Die Bedeutung von Konfidenzbereich und *p*-Wert stehen offensichtlich in Zusammenhang. Dieser wird für den Fall eines *einseitigen* Konfidenzintervalls, $CI_{100(1-\alpha)\%}$, mit Hilfe der fol-

genden Graphiken erläutert. Liegt n_{exp} innerhalb des Konfidenzintervalls $CI_{1-\alpha}$, so ist der p -Wert größer als α . Liegt n_{exp} dagegen außerhalb des Konfidenzintervalls, so nimmt p einen kleineren Wert an als α .

Fall 1: Die erwartete Anzahl, n_{exp} , ist kleiner als die beobachtete Anzahl, n_{obs} :

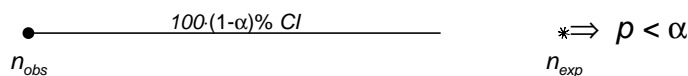
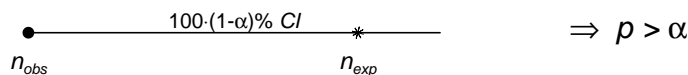


Bei einer zugrunde gelegten Poisson-Verteilung berechnet sich der p -Wert wie folgt:

$$p = \exp(-n_{exp}) \cdot \sum_{k \geq n_{obs}} \frac{n_{exp}^k}{k!} = 1 - \exp(-n_{exp}) \cdot \sum_{k < n_{obs}} \frac{n_{exp}^k}{k!}, k \geq 0$$

Das Konfidenzintervall für n_{obs} kann entweder iterativ bestimmt werden (suche n_{exp} derart, dass $p=\alpha$). Jedoch existieren auch Näherungsformeln zur Bestimmung der Intervallgrenze, mit denen die Berechnung einfacher ist (siehe z.B. [Sa92]).

Fall 2: Die erwartete Anzahl, n_{exp} , ist größer als die beobachtete Anzahl, n_{obs} :



In diesem Fall kann der p -Wert mittels

$$p = \exp(-n_{exp}) \cdot \sum_{k \leq n_{obs}} \frac{n_{exp}^k}{k!}, k \geq 0$$

berechnet werden.

1.4 Bestimmung der "erwarteten Anzahl von Fällen"

Um beurteilen zu können, ob die in einem untersuchten Kollektiv beobachtete Anzahl von Ereignissen (beispielsweise von Brustkrebsfällen) der Erwartung entspricht oder "signifikant zu hoch" ist, muss die *erwartete* Anzahl der Ereignisse (n_{exp}) abgeschätzt werden, also die Anzahl der Fälle, die "normalerweise" zu erwarten gewesen wäre.

Die Berechnung dieses Wertes erfolgt mithilfe der sogenannten *Personenjahre* und der altersspezifischen Rate einer geeigneten *Normalpopulation*. Handelt es sich bei den betrachteten Ereignissen um Krebsfälle, so gibt die *altersspezifische Rate* an, wieviele Fälle von Krebsneuerkrankungen im Alter a (pro 100 000 Personen) in einem bestimmten Zeitraum (meist "pro Jahr") aufgetreten sind (siehe auch Abschnitt 1.5.1). Die "Normalrate" oder "Spontanrate" r_0 wird üblicherweise aus den Daten einer geeigneten Vergleichsgruppe geschätzt – dies wäre die Methode der Wahl, leider steht eine solche (interne) Vergleichsgruppe häufig nicht zur Verfügung – oder aus den Daten eines Krebsregisters. In der Strahlenepidemiologie wäre eine geeignete interne Vergleichsgruppe eine Gruppe von Personen, die nicht oder nur geringfügig strahlenexponiert wurden.

Die Anzahl der *Personenjahre* ist definiert als die Summe aller Jahre, die von den Personen der Studienkohorte im Laufe des Beobachtungszeitraumes (*Follow-up*) beigetragen werden. Betrachtet man die Personenjahre, PY , einer Kohorte, K , als Funktion des Alters, a , und multipliziert man diese mit der altersspezifischen Normalrate, r_0 , so erhält man die erwartete Anzahl n_{exp} der Tumoren:

$$n_{exp} = \sum_a PY(a) \cdot r_0(a) = \sum_{k \in K} \left(\sum_{a=e_k}^{a_k} r_0(a) \right),$$

wobei e_k das Alter zu Studienbeginn und a_k das zum Zeitpunkt des letzten *Follow-up* erreichte Alter des Individuums, k , bezeichnen.

1.5 Maße für Mortalität und Morbidität

1.5.1 "Rohe" und altersspezifische Raten

Die sogenannte rohe (unbereinigte) Mortalitätsrate (Sterbeziffer) bzw. Erkrankungsrate ist definiert durch den Quotienten, r , aus der Anzahl, n , aller Todes- bzw. Erkrankungsfälle und der Anzahl, N , aller Personen (jeden Alters) in einer gewissen Zeitperiode: $r = \frac{n}{N}$. Üblicherweise werden Raten in der Form "pro 100 000" angegeben.

Rohe Raten sind meist wenig aussagekräftig, da sie sich auf eine *Gesamtpopulation* beziehen und wichtige Einflussfaktoren wie Alter oder Geschlecht unberücksichtigt lassen. Relevanter sind daher altersspezifische Raten, die zudem meist getrennt nach Geschlechtern und häufig auch aufgeschlüsselt nach Kalenderjahren vorliegen:

$$r(a) = \frac{n(a)}{N(a)} \quad \text{mit}$$

$n(a)$: Anzahl der Erkrankungs- bzw. Todesfälle im Alter oder in der Altersklasse a ,

$N(a)$: mittlere Größe der betrachteten Bevölkerung im Alter oder in der Altersklasse a , gegebenenfalls geschlechts- und/oder kalenderjahrspezifisch.

1.5.2 Altersstandardisierte Raten

Um Erkrankungsraten verschiedener Bevölkerungen, z.B. von Populationen unterschiedlicher Regionen oder unterschiedlicher Zeiten vergleichen zu können, wird üblicherweise eine so-

nannte Altersstandardisierung durchgeführt, um dem Einfluss unterschiedlicher Altersverteilungen Rechnung zu tragen. Wird beispielsweise eine Krebsart, die vorwiegend in höherem Alter auftritt (z.B. Lungenkrebs), betrachtet und ein Vergleich der "rohen" Krebsraten zweier Bevölkerungen durchgeführt, von denen sich die eine von der anderen dadurch unterscheidet, dass sie im Vergleich zu der anderen Population einen sehr viel höheren Anteil älterer Personen aufweist, so resultiert eine "zu hohe" Rate im Vergleich zur Rate der Bevölkerung, die proportional mehr junge Personen besitzt.

Eine *altersstandardisierte* Rate repräsentiert nun eine Rate, die sich für eine Bevölkerung berechnen würde, falls sie eine *Standardaltersstruktur* hätte. Dabei wird eine sogenannte Standardbevölkerung oder Modellbevölkerung, beispielsweise die "Europastandardbevölkerung" oder die "Weltstandardbevölkerung" (nach WHO) zugrunde gelegt. Entscheidend ist der Bezug aller Erkrankungsraten auf einen gemeinsamen Standard und nicht die Wahl derselben. An den jeweiligen altersspezifischen Raten wird eine Gewichtung vorgenommen, die dem Anteil der Altersgruppe in der betrachteten Bevölkerung im Verhältnis zur gewählten Modellbevölkerung entspricht.

Die direkt altersstandardisierten Rate r_{ds} wird wie folgt berechnet:

$$r_{ds} = \frac{\sum_a r(a) \cdot w(a)}{\sum_a w(a)},$$

mit altersspezifischer Rate, $r(a)$, und altersspezifischer Größe, $w(a)$, der Standardbevölkerung.

Nachfolgende Tabelle enthält die Zahlen der Standardbevölkerungen nach WHO:

Tab.AX-1: Standardbevölkerungen nach WHO

Altersklasse	Weltbevölkerung	Europabevölkerung
< 1	2 400	1 600
1-4	9 600	6 400
5-9	10 000	7 000
10-14	9 000	7 000
15-19	9 000	7 000
20-24	8 000	7 000
25-29	8 000	7 000
30-34	6 000	7 000
35-39	6 000	7 000
40-44	6 000	7 000
45-49	6 000	7 000
50-54	5 000	7 000
55-59	4 000	6 000
60-64	4 000	5 000
65-69	3 000	4 000
70-74	2 000	3 000
75-79	1 000	2 000
80-84	500	1 000
≥ 85	500	1 000
Σ	100 000	100 000

1.5.3 Überlebensfunktion (*survivorship function*)

Unter der *Überlebensfunktion*, $S(a)$, versteht man die Wahrscheinlichkeit, mindestens das Alter, a , zu erreichen, d.h.

$$\begin{aligned} S(a) &= P(T \geq a) \\ &= 1 - P(\text{Tod eines Individuums vor Erreichen von } a) \\ &= 1 - F(a) \\ &= 1 - \int_0^a f(y) dy \end{aligned}$$

Es gilt offensichtlich:

$$S(0) = 1 \text{ und } S(\infty) = 0.$$

Die Dichtefunktion, $f(a)$, ist hier die Wahrscheinlichkeit für ein Individuum, innerhalb einer kurzen zeitlichen Einheit Δt zu sterben:

$$f(a) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(\text{Tod eines Individuums innerhalb des zeitlichen Intervalls } (a, a + \Delta t))}{\Delta t}$$

Abb.AX-3 gibt ein Beispiel für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frauen in Deutschland: demnach hätte ein Mädchen bei Geburt eine Wahrscheinlichkeit von 91%, ihr 60. Lebensjahr zu erreichen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt zunächst nur sehr langsam, für höhere Alter jedoch immer rascher ab. Eine solche Überlebenskurve wird anhand von Sterbetafeln ermittelt, d.h. aus den Häufigkeiten der Todesfälle eines bestimmten Kollektivs. Meist werden dabei die Statistiken eines bestimmten Kalenderjahres betrachtet, so dass die resultierende Funktion genau genommen nur dann Gültigkeit hätte, wenn die Überlebenswahrscheinlichkeit eine statische Größe wäre – die Funktion ändert sich jedoch mit der Zeit ganz offensichtlich.

1.5.4 Bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit

Allgemein gilt für die sogenannte *bedingte Wahrscheinlichkeit*, $P(B|A)$, des Ereignisses B unter der Voraussetzung, dass das Ereignis A eingetroffen ist:

$$P(B|A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)} \quad (P(A) \neq 0),$$

wobei unter $P(A \cap B)$ die Wahrscheinlichkeit zu verstehen ist, dass beide Ereignisse A und B eintreffen. So berechnet sich also die Wahrscheinlichkeit einer 55-jährigen Frau, ihr 60. Lebensjahr zu erreichen mittels $S(60)/S(55)$ (Ereignis A : Frau überlebt mindestens bis zum Alter von 55; Ereignis B : Frau überlebt mindestens 5 weitere Jahre).

Oder allgemein ausgedrückt: Bezeichne $S(a)$ die Überlebenswahrscheinlichkeit im Alter a . Dann hat eine Person, die bereits das Alter e erreicht hat, die (bedingte) Überlebenswahrscheinlichkeit $S(a,e) = S(a)/S(e)$.

1.5.5 Hazardfunktion und kumulative Hazardfunktion

Die *Hazardfunktion*, $h(a)$, bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für ein Individuum, innerhalb eines sehr kleinen Zeitintervalls $(a, a + \Delta t)$ zu sterben unter der Voraussetzung, dass es bereits das Alter, a , erreicht hat (*bedingte* Wahrscheinlichkeit), nämlich

$$h(a) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(\text{Tod eines Individuums des Alters } a \text{ innerhalb des Intervalls } (a, a + \Delta t))}{\Delta t}$$

Die *kumulative Hazardfunktion*, $H(a)$, ist das Integral der Hazardfunktion, $h(a)$:

$$H(a) = \int_0^a h(y) dy.$$

Die Werte von $H(a)$ können größer werden als 1 (vergleiche auch Abb.AX-3).

Die Hazardfunktion, h_k , wird geschätzt mittels der Anzahl der Todesfälle, n_k , die in einem gewissen Zeitintervall I_k auftreten, und der bis zu Beginn des Intervalls unter Risiko stehenden Individuen (Personenjahre), PY_k . Die Näherung, \tilde{h}_k , lautet also

$$\tilde{h}_k = \frac{n_k}{PY_k}.$$

Gewöhnlich beziehen sich die Raten auf ein Jahr als Zeiteinheit. Genaugenommen ist die Rate jedoch als Grenzwert einer sehr kurzen (infinitesimalen) Zeiteinheit definiert (siehe obige Gleichung).

Die Schätzung, \tilde{H}_k (\pm Standardfehler), der kumulativen Hazardrate, H_k , wird nun als Summe über alle $i \leq k$ ausgedrückt:

$$(AX-1) \quad \tilde{H}_k = \sum_{j \leq k} \frac{n_j}{PY_j} \pm \sqrt{\sum_{j \leq k} \frac{n_j}{PY_j^2}},$$

wobei sich der Standardfehler aus den Eigenschaften der Poissonverteilung und der Annahme der stochastischen Unabhängigkeit der Ereignisse ergibt: Unter der ersten Voraussetzung ist dann nämlich die geschätzte Varianz von n_k gleich n_k , und unter der zweiten Bedingung ist die geschätzte Varianz, $\tilde{\sigma}^2$, der Summe der \tilde{r}_k gleich der Summe der Varianzen, $\tilde{\sigma}_k^2$, der einzelnen \tilde{r}_k .

Obiger Schätzer (AX-1) wird als *Sum-Limit-Schätzung* bezeichnet.

Absichtlich wurde hier eine möglichst allgemeine Ausdrucksform gewählt, d.h. auf die explizite Abhängigkeit der Raten beispielsweise von Alter, a , oder Zeit, t , verzichtet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit, wie auch die Hazardfunktion lassen sich sowohl in Abhängigkeit der einen wie der anderen Variable beschreiben. Überlebensfunktionen werden im Allgemeinen ab dem Alter $a = 0$ angegeben, in diesem Fall entsprechen sich die Variablen Alter und Zeit. Natürlich sind Überlebenswahrscheinlichkeiten nicht nur im wörtlichen Sinne zu interpretieren, nämlich im Hinblick auf das Ereignis "Tod", sondern ebenso auf beliebige Ereignisse, wie das Auftreten einer Krankheit. Auch finden Hazardfunktionen gerade dann ihre Anwen-

dung, wenn das interessierende Ereignis eine Krebserkrankung (oder auch der dadurch hervorgerufene Tod ist). Hazardraten heißen in diesem Zusammenhang auch häufig *Tumorraten*.

Die kumulative Hazardrate ist nicht einfach zu interpretieren. Sie entspricht der erwarteten Anzahl von Ereignissen in einem hypothetischen Individuum, welches auch dann noch unter Risiko steht, nachdem das Ereignis einmal oder mehrfach eingetreten ist. Eine solche Deutung mag wenig anschaulich sein, findet aber z.B. Anwendung bei tierexperimentellen Versuchen, in denen die Tiere nach Entwicklung eines Tumors – nach dessen Exzision – weiter unter Beobachtung bleiben; die kumulative Tumorraten entspricht dann der durchschnittlichen Anzahl des Ereignisses pro Tier.

Obwohl die kumulative Hazardfunktion keine direkte Interpretation der Wahrscheinlichkeit, an einem Tumor zu erkranken, erlaubt, ist ihre Darstellung doch ein wichtiges Hilfsmittel: zunehmendes Risiko wird durch eine steile Zunahme der Funktion (also durch zunehmende Steigung) angezeigt. In vielen Untersuchungen zu erhöhtem Krebsauftreten wird die Darstellung der kumulativen Inzidenz (üblicherweise mittels der *Kaplan-Meier-Schätzung*) gewählt. Diese führt – im Gegensatz zur kumulativen Tumorraten – nicht selten zu Missinterpretationen: ein vermeintlich niedriges Risiko (zu einem späteren Zeitpunkt der Beobachtung) kann seine Erklärung entweder in einer tatsächlich niedrigen Tumorzahrscheinlichkeit haben; jedoch kann die Ursache auch ein hohes "Ausfallrisiko" aus anderen Gründen (z.B. allgemeine hohe Mortalität) sein [Ca94].

1.5.6 Relation der Überlebensfunktion zur kumulativen Hazardfunktion

Die Wahrscheinlichkeit, $f(a)$, im Alter a zu sterben ist das Produkt der Wahrscheinlichkeit, $S(a)$, bis zum Alter, a , zu überleben und der bedingten Wahrscheinlichkeit, $h(a)$, daraufhin (sofort) zu sterben: $f(a) = S(a) \cdot h(a)$.

Bezeichnet $F(a) = 1 - S(a)$ die zu $f(a)$ gehörige Verteilungsfunktion, also die Wahrscheinlichkeit, höchstens das Alter, a , zu erreichen (*Sterbewahrscheinlichkeit*), so gilt die Beziehung:

$$f(a) = \frac{d}{da} (F(a)) = \frac{d}{da} (1 - S(a)) = -\frac{d}{da} S(a) .$$

Aus den beiden vorhergehenden Gleichungen folgt:

$$h(a) = \frac{-\frac{d}{da} S(a)}{S(a)} = -\frac{d}{da} \ln(S(a)) ,$$

und damit:

$$-\int_0^a h(y) dy = \int_0^a \frac{d}{dy} \ln(S(y)) dy = \ln(S(a)) - \ln(S(0)) .$$

Wegen $S(0) = 1$ erhält man schließlich die Relation:

$$H(a) = -\ln(S(a))$$

oder

$$(AX-2) \quad S(a) = \exp(-H(a)).$$

Zur Veranschaulichung dieser Beziehung ist in nachfolgender Graphik die Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit, $S(a)$, in der oberen Abbildung *halblogarithmisch* dargestellt. Damit stellt die Kurve der kumulativen Hazardfunktion, $H(a)$, in der unteren Abbildung das "Spiegelbild" von $S(a)$ dar. Zudem ist die Sterbewahrscheinlichkeit, $F(a)$, die insbesondere im Zusammenhang mit Krebsfällen auch (kumulative) *Inzidenz* genannt wird, gegeben.

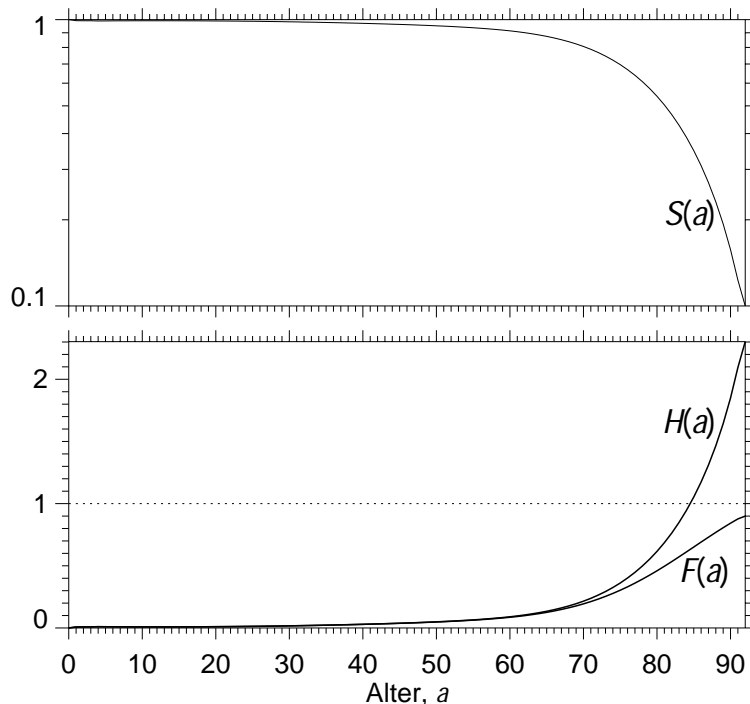


Abb.AX-3:

Überlebenswahrscheinlichkeit $S(a)$ (obere Graphik), zugehörige kumulative Hazardfunktion, $H(a)$, gemäß Gleichung (AX-2) und Sterbewahrscheinlichkeit, $F(a) = 1 - S(a)$ (untere Graphik).

Wie aus der unteren Graphik ersichtlich, stimmen die Funktionen $H(a)$ und $F(a)$ für kleine Werte (<0.1) nahezu überein. Häufig nehmen kumulative Tumorraten nur geringe Werte an; in diesem Fall lässt sich also $H(a)$ tatsächlich als Wahrscheinlichkeit interpretieren, bis zum jeweiligen Alter, a , an einem Tumor zu erkranken.

2. Kenngrößen für strahlenbiologische Effekte

Für strahlenepidemiologische Studien werden Kollektive beruflich exponierter Personen (z.B. Uranbergarbeiter) oder anderweitig exponierte Bevölkerungsgruppen (die Atombombenüberlebenden aus Hiroshima und Nagasaki oder Gruppen von aus medizinischen – diagnostischen oder therapeutischen – Gründen strahlenexponierter Personen) untersucht. Zur Abschätzung der Krebshäufigkeit nach Bestrahlung werden neben den am Menschen gewonnenen Daten auch Ergebnisse aus Tierexperimenten herangezogen.

Andere "Endpunkte" strahlenepidemiologischer Untersuchungen sind z.B. Erbschäden, das Auftreten von Linsentrübungen (Katarakten) oder von Chromosomenaberrationen.

In jedem Fall wird versucht, die Abhängigkeit zwischen Dosis und dem untersuchten Effekt abzuleiten. Dabei werden verschiedene Strahlenarten und verschiedene Bestrahlungsmodalitäten (akute, protrahierte, fraktionierte Bestrahlung) betrachtet. Statistisch valide Resultate zu Dosis-Effekt-Beziehungen lassen sich jedoch nur für höhere Dosen erzielen. Für den Bereich niedriger Dosen – d.h. für Dosiswerte, die für den Strahlenschutz relevant sind – können dagegen keine sicheren Angaben zum Verlauf einer Dosis-Effekt-Kurve gemacht werden, so

dass man auf eine Extrapolation der im höheren Dosisbereich beobachtbaren Wirkungen hin zu kleinen Dosen angewiesen ist.

Im Folgenden werden einige Begriffe eingeführt, die bei epidemiologischen Untersuchungen zur Beschreibung der Krebshäufigkeiten strahlenexponierter Personen von Bedeutung sind. Die Terminologie bezieht sich auf "Krebsinzidenz", also die Häufigkeit von Krebsfällen, lässt sich aber ebenso auf "Krebstotalität", also die Häufigkeit von der durch eine Krebserkrankung bedingten Todesfälle übertragen (beispielsweise muss es dann anstelle von "Alter bei Diagnose" "Alter bei Tod mit Todesursache Krebs" heißen).

2.1 Strahlenbedingt erhöhte Krebsrate

Die durch eine Strahlenexposition verursachte zusätzliche Rate für eine Krebserkrankung werde mit Δr bezeichnet, die altersspezifische Spontanrate, d.h. die jährliche (bedingte) Wahrscheinlichkeit, in einem gegebenen Alter, a , an einem bestimmten Malignom zu erkranken sei $r_0(a)$. Die aufgrund einer vorhergegangenen Exposition erhöhte Rate für Inzidenz (bzw. Mortalität) lautet dann:

$$(AX-3) \quad r(a, e, D) = r_0(a) + \Delta r(a, e, D)$$

Dabei bezeichnen a das Alter bei Diagnose, e das Alter bei Exposition und D die Dosis. Da in der vorliegenden Arbeit das Hauptaugenmerk auf die Brustkrebsinzidenz bzw. -mortalität gerichtet ist, ist in den obigen und allen weiteren Definitionen die Einflussgröße Geschlecht nicht enthalten.

Bei strahleninduzierten Krebserkrankungen wird üblicherweise von einer gewissen *minimalen Latenzzeit (lag)* nach Exposition ausgegangen, innerhalb derer diese nicht auftreten, d.h. vor Ablauf dieses *lag* wird das Auftreten einer strahlenbedingt erhöhten Rate ausgeschlossen, und die in diesem Zeitraum anfallenden Personennjahre bleiben bei der Analyse unberücksichtigt.

2.1.1 Modelle zur Quantifizierung der nach Strahlenexposition erhöhten Tumorraten

Im wesentlichen werden zwei Ansätze zur Quantifizierung des Strahlenrisikos verwendet: das *Modell des absoluten Risikos* und das *Modell des relativen Risikos*. Ersteres beruht auf der Annahme, die durch Exposition verursachte zusätzliche Rate, Δr , sei von der altersspezifischen Normalrate, r_0 , unabhängig (entsprechend Gleichung (AX-3))

Dagegen wird beim Modell des *relativen Risikos* von der Annahme ausgegangen, dass sich die Zusatzrate, Δr , proportional zur altersspezifischen Spontanrate, r_0 , verhält: $\Delta r = \Delta rr \cdot r_0$.

Mit der Bezeichnung Δrr für die *zusätzliche relative Rate* lautet das relative Risikomodell:

$$(AX-4) \quad r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(a, e, D)).$$

Ursprünglich wurde bei der Modellierung der erhöhten Raten von sehr vereinfachten Ansätzen ausgegangen. Beispielsweise wurde das Modell des absoluten Risikos wie folgt formuliert:

$$r(a, e, D) = r_0(a) + \Delta r(e, D),$$

d.h. nach Strahlenexposition wurde eine gewisse, lediglich vom Alter bei Exposition, e , und von der Dosis, D , abhängige und *zeitlich konstante* Erhöhung der Rate angenommen, die nach einer bestimmten Latenzzeit sozusagen schlagartig einsetzte.

Der analoge Ausdruck für das Modell des relativen Risikos lautet

$$r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(e, D)),$$

womit also die *relative* Erhöhung der Rate alleine von D und e abhängig ist. Das so definierte Modell wird als *Modell des konstanten relativen Risikos* oder auch als *age-at-exposure-Modell* bezeichnet.

Noch heute werden diese Modelle angewandt, und andere nicht unerhebliche Einflussgrößen wie Zeit seit Exposition, t , oder erreichtes Lebensalter, a , bleiben vollständig unberücksichtigt. Alternativ zu einem "reinen" *age-at-exposure-Modell* lässt sich häufig ein sogenanntes *age-attained-Modell* an die Daten einer einer exponierten Kohorte anpassen:

$$r(a, D) = r_0(a) \cdot (1 + \Delta rr(a, D)).$$

Die zusätzliche relative Rate, Δrr , ist dann von der Dosis, D , und – anstelle von Alter bei Exposition e – vom erreichten Lebensalter bzw. Alter bei Diagnose, a , abhängig [Ke92]. Im Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE, Abschnitt 3.1.1, wird auf die beiden Modelle – *age-at-exposure-* und *age-attained-Modell* – näher eingegangen.

Ogleich in gewisser Weise die beiden Ansätze der Risikomodellierung – absolut bzw. relativ – zueinander äquivalent sind, setzt sich in der Formulierung des Strahlenrisikos aus pragmatischen Gründen immer mehr das Modell des relativen Risikos durch. In der vorliegenden Arbeit werden ebenfalls und ausschließlich relative Risikomodelle verwendet. Möglichst allgemeingültig lassen sich diese wie folgt beschreiben:

$$r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + f(e) \cdot g(a) \cdot h(t) \cdot u(D)).$$

Zusätzlich können eventuell noch weitere Einflussgrößen eingehen wie beispielsweise das Rauchen.

Bei den vom Alter bei Exposition, e , oder vom Alter, a , abhängigen Funktionen handelt es sich üblicherweise um abfallende Funktionen, z.B. Exponentialfunktionen, wie

$$f(e) = \exp(\alpha \cdot e) \quad \text{oder} \quad g(a) = \exp(\beta \cdot a^2), \quad \alpha, \beta < 0,$$

gelegentlich werden auch schlicht Stufenfunktionen verwendet. Zeitabhängigkeiten werden gleichermaßen formuliert, mitunter auch als wellenförmige Funktion.

Bei der dosisabhängigen Funktion $u(D)$ wird meist von einer linearen oder linear-quadratischen Abhängigkeit ausgegangen; auch kann ein zusätzlicher Term enthalten sein, der für große Dosen ein häufig beobachtetes Abflachung oder sogar ein Abfallen der Dosis-Effekt-Kurve berücksichtigt (z.B. eine exponentiell fallende Funktion).

Die relative oder absolute zusätzliche Rate ist ein Maß für das Risiko und wird häufig auch als relatives oder absolutes zusätzliches Risiko bezeichnet (*ERR: excess relative risk; EAR: excess absolute risk*). Genaugenommen bezeichnet "Risiko" die Wahrscheinlichkeit, innerhalb

eines bestimmten Zeitraumes zu erkranken, es handelt sich also um die über die Zeit integrierte Erkrankungsrate (siehe unten, Abschnitt 2.2). Jedoch wird in der Epidemiologie häufig der Ausdruck "Risiko" anstelle des eigentlich korrekten Begriffs "Rate" verwendet: meist ist die Rede von *Normalrate* und von *zusätzlichem Risiko*^a.

2.1.2 Erhöhung der Rate nach mehrfacher Strahlenexposition

Unter der Annahme, dass mehrere Strahlenexpositionen voneinander unabhängig wirken, wird das Gesamtrisiko auf additive Weise erhöht. Damit lässt sich die zusätzliche relative Rate, Δrr , im Alter a nach k -facher Exposition jeweils im Alter e_1, \dots, e_k , abschätzen mit:

$$\Delta rr(a, e_1, \dots, e_k, D) = \sum_{i=1}^k \Delta rr(a, e_i, D).$$

Die Hypothese, dass sich Strahlenrisiken additiv zusammensetzen ist eine eher konservative Annahme (bei locker ionisierender Strahlung). In zahlreichen Experimenten und epidemiologischen Studien wurde beobachtet, dass eine Bestrahlung (bei gleicher Gesamtdosis) umso geringer effektiv ist, je größer die Anzahl der verabreichten Einzelfractionen ist (aufgrund einer Erholung vorgeschädigter, jedoch nicht inaktivierter Zellen).

2.2 Zusätzliches Lebenszeitrisko

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

Bezeichne $S(a,e)=S(a)/S(e)$ die bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit eines Individuums, das bereits das Alter, e , erreicht hat. Das zusätzliche Lebenszeitrisko, *LAR* (*lifetime attributable risk*), ergibt sich damit vermöge:

$$LAR(a, e, D) = \int_{e+lag}^{\infty} S(y, e) \cdot r_0(y) \cdot \Delta rr(y, e, D) dy$$

Nach Mehrfachexposition (Exposition jeweils im Alter e_1, \dots, e_k) wird das zusätzliche Lebenszeitrisko wie folgt abgeschätzt:

$$LAR(a, e_1 \dots e_k, D) = \int_{e_1+lag}^{\infty} S(y, e_1) \cdot \Delta r(y, e_1 \dots e_k, D) dy$$

mit
$$\Delta r(a, e_1 \dots e_k, D) = r_0(a) \cdot \sum_{j=1}^k \Delta rr(a, e_j, D) \quad a \geq e_k + lag.$$

^a Pierce et al. [Pi96]: "We will not make the technically correct distinction between the terms 'risk' and 'rate', but rather follow the convention in this area of using these terms to refer to excess and background, respectively."

3. Risikomodellierung

Als erstes "Risikomaß" kann die zusätzliche relative Rate pro Doseinheit dienen, die sich aus der einfachen Beziehung

$$\Delta rr = \alpha \cdot D$$

herleitet. Da die zusätzliche relative Rate aber in der Regel nicht nur von der Dosis D sondern auch von anderen Parametern, wie Alter bei Exposition, abhängig ist, ist die Angabe eines über alle Alter "gemittelten" Wertes für Δrr eine grobe Vereinfachung. Dennoch kann diese Größe als Hilfsmittel oder Anhaltspunkt für Vergleiche unterschiedlicher Kohorten mit ähnlicher Verteilung in Alter und Alter bei Exposition herangezogen werden.

Die Abschätzung für α lässt sich einfach anhand der Anzahl der in einer Kohorte beobachteten Fälle (n_{obs}), der Anzahl der in dieser Kohorte "normalerweise" erwarteten Fälle (n_{exp}) und der mittleren Dosis, D , vornehmen:

$$\alpha = \left(\frac{n_{obs} - 1}{n_{exp}} \right) / D.$$

Um den Einfluss anderer Parameter zu beurteilen, können beispielsweise auch für bestimmte Alters- oder Zeitintervalle die zugehörigen beobachteten und erwarteten Anzahlen und mittleren Dosen berechnet und damit intervallspezifische Schätzwerte für α abgeschätzt werden (sogenannte *Punktschätzungen*). Eventuelle Trends lassen sich dann häufig schon vor Durchführung einer "richtigen" Risikomodellierung erkennen.

Lässt sich dann z.B. ein mit zunehmendem Alter abnehmender Trend der zusätzlichen relativen Raten (pro Doseinheit) erkennen, liegt es nahe, ein *Age-at-exposure*-Modell an die Daten anzupassen. Hierfür kann die *Maximum-Likelihood*-Methode angewandt werden.

3.1 Maximum-Likelihood-Methode

Für eine Studienkohorte liegen in der Regel Daten zu Alter bei Exposition (e), Alter im Laufe der Beobachtung (a), Dosis (D) etc. vor. Darüber hinaus sollten Zeitpunkt und Art der bei den Studienteilnehmern während des *Follow-up* aufgetretenen (bösartigen) Erkrankungen möglichst vollständig erfasst sein.

Nach Wahl eines Risikomodells können nun diejenigen numerischen Werte der Parameter bestimmt werden, die für einen gegebenen Datensatz die beste Anpassung liefern derart, dass das Ergebnis "am wahrscheinlichsten" (*Maximum Likelihood*) ist. Das heißt, man betrachtet die Rate r nicht als Funktion der Variablen a , e , D etc., sondern – bei vorgegebenen a , e , D etc. – als Funktion der Parameter. Diese Funktion wird als *Likelihood-Funktion* bezeichnet, auf die dann ein Optimierungsalgorithmus angewandt werden kann, um diejenigen Parameter zu erhalten, die das Maximum ergeben.

Je nach Größe der Studienkohorte werden für die Optimierung individuelle oder gruppierte Daten verwendet. Bei großen Datensätzen erfolgt häufig eine Kategorisierung der Variablen a , e , t , D etc. derart, dass eine "vernünftige", also geringere, Anzahl von Zellen entsteht. Zelle für Zelle wird daraufhin unter der Annahme, dass das Auftreten von Krebs als seltenes Ereignis Poisson-verteilt ist, die Methode der *Poisson Regression* angewendet.

Für die Analyse des sehr umfangreichen Datensatzes der Atombombenüberlebenden wurde speziell das Software-Paket EPICURE entwickelt [Pr93]; hiervon Bestandteil ist das Programm AMFIT, welches unter Anwendung der Methode der Poisson Regression für die Analyse gruppierter Daten eingesetzt werden kann.

3.1.1 Explizite Regression

Im Folgenden wird die Methode der *expliziten Regression* beschrieben.

Gegeben seien n Personen einer Kohorte K . Sei $C \subset K$ eine Untergruppe dieser Kohorte, die diejenigen Personen enthalte, die bis zum Zeitpunkt des letzten *Follow-up* an Krebs erkrankt (bzw. gestorben) sind. Die Gesamtwahrscheinlichkeit, L , für die Kohorte lautet dann [Co72]:

$$(AX-4) \quad L = \prod_{j \in K} \exp(-H_j(a_j)) \cdot \prod_{i \in C} h_i(a_i),$$

d.h. L ist das Produkt aller geschätzten Wahrscheinlichkeiten $\exp(-H_j(a_j))$, $j \in K$, derjenigen Individuen, die bis zum Alter, a_j , tumorfrei sind, wobei H_j die kumulative Hazardfunktion darstellt,

$$H_j = \int_{e_j}^{a_j} h_j(a) da \quad \text{mit } e_j: \text{ Alter bei Exposition,}$$

und der geschätzten Wahrscheinlichkeitsdichten $h_i(a_i)$, aller "Fälle". Dabei bezeichnet $h_i(a_i)$ die *Hazardfunktion* des Individuums, i , im Alter, a_i , in welchem der Tumor auftritt.

Der Logarithmus von L wird mit *Loglikelihood*, L , bezeichnet und resultiert in einen Summen-Ausdruck, der im Allgemeinen einfacher zu handhaben ist:

$$(AX-5) \quad L = \ln(L) = \underbrace{\sum_{j \in K} -H_j(a_j)}_{L_1} + \underbrace{\sum_{j \in C} \ln(h_j(a_j))}_{L_2}.$$

Für gruppierte Daten werden für die einzelnen Zellen die zugehörige Anzahl von Personenzahlen und die Zellmittelwerte der interessierenden Einflussgrößen ermittelt. Liegt der zu analysierenden Rate ein seltenes Ereignisses zugrunde (wie das Auftreten von Krebs), so hat die *Likelihoodfunktion*, l_k , einer Zelle, k , die folgende Form:

$$l_k = \frac{n_{exp,k}^{n_{obs,k}}}{n_{obs,k}!} \cdot \exp(-n_{exp,k}).$$

Dabei bezeichnet $n_{exp,k}$ die Anzahl der erwarteten Ereignisse aufgrund eines gewissen Modells unter Verwendung der Personenzahlen und Mittelwerte der k -ten Zelle ($n_{exp,k} = r_k \cdot PY_k$ mit der zellspezifischen Hazardrate r_k); $n_{obs,k}$ ist die beobachtete Anzahl der Fälle in der Zelle k .

Die *Loglikelihood-Funktion*, l_k , der k -ten Zelle lautet entsprechend:

$$(AX-6) \quad l_k = n_{obs,k} \cdot \ln(n_{exp,k}) - n_{exp,k} + const. \text{ mit } const. = -n_{obs,k}!$$

Die *Gesamt-Loglikelihood*, L , ist die Summe der Loglikelihood-Funktionen, L_k , aller Zellen:

$$L = \sum_{k=1}^m (n_{obs} \cdot \ln(n_{exp,k}) - n_{exp,k}) + const.$$

3.1.2 Bestimmung der Standardfehler und Konfidenzbereiche beim *Maximum-Likelihood*-Verfahren

Wie bereits erwähnt ist die *Likelihood*-Funktion, L , (vergleiche (AX-5)) eine Funktion des Parametervektors; dieser werde mit $\underline{\beta}$ bezeichnet und habe die Dimension n . Sei $\hat{\underline{\beta}}$ die *Maximum-Likelihood*-Schätzung des Lösungsvektors der Parameter.

Der Vektor der partiellen Ableitungen (T: transponiert),

$$u(\underline{\beta}) = \left(\frac{\partial L}{\partial \beta_1}, \dots, \frac{\partial L}{\partial \beta_n} \right)^T$$

heißt *Score*-Vektor und besitzt offensichtlich die Eigenschaft: $u_0 := u(\hat{\underline{\beta}}) = 0$.

Als *Informationsmatrix der Beobachtungen* wird die negative inverse Matrix der 2. partiellen Ableitungen bezeichnet:

$$I^{-1}(\underline{\beta}) = - \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 L}{\partial \beta_{11}^2} & \dots & \frac{\partial^2 L}{\partial \beta_{1n}^2} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 L}{\partial \beta_{n1}^2} & \dots & \frac{\partial^2 L}{\partial \beta_{nn}^2} \end{pmatrix}^{-1}.$$

Die *Maximum-Likelihood*-Schätzung, $\hat{\underline{\beta}}$, besitzt nun die allgemeine Eigenschaft: $\hat{\underline{\beta}}$ ist asymptotisch normalverteilt mit Mittelwert 0 und Varianz I_0 [Co74]. Dabei ist $I_0 = I^{-1}(\hat{\underline{\beta}})$. Der Vektor der Standardfehler, \underline{s} , von $\hat{\underline{\beta}}$ kann somit mithilfe der Diagonalelemente von I_0 geschätzt werden:

$$\underline{s} = (s_1, \dots, s_n)^T \text{ mit } s_i = \sqrt{I_{0_{ii}}}.$$

Bei einem Modell mit nur einem Parameter lautet s demnach $s = \left(\frac{\partial^2 L}{\partial \beta^2} \right)^{-1/2}$.

Unter der Annahme, $\hat{\underline{\beta}}$ wäre exakt normalverteilt, ließe sich nun beispielsweise der 95%-Konfidenzbereich durch Multiplikation des Standardfehlers, \underline{s} , mit dem Faktor 1.96 ermitteln (das Integral der Verteilungsfunktion der Normalverteilung von -1.96 bis 1.96 bildet 95% der Gesamtfläche, siehe Abschnitt 1.1). Da jedoch obige Annahme einer Normalverteilung nur näherungsweise zutrifft – es handelt sich bei der *Likelihood*-Funktion, L , um eine nicht wirklich symmetrische Funktion –, kann zur genaueren Bestimmung eines Konfidenzbereiches eine Methode angewandt werden, die auf der folgenden Annahme beruht:

Bezeichne \hat{L} die *Likelihood*-Funktion an der Stelle $\hat{\beta}$: $\hat{L}=L(\hat{\beta})$. L_0 sei nun die *Likelihood*-Funktion an der Stelle $\underline{\beta}_0[\hat{\beta}_k]$, wobei $\underline{\beta}_0[\hat{\beta}_k]$ ein Vektor mit $n-1$ freien Parametern und "festgehaltener" k -ter Komponente $\hat{\beta}_k$ sei: $L_0=L(\underline{\beta}_0[\hat{\beta}_k])$.

Dann ist $2 \cdot (L_0 - \hat{L})$ asymptotisch χ^2 -verteilt mit 1 Freiheitsgrad [Co75] (*degrees of freedom*, $df=1$). Die Verteilungsfunktion der χ^2 -Verteilung nimmt bei 3.84 den Wert 0.95 an und bei 1 den Wert 0.68.

Mit dieser Methode wird also die Nullhypothese getestet, dass L_0 von \hat{L} um mehr als einen gewissen Wert abweicht. Es werden iterativ gewisse Werte $\underline{\beta}_0$ gesucht, derart, dass die Abweichung von L_0 zu \hat{L} nicht größer ist als ein vorgegebener Wert für die χ^2 -Verteilung (unter Berücksichtigung des Faktors 2), beispielsweise als $3.84/2$ – woraus ein 95%-Konfidenzbereich entsteht. Analog lassen sich auch alternativ zu oben die Standardfehler (68%-Bereich) berechnen, der "kritische Wert" ist dann $1/2$.

4. Güte der Anpassung (*Goodness-of-Fit*) eines Modells an die Daten

4.1 *Likelihood-Ratio-Test und Deviance*

Nach Annahme eines Modells und nach Schätzung der zugehörigen Parameterwerte, ist es notwendig, die sogenannte Güte der Anpassung (*Goodness-of-Fit*) zu prüfen. Dabei können zweierlei Fragestellungen auftreten: Einerseits kann untersucht werden, ob bei einem bestehenden Modell durch die Hinzunahme eines zusätzlichen Parameters die Güte der Anpassung tatsächlich verbessert wird, andererseits kann analysiert werden, ob ein bestimmtes Modell überhaupt für die Anpassung an ein vorgegebenes Datenset geeignet ist.

Mit dem sogenannten *Likelihood-Ratio-Test (LRT)* [Ka80] kann geprüft werden, ob die Verwendung *zusätzlicher* Parameter im Vergleich zu einem Ausgangsmodell (man spricht dann beim Ausgangsmodell von einem "eingebetteten Modell") die Güte der Anpassung signifikant verbessert. Der *LRT* nutzt die Tatsache, dass das logarithmische Verhältnis der *Likelihood-Funktionen* L_0 zu L , wobei L die *Likelihood-Funktion* des Ausgangsmodells M ist und L_0 die *Likelihood-Funktion* des vermeintlich "besseren" Modells M_0 asymptotisch χ^2_{df} -verteilt ist:

$$(AX-7) \quad LRT = 2 \cdot \ln \left(\frac{L_0}{L} \right) = 2 \cdot (L_0 - L).$$

Die Anzahl der Freiheitsgrade, df , berechnet sich dabei aus der Anzahl, m , der Parameter des Modells M_0 und der Anzahl, n , der Parameter des ursprünglichen Modells M : $df = m - n$.

Ist die Abweichung gemäß Gl.(AX-7) größer als eine vorgegebene Schranke (beispielsweise der zu 95% der von der Verteilungsfunktion eingeschlossenen Fläche korrespondierende Wert der zugehörigen χ^2_{df} -Verteilung), so ist diese signifikant, d.h. die Verwendung zusätzlicher Parameter bewirkt dann eine signifikante Verbesserung der Beschreibung der Daten.

Liegen die Daten des Studienkollektivs in kategorisierter Form vor, so wird anstelle der *Log-Likelihood* die sogenannte *Deviance* als Maß der Anpassung berechnet. Analog zum Fall der expliziten Regression wird von

$$LRT = 2 \cdot \ln \left(\frac{L^*}{L} \right)$$

ausgegangen. Hier geht nun allerdings die *Likelihood-Funktion* L^* ein; dies ist die *Likelihood* des sogenannten *saturierten Modells*, worunter ein theoretisches optimales Modell zu verstehen ist, in das *alle* möglichen Einflussgrößen eingehen.

Die *Deviance* eines gegebenen Modells wird aus der Summe der einzelnen Zelldevianzen, D_k , bestimmt:

Seien m Kategorien gegeben. Die "mittlere" Hazardrate der Zelle k werde mit r_k bezeichnet, die Anzahl der Personenjahre der Zelle k mit PY_k , $n_{obs,k}$ sei die beobachtete Anzahl, $n_{exp,k} = r_k \cdot PY_k$ die erwartete Anzahl der Ereignisse. Die *Loglikelihood-Funktion*, l_k , der Zelle k ist dann mit Gl.(AX-6) gegeben. Für das *saturierte Modell* wird die beobachtete Anzahl der Ereignisse, $n_{obs,k}$, als Erwartungswert, $n_{exp,k}$, angenommen. Die *Loglikelihood-Funktion*, l_k^* , des saturierten Modells lautet somit:

$$l_k^* = n_{obs,k} \cdot \ln(n_{obs,k}) - n_{obs,k} + const. \quad \text{mit } const. = -n_{obs,k} !$$

Für gruppierte Daten und unter Annahme der Gültigkeit der Poisson-Verteilung hat also die *Deviance*, D , den Wert

$$(AX-8) \quad D = 2 \cdot \sum_{k=1}^m \left(n_{obs,k} \cdot \ln \left(\frac{n_{obs,k}}{n_{exp,k}} \right) - (n_{obs,k} - n_{exp,k}) \right).$$

Analog zu oben können zwei Modelle – M_0 (mit *Deviance* D_0) und M (mit *Deviance* D) – auf signifikante Unterschiede bezüglich der Anpassung an die Daten mittels der Beziehung

$$(AX-9) \quad LRT = D_0 - D$$

geprüft werden, wobei es sich bei M_0 um ein sogenanntes in Modell M "eingebettetes Modell" handelt (d.h. Modell M "enthält" Modell M_0 ^b). Die Differenz LRT ist ebenfalls asymptotisch χ_{df}^2 -verteilt [Br79]. Dabei ist die Anzahl der Freiheitsgrade df gleich der Differenz der Parameteranzahl von Modell M_0 zur Parameteranzahl von Modell M .

Tabelle AX-2 sind die Werte von LRT_{\min} zu entnehmen, die für eine bestimmte Anzahl von Freiheitsgraden df und gewisse Signifikanzniveaus α angenommen werden müssen, damit ein Modell M im Vergleich zu einem eingebetteten Modell M_0 als "signifikant besser" bezeichnet werden kann.

^b Beispiel: $M_0: \Delta rr = \alpha \cdot D$; $M: \Delta rr = \alpha \cdot D \cdot \exp(-\beta \cdot e)$

Tab.AX-2: Mindestwerte LRT_{\min} der Differenz zweier *Deviance*-Werte (siehe Gleichung AX-9) für verschiedene Signifikanzniveaus α und unterschiedliche Anzahl von Freiheitsgraden df .

	df	LRT_{\min}
$\alpha = 0.05$	1	3.84
	2	5.99
	3	7.81
$\alpha = 0.01$	1	6.63
	2	9.21
	3	11.34

Die Größe $(n_{obs,k} - n_{exp,k})$ in Gl.(AX-8), also die Differenz der beobachteten Anzahl von Ereignissen in einer Zelle k zum Erwartungswert aufgrund eines Modells wird als *Residuum* bezeichnet; die Residuen stellen ein intuitives und sehr anschauliches Maß für die Güte einer Anpassung dar.

Liegen die individuellen Daten einer Studienkohorte K vor, so kann die Abschätzung des Erwartungswertes, $n_{exp,k}$, mittels Zellmittelwerten vermieden werden, indem man $n_{exp,k}$ direkt, d.h. durch Aufsummierung der individuellen Hazardraten unter Berücksichtigung der jeweils geltenden Variablen, berechnet:

$$n_{exp,k} = \sum_{j \in U_k} \left(\sum_{a \in [a_j, a_{j+1})} h(a, e_j, a - e_j, D_j) \right)$$

$U_k \subset K$ bezeichne dabei die Untergruppe aller Individuen der Zelle k . Die Zellgröße könnte dabei theoretisch so klein gewählt werden, dass beispielsweise nur noch Einjahresabstände vorliegen, sich die Kategorisierung also erübrigt. Jedoch muss einschränkend festgestellt werden, dass die *Deviance* umso größere Werte annimmt (für $n_{obs,k} > 0$), je kleiner der Erwartungswert, $n_{exp,k}$, ist. Selbstverständlich ist bei dem Vergleich zweier Modelle darauf zu achten, dass die gleiche Anzahl von Zellen vorliegt.

4.2 Der χ^2 -Test von Pearson

Der χ^2 -Test von Pearson ist der wohl bekannteste und am weitesten verbreitete *Goodness-of-Fit*-Test. Unter der Annahme, die Daten lägen in m Kategorien vor, lautet die Teststatistik:

$$(AX-10) \quad \chi^2 = \sum_{k=1}^m \frac{(n_{obs,k} - n_{exp,k})^2}{n_{exp,k}}.$$

Die Verteilung des *Pearson'schen* χ^2 ist eine Näherung der theoretischen χ^2 -Verteilung mit $m-1$ Freiheitsgraden. Für eine kleine Anzahl von Studienobjekten und damit kleinen Werten der Erwartungswerte $n_{exp,k}$ tendiert obiger Ausdruck allerdings dazu, größer zu sein als der theoretische χ^2 -Wert. Dies wiederum kann zur Folge haben, dass ein Modell auf einem gewissen Signifikanzlevel α abgelehnt wird, obgleich die tatsächliche Wahrscheinlichkeit den Wert α eigentlich überschreitet.

Sei nun ein Modell mit p Parametern gegeben. Unter der Nullhypothese, das gewählte Modell sei korrekt, ist die χ^2 -Statistik (für "große" $n_{exp,k}$) χ^2 -verteilt mit $m-p$ Freiheitsgraden. Im Allgemeinen gilt für ein "gutes" Modell:

$$\chi^2 = \sum_{k=1}^m \frac{(n_{obs,k} - n_{exp,k})^2}{n_{exp,k}} \approx (m - p).$$

Literatur:

- Br79: Breslow NE. Statistical methods for censored survival data. *Environ Health Perspect* 32: 181-192 (1979)
- Br87: Breslow NE, Day NE: Statistical methods in cancer research. Vol. II – The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publication No. 82. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon (1987)
- Ca94: Caplan RJ, Pajak TF, Cox JD. Analysis of the probability and risk of cause-specific failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Vol 29 No 5: 1183-1186 (1994)
- Co72: Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 34: 187-220 (1972)
- Co74: Cox DR, Hinkley DV. Theoretical statistics (ISBN 0-412-42860-1). Chapman & Hall, London (1974)
- Co75: Cox DR. Partial Likelihood. *Biometrika* 62: 269-276 (1975)
- Ka80: Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data (ISBN 0-471-05519-0). John Wiley & Sons, New York (1980)
- Ke92: Kellerer AM, Barclay D. Age dependences in the modelling of radiation carcinogenesis. In: *Age-Dependent Factors in the Biokinetics and Dosimetry of Radionuclides* (DM Taylor, GB Gerber, JW Stather eds.) *Radiat Prot Dosim* 41/2-4:, 273-281 (1992)
- Pi96: 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)
- Pr93: Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. *EPICURE. Generalized Regression Models for Epidemiological Data* (Software from Hirosoft International Corporation, Seattle, Washington), 1993
- Sa92: Sachs L. *Angewandte Statistik*. 7. Auflage, Springer-Verlag Berlin (1992)

APPENDIX II: BESCHREIBUNG DER LSS-DATEN

Tab.AX-3: Beschreibung der Daten der *Life Span Study-Kohorte* der japanischen Atom-bombenüberlebenden (Mortalität 1950-1990) "R12CANC.DAT"^b. Die Kategorien 1-7 dienen zur Identifikation der Zelle; die Spalten 8-53 enthalten zellspezifische Werte, dabei sind in den Spalten 11-20 personenjahrgewichtete Mittelwerte für die entsprechende Zelle gegeben.

1	Hiroshima / Nagasaki
2	Männer / Frauen
3	<i>Shielded Kerma</i> < 4 Gy / <i>Shielded Kerma</i> ≥ 4 Gy
4	Alter bei Exposition: 0-4 / 5-9 / 10-14 / 15-19 / ... / 55-59 / 60-64 / 65-69 / ≥ 70
5	erreichtes Lebensalter: 5-9 / 10-14 / 15-19 / 20-24 / ... / 85-89 / 90-94 / 95-99 / ≥ 100
6	gewichtete DS86 Colondosis (in Gy) (Wichtungsfaktor für Neutronen: 10) < 0.005 / 0.005-0.02 / 0.02-0.05 / 0.05-0.1 / 0.1-0.2 / 0.2-0.5 / 0.5-0.75 / 0.75-1 / 1-1.5 / 1.5-2 / 2-2.5 / 2.5-3 / 3-4 / ≥ 4
7	Zeitraum des <i>Follow-up</i> 1.10.50-31.12.52 / 1.1.53-31.12.55 / 1.1.56 to 31.12.60 / 1.1.61-31.12.65 / 1.1.66-31.12.70 / 1.1.71-31.12.75 / 1.1.76-31.12.80 / 1.1.81-31.12.85 / 1.1.86-31.12.87 / 1.1.88-31.12.90
8	Anzahl der Personen, die in der jeweiligen Zelle Personenjahre beitragen
9	Anzahl der Personen zu Beginn der Studie (1950)
10	Anzahl der Personenjahre in der jeweiligen Zelle
11	Mittleres Alter (Jahre)
12	Mittleres Alter bei Exposition (Jahre)
13	Mittlere Zeit seit Exposition (Jahre)
14	Mittleres Kalenderjahr
15	<i>Shielded Kerma</i> : mittlere γ -Dosis (mGy)
16	<i>Shielded Kerma</i> : mittlere Neutronendosis (mGy)
17	mittlere γ -Colondosis (mGy)
18	mittlere Neutronen-Colondosis (mGy)
19	mittlere gewichtete (Wichtungsfaktor 10 für Neutronen) Colondosis (Gy)
20	mittlere gewichtete (Wichtungsfaktor 10 für Neutronen) Colondosis (Gy) nach Adjustierung der Dosen und Beschränkung der Dosen auf Werte unterhalb 4 Gy <i>shielded kerma</i>
21	Anzahl der Todesfälle in der jeweiligen Zelle
22:	Anzahl der durch Krebs verursachten Todesfälle in der jeweiligen Zelle
23-53:	Anzahl der durch Krebs verursachten Todesfälle in der jeweiligen Zelle (verschiedene Krebsarten bzw. Gruppen von Malignomen)

^b Die Daten können direkt über Internet geladen werden; siehe <http://www.refr.or.jp/> "Data / Archives"

Tab.AX-4: Beschreibung der Daten der *Life Span Study-Kohorte* der japanischen Atombombenüberlebenden "TR87DATA.DAT"^b (Inzidenz solider Malignome 1958-1987). Die Kategorien 1-6 dienen zur Identifikation der Zelle; die Spalten 7-48 enthalten zellspezifische Werte, dabei sind in den Spalten 10-16 personenjahrgewichtete Mittelwerte für die entsprechende Zelle gegeben.

1	Hiroshima / Nagasaki
2	Männer / Frauen
3	DS86 Kolondosis (Gesamt-Energiedosis in Gy) < 0.01 / 0.01-0.1 / 0.1-0.2 / 0.2-0.5 / 0.5-1 / 1-1.5 / 1.5-2 / 2-3 / 3-4 / ≥4
4	Alter bei Exposition: 0-4 / 5-9 / 10-14 / 15-19 ... 45-49 / 50-54 / 55-59 / 60+
5	Zeitraum des <i>Follow-up</i> 1.1.58-31.12.60 / 1.1.61-31.12.65 / 1.1.66-31.12.70 / 1.1.71-31.12.75 / 1.1.76-31.12.80 / 1.1.81-31.12.85 / 1.1.86-31.12.87
6	<i>Shielded Kerma</i> < 4 Gy / <i>Shielded Kerma</i> ≥ 4 Gy
7	Anzahl der Personenjahre in der jeweiligen Zelle / 10 000
8	adjustierte Anzahl der Personenjahre in der jeweiligen Zelle / 10 000
9	Anzahl der Personen zu Studienbeginn
10	mittleres erreichtes Lebensalter (Jahre)
11	mittleres Alter bei Exposition (Jahre)
12	mittlere Zeit seit Exposition (Jahre)
13	mittleres Kalenderjahr
14	mittlere gewichtete (Wichtungsfaktor 10 für Neutronen) Colondosis (Gy)
15	mittlere Neutronen-Colondosis (Gy)
16	mittlere γ -Colondosis (Gy)
17-48:	Anzahl der Fälle solider Tumoren in der jeweiligen Zelle (verschiedene Krebsarten)

APPENDIX III: KRITISCHE STELLUNGNAHME ZU "PREVENTING BREAST CANCER:
THE STORY OF A MAJOR, PROVEN, PREVENTABLE CAUSE OF THIS DISEASE"
VON JOHN W. GOFMAN

1. Gofmans Basisdaten	A 30
2. Gofmans " <i>Law of Equality</i> "	A 32
3. Ermittlung der Strahlenbelastung - Gofmans Herleitung von Dosiswerten.....	A 34
3.1 Beispiel: Diagnose und Therapie einer "Thymushyperplasie" von Kleinkindern zur Vorbeugung des plötzlichen Kindstodes	A 36
3.2 Beispiel: Diagnose und Therapie einer "Thymushyperplasie" hauptsächlich bei Zwei- bis 15-Jährigen vor im Kindesalter typischen chirurgischen Eingriffen wie Tonsillektomien.....	A 37
3.3 Beispiel: Pränatale Bestrahlung infolge von Pelvimetriem.....	A 38
4. Zum Aufbau der " <i>Master Table</i> ".....	A 39
5. Bewertung der Dosisabschätzungen	A 41
5.1 Dosisabschätzungen für Kinder	A 41
5.2 Dosisabschätzungen für Jugendliche und Erwachsene	A 42
6. Beschreibung und Diskussion der von Gofman verwendeten Risikokoeffizienten.....	A 43
6.1 Abschätzung der zusätzlichen Lebenszeitriskien für Krebsmortalität aus den zusätzlichen absoluten Raten.....	A 45
6.2 Berücksichtigung der "Supralinearität" der Dosiseffektkurve.....	A 46
6.3 Höhere Wirksamkeit von Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung ...	A 48
6.4 Transfer von Mortalität durch solide Tumoren auf Mortalität durch Brustkrebs	A 49
6.5 Abschätzung der Brustkrebsinzidenz aus der Brustkrebsmortalität	A 50
6.6 Übertragung der japanischen Brustkrebsraten auf die amerikanische Bevölkerung.....	A 50
6.7 Reduktion des Lebenszeitriskios für die beiden unteren Alterskategorien ..	A 50
6.8 Zusammenfassende Bewertung von Gofmans Risikokoeffizienten	A 51
7. Abschließende Bewertung	A 53

APPENDIX III: KRITISCHE STELLUNGNAHME ZU "PREVENTING BREAST CANCER: THE STORY OF A MAJOR, PROVEN, PREVENTABLE CAUSE OF THIS DISEASE" VON JOHN W. GOFMAN

John W. Gofmans Buch in seiner revidierten Fassung von 1996 [Go96] umfasst mehr als 400 Seiten und ist darauf ausgerichtet, allgemein verständlich zu sein – zu dem Preis, dass der Leser ein gewisses Quantum an Zeit opfern muss. Der Autor tendiert zu Ausführungen in epischer Breite und bemüht sich um umfassende Erklärungen. Gofmans Buch gilt bei einigen Wissenschaftlern sowie bei einem Teil der Öffentlichkeit als bedeutendes Werk des Themengebietes "Strahleninduzierter Brustkrebs". So wird es beispielsweise von Köhnlein als "sehr seriös" bezeichnet, die Ergebnisse als "sehr solide und nachvollziehbar" und gar als "konservativ" [Kö97]. Der gewaltige Umfang macht es dem kritischen Leser allerdings nicht leicht. Denn unter der ungeheuren Fülle von detaillierten Erläuterungen und Querverweisen sowie Zitaten aus anderen Publikationen lassen sich die Methoden und wissenschaftlichen Grundlagen, denen der Autor folgt, häufig nur schwer und insgesamt mühsam nachvollziehen. Infolgedessen ist man paradoxerweise nur allzu leicht versucht, Gofmans Ergebnisse zu akzeptieren, ohne sich ihrer Herleitungen und der dabei angewandten Beweisführung immer bewusst zu sein. Diese Beobachtung war Anstoß für die hier vorgelegte kritische Untersuchung.

Gofman stellt sich mit seinem Buch in jene ehrwürdige Tradition amerikanischer Wissenschaftspublikationen, welche sich dem Ideal verpflichten, in ihren Aussagen auch dem gebildeten Laien verständlich zu bleiben. Mit einem solchen Anspruch wird allerdings auch latent suggeriert, dass die dargelegte Materie – obgleich außerordentlich komplex – dennoch für jedermann einleuchtend sei. Diese zunächst begrüßenswerte Ausgangsposition fördert jedoch allzu oft eine durchaus fragwürdige Rezeptionshaltung: die Neigung nämlich, eine komplexe Materie durch die gezielte Zuspitzung der gewonnenen Thesen zu simplifizieren. Man könnte aufgrund dessen gewiss eine spannende und erhellende Studie über die Rezeptionsgeschichte von Gofmans Buch erstellen, in der sich eine ganze Reihe von Merkwürdigkeiten in der weltweiten öffentlichen Debatte zum Brustkrebsproblem erklären ließen. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich jedoch auf die Beschreibung sowie die kritische Überprüfung der von Gofman angewendeten wissenschaftlichen Methoden und seine grundlegenden Argumentationslinien.

Die provozierende Kernaussage des Buches lässt sich in wenige Worte fassen und ist überdies unmittelbar auf dem Deckblatt des Buches abgebildet. Sie lautet in Übersetzung: "*Der überwiegende Teil der Brustkrebsfälle, die heutzutage in den USA beobachtet werden, ist die Folge einer Belastung durch ionisierende Strahlung – verursacht hauptsächlich im medizinischen Bereich.*" Bereits auf der ersten Seite von Gofmans Buch wird diese Aussage präzisiert und sogar quantifiziert: "*Dieses Buch deckt die hauptsächliche Ursache der jüngsten Brustkrebsinzidenz in den USA auf. Der Autor zeigt auf, dass vergangene Expositionen ionisierender Strahlung – hauptsächlich Röntgenstrahlung – für etwa 75% des Brustkrebsproblems der Vereinigten Staaten verantwortlich sind.*"

Damit wird von Anfang an suggeriert, dass Brustkrebs eine *größtenteils* vermeidbare Erkrankung ist.

Zweifellos hat Gofman sein Buch unter anderem in der Absicht geschrieben, Ärzte und technisches Personal dazu anzuhalten, keine überflüssigen radiologischen Untersuchungen durchzuführen und darüber hinaus die Technik so weit zu aktualisieren und zu optimieren, dass die resultierenden Dosen bei den übrigen, medizinisch und diagnostisch unverzichtbaren, Anwen-

dungen wenigstens so gering wie möglich bleiben – ein von jedermann nachvollziehbares, zweifellos richtiges Motiv.

Weit über dieses berechnete Ziel hinausgehend impliziert jedoch Gofmans zugespitzte Aussage die Aussicht auf eine dramatische Abnahme der Brustkrebsinzidenz, sofern nur die kumulativen Dosen im diagnostischen Bereich bzw. im Bereich der medizinischen Prophylaxe und Früherkennung drastisch vermindert würden. Genau dies erscheint jedoch problematisch, denn eine derartige These birgt in hohem Maße die Gefahr falscher Hoffnungen. Sie lädt geradezu dazu ein, das eigentliche Problem zu unterschätzen: Wenn nämlich der Verzicht auf überflüssige radiologische Untersuchungen tatsächlich eine beträchtliche Verringerung der Brustkrebsrate zur Folge hätte, dann hätte Brustkrebs gesundheitspolitisch sehr viel weniger Relevanz.

Die radikale Einseitigkeit von Gofmans These hat für eine nicht unerhebliche Unruhe insbesondere innerhalb der weiblichen Bevölkerung gesorgt. Vielerorts wurden begründete Befürchtungen laut, eine erhebliche Anzahl von Frauen werde nun zögern, für sich oder ihre Töchter medizinisch notwendige radiologische Untersuchungen zu akzeptieren, da sie laut Gofmans Thesen ein drastisch erhöhtes Brustkrebsrisiko durch derartige Untersuchungen zu befürchten hätten. Die mühsam aufgebaute Vorsorgedisziplin in der Bevölkerung könnte durch derartige Thesen tatsächlich nachhaltig erschüttert werden – eine fragwürdige Strategie: so haben zahlreiche Studien über Mammographie-Reihenuntersuchungen aufgezeigt, dass Früherkennung eine der wichtigsten und effektivsten Methoden ist, um die Brustkrebsmortalität, von der alleine in den USA immerhin mehr als 40 000 Frauen pro Jahr betroffen sind, zu senken (siehe auch Kapitel MAMMOGRAPHIE-SCREENING). Alles, was die Chance einer möglichst effizienten Früherkennung mindert, trägt kaum zur Lösung des Problems bei, sondern verschärft es mit hoher Wahrscheinlichkeit sogar.

Gofmans Buch könnte somit – wenn auch in guter Absicht verfasst – durch die unvorsichtige Zuspitzung seiner Thesen einen genau entgegengesetzten, schädlichen Effekt haben: Wenn eine beträchtliche Anzahl von Frauen, verunsichert durch entsprechende Sensationsmeldungen der Medien (beispielsweise in "MONITOR", ARD, am 20.4.1995^c), tatsächlich auf Vorsorgeuntersuchungen verzichtet, werden wichtige Fortschritte, die im Bemühen um eine Verringerung der Brustkrebsmortalität gemacht wurden, zunichte gemacht.

Diese Überlegungen zeigen, dass die Überinterpretation (oder auch Fehlinterpretation) statistischer Beobachtungen, wie Gofman sie betreibt, schwer kalkulierbare Risiken zeitigen können. Eine genauere Auseinandersetzung mit Gofmans Studie, seinen Methoden und seiner Analyse erscheinen somit notwendig.

1. Gofmans Basisdaten

Ausgangspunkt für den Autor ist die annähernde Verdreifachung der Absolutzahlen der Brustkrebsfälle in den USA im Zeitraum von 1965 bis 1995: wurden im Jahre 1965 noch 62 000 Fälle registriert, so lag die Zahl im Jahre 1995 bei 182 000. Da die Bevölkerung der USA zwischen 1965 und 1995 zugenommen hat, wichtet Gofman nun diese Brustkrebszahlen mit den Populationsgrößen der jeweiligen Jahre und erschließt auf diese Weise eine *Verdoppelung der*

^c "... die Schattenseiten des Röntgens werden seit Jahren systematisch verharmlost. Dabei gehen allein in der Bundesrepublik jährlich Tausende von Krebstoten auf das Konto unsensiblen Umgangs mit Röntgenstrahlen. Und eine neue Studie aus den USA zeigt, dass die Gefahr offenbar noch größer ist als bisher angenommen. ..."

Inzidenz im Laufe der drei Jahrzehnte, also eine Zunahme von 100% während dieses Zeitraumes.

Bereits bei der Bestimmung dieser grundlegenden Größe begeht der Autor jedoch einen Fehler: Die Brustkrebsinzidenz ist in den letzten Jahrzehnten zwar ohne Zweifel angestiegen, jedoch erfordert eine statistisch korrekte Vorgehensweise zur Bewertung der Höhe dieses Anstieges in jedem Fall die Berücksichtigung der im Laufe der Jahre veränderten Altersstruktur der amerikanischen Bevölkerung. Die zunehmende Lebenserwartung der weiblichen Bevölkerung zwischen 1965 und 1995 bei gleichzeitig abnehmenden Geburtsraten hat eine wesentliche Verschiebung des Altersspektrums während dieses Zeitraums zur Folge – und zwar mit einem immer größer werdenden Anteil älterer Frauen (siehe Abb.AX-4). Da die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, mit dem Alter zunimmt, Alter also zu den relevantesten Risikofaktoren zählt, ist eine Gegenüberstellung von diesbezüglich unkorrigierten Zahlen, die immerhin drei Jahrzehnte auseinander liegen, grob fehlerhaft.

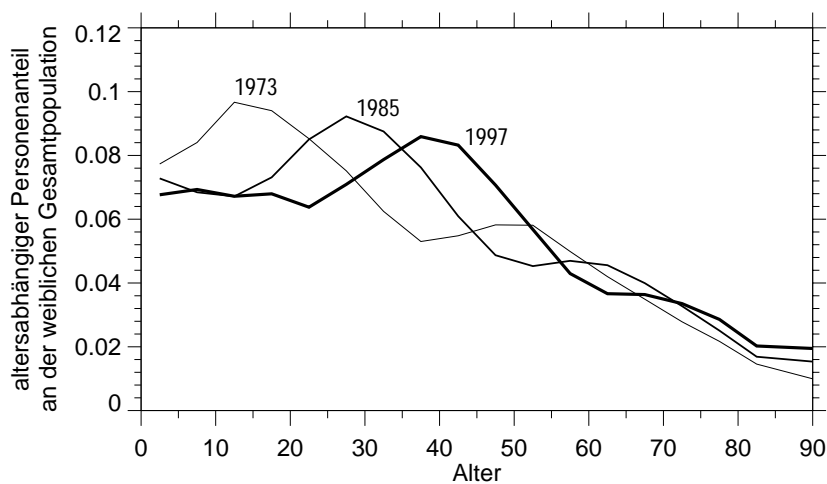


Abb.AX-4:

Anteil weiblicher Personen eines bestimmten Alters an der weiblichen Gesamtpopulation für die Jahre 1973, 1985 und 1997 (Daten des US-amerikanischen SEER-Programmes^d [Ri00]).

Mittleres Alter der weiblichen Bevölkerung 1973: 33.5 Jahre, 1985: 35.6 und 1997: 37.0 Jahre.

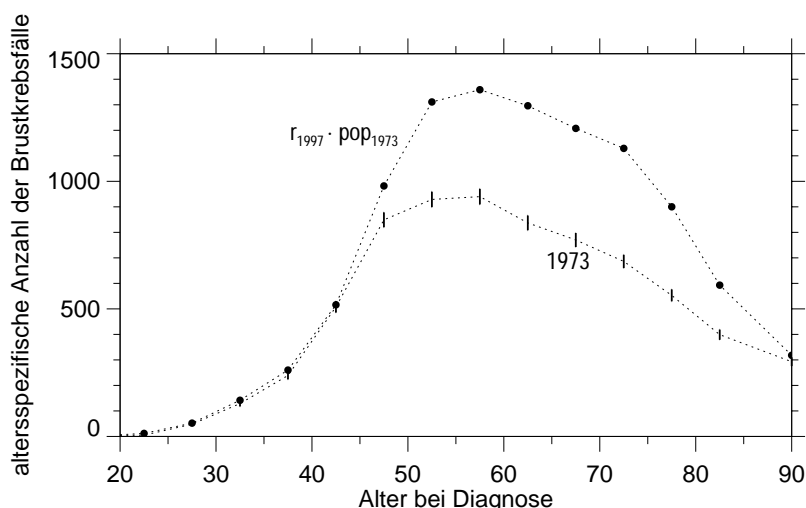


Abb.AX-5:

Altersspezifische absolute Anzahl von Brustkrebsfällen (ohne *in situ*-Fälle) für das Jahr 1973 nach Daten des US-amerikanischen SEER-Programmes [Ri00] und zugehörige Standardfehler^A. Hypothetische Anzahl von Brustkrebsfällen unter Annahme der altersspezifischen Raten von 1997 und einer Population mit der Altersverteilung von 1973 (Punkte).

^d SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results. Das SEER-Programm ist eine Initiative der *National Institutes of Health (National Cancer Institute)*; hier werden Daten zu Krebsinzidenz und -mortalität verschiedener regionaler US-Krebsregister gesammelt, kompiliert, statistisch ausgewertet und regelmäßig veröffentlicht. Die Datenerhebung begann im Jahre 1973; für einzelne regionale US-Krebsregister liegen jedoch auch ältere Daten vor. Die Daten sind frei verfügbar und können über <http://seer.cancer.gov/> angefordert werden.

Abbildung AX-5 erläutert diesen Sachverhalt auf andere Weise: hier ist die *altersspezifische* absolute Anzahl von Brustkrebsfällen von 1973 aufgetragen; im Vergleich hierzu ist die Anzahl der Fälle gegeben, die mittels der altersspezifischen Brustkrebsrate von 1997 und der – gegenüber der Population von 1997 im Durchschnitt jüngeren – Bevölkerung von 1973 berechnet wurden. Aus der Abbildung geht hervor, dass der Anstieg der Brustkrebsinzidenz (um etwa 40%) in erster Linie den Altersbereich zwischen 50 und 80 Jahren betrifft.

Korrekterweise wäre ein Vergleich der altersstandardisierten^A Brustkrebsraten angezeigt. Werden die US-Raten des SEER-Programms betrachtet [Ri00], lässt sich etwa für die 25 Jahre von 1973 bis 1997 ein Anstieg der altersstandardisierten Brustkrebsinzidenz um 40% erkennen (siehe Abb.AX-14). Sondik [So94] wiederum konstatiert für den Zeitraum 1940 bis 1990 eine Zunahme der altersstandardisierten Inzidenzraten um 1% pro Jahr für Connecticut (*Connecticut Tumor Registry*), also etwa 50% in einem halben Jahrhundert. Insgesamt dürfte somit für die von Gofman betrachteten drei Jahrzehnte statt der von ihm behaupteten 100% lediglich eine Zunahme der Brustkrebsinzidenz von 40 bis 50% realistisch sein (zweifellos auch dies ein drastischer Anstieg). Diese Ungenauigkeit bereits bei der Berechnung der Basisdaten ist für die Bewertung seines Buches insofern relevant, da Gofman dort ja ausdrücklich den Versuch unternimmt, die Ursachen einer *verdoppelten* Brustkrebsrate zu erklären.

2. Gofmans "*Law of Equality*"

Nach Gofman ist die Zunahme der Brustkrebsinzidenz zwischen 1965 und 1995 keineswegs mysteriös, sondern weitgehend von Jahrzehnte zurückliegenden Strahlenbelastungen verursacht; dabei müsse – aufgrund der Latenzperioden^A für strahleninduzierten Brustkrebs – das Augenmerk auf Expositionen gerichtet werden, die in den Jahren von 1920 bis 1960 stattgefunden haben.

Um seine These einer Verursachung erhöhter Brustkrebsinzidenzen durch ionisierende Strahlung zu 75% zu belegen, stellt Gofman zunächst die Theorie des "*Law of Equality*" auf. Dieses "Gesetz" drückt eigentlich nur die sehr allgemeine Tatsache aus, dass sich unter konstanten Bedingungen im Laufe der Zeit Gleichgewichtszustände ausbilden. Speziell wird folgendes festgestellt: geht man bei einer konstanten Population von der Annahme aus, dass Jahr für Jahr eine bestimmte Anzahl von Frauen des gleichen Alters mit der gleichen Dosis bestrahlt wird, so wird zu irgendeinem Zeitpunkt ein "Gleichgewichtszustand" erreicht sein, in dem die Anzahl der *pro Jahr induzierten* Brustkrebsfälle (*annual production rate*) gleich der Anzahl der tatsächlich *pro Jahr diagnostizierten* strahleninduzierten Fälle (*annual clinical incidence rate*) ist – und zwar unabhängig von unterschiedlich langen Latenzperioden.

Diese Regel erläutert Gofman anhand einiger Beispiele. Dabei geht er – zur Verdeutlichung und ohne den Anspruch, damit die Realität wiederzugeben – von vereinfachenden Annahmen aus. Hier und im Folgenden sind Texte, die Gofmans Vorgehensweise oder die von ihm gewählten Beispiele wiedergeben, durch eine besondere Schrifttype gekennzeichnet.

Wenn beispielsweise eine fixe Anzahl von Frauen des gleichen Alters angenommen wird, die alle im Jahre 1920 jeweils eine gewisse Strahlendosis erhalten, und zwar derart, dass – nach einer minimalen Latenzperiode, einem sogenannten *lag*, von 10 Jahren – im Zeitraum bis zu 50 Jahre nach Exposition, also bis zum Jahre 1970, insgesamt 100 zusätzliche (strahleninduzierte) Fälle gleichmäßig verteilt auftreten, und wenn dieses Szenario für die nachfolgenden Jahre ab 1921 wiederholt wird – (jeweils mit der gleichen Anzahl von Frauen desselben Alters und der gleichen Strahlenbelastung) – so entsteht zum Zeitpunkt $40 + \textit{lag}$, also im Jahre 1970 zum ersten Mal die Situation, dass 100 strahleninduzierte Mammakarzinome auch diagnostiziert werden. Dieser Beobachtungszustand würde – bei unveränderter "Versuchsanordnung" – so bestehen bleiben. Geht man dagegen davon aus, dass derartige Bestrahlungen nur bis zum Jahre, y , durchgeführt werden, so nimmt die Anzahl der beobachteten induzierten Fälle nach

dem Jahr, $y+lag+1$ wieder ab – bis auf den Wert 0 im Jahre, $y+lag+40+1$. Zur Verdeutlichung ist das eben genannte Beispiel für das "Law of Equality" in nachfolgender Abb.AX-6 schematisch dargestellt. Dabei repräsentiert jedes Kästchen 2.5 strahleninduzierte Fälle.

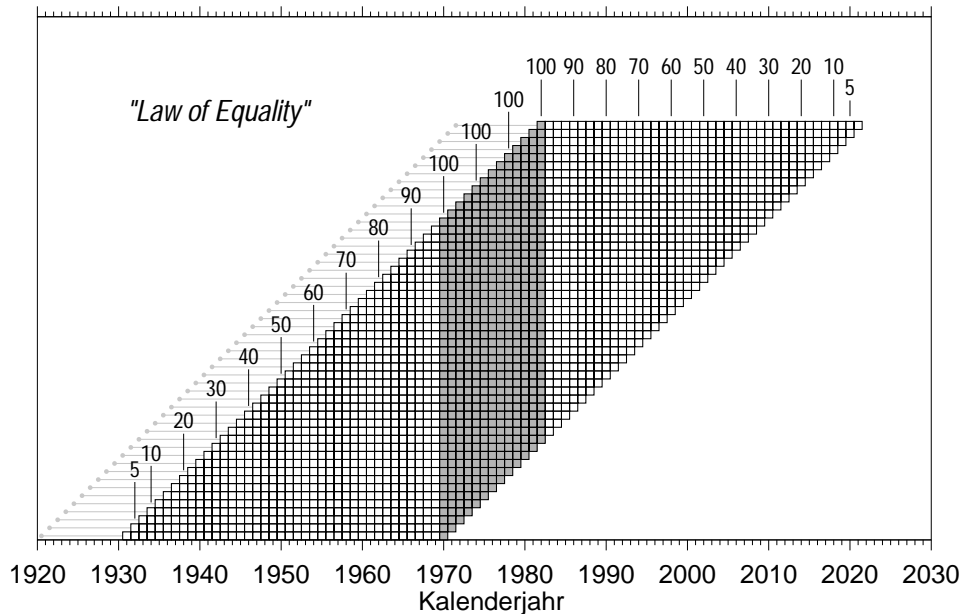


Abb.AX-6: Demonstration des "Law of Equality" anhand oben genannten Beispiels (Darstellung analog zu Figure - A in [Go96]). Jedes Kästchen repräsentiert 2.5 (pro Jahr) strahleninduzierte Brustkrebsfälle; die grauen Linien stellen die angenommene minimale Latenzperiode (*lag*) von 10 Jahren dar. Die im Bild gegebenen Zahlen geben an, wieviele strahleninduzierte Fälle im jeweiligen Kalenderjahr beobachtet werden (z.B. 40 Fälle im Jahre 1946 = Anzahl der Kästchen oberhalb von 1946 multipliziert mit 2.5). Ab dem Jahre 1970 ist das "Gleichgewicht" erreicht, d.h. bei dem angenommenen Szenario einer "Produktion" von 100 strahleninduzierten Fällen pro Jahr von 1920 bis 1971 (gleichmäßig über die 40 Jahre nach dem angenommenen *lag* von 10 Jahren verteilt) werden in diesem Jahr zum ersten Mal 100 strahleninduzierte Fälle klinisch manifest. Dieser Zustand bleibt 13 Jahre bestehen (grau unterlegte Kästchen), d.h. bis einschließlich 1982 ($1971+10+1$), danach nimmt die Anzahl der jährlich zu beobachtenden strahleninduzierten Brustkrebsfälle wieder ab. Ab dem Jahre 2022 ($1971+10+40+1$) werden keine strahleninduzierten Fälle mehr beobachtet.

Gofman erläutert das "Law of Equality" weiter anhand verschiedener Situationen – unterschiedlicher Latenzperioden, unterschiedlicher Verteilungen der durch Strahlung verursachten Fälle, unterschiedlicher Alter bei Exposition. Daraufhin kommt er zu dem Schluss, dass das "Law of Equality" auch dann gültig sei, wenn eine konstante Population von Frauen unterschiedlichen Alters (aber mit konstanter Altersverteilung) betrachtet wird, da jede Kombination verschiedener konstanter Inzidenzraten selbst wieder konstant sei. Damit würde irgendwann also sicher die Zeit kommen, in der die Anzahl der *beobachteten* strahleninduzierten Mammakarzinome gleich der "produzierten", also strahleninduzierten Fälle sei.

Der Autor folgert, dass mit der Anzahl verursachter zusätzlicher Fälle einer gewissen Zeitperiode auch die Anzahl zusätzlicher Fälle, die Jahrzehnte später *jährlich* registriert werden, bekannt ist. *Nicht* bekannt ist allerdings der Zeitpunkt, zu dem dieses "Gleichgewicht" eintritt.

Mit der Kenntnis der Strahlenbelastung einer Population (konstanter Größe und konstanter Altersverteilung) und mit Hilfe eines geeigneten Risikomodells ließe sich also theoretisch – nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes – die Anzahl strahleninduzierter Brustkrebsfälle ermitteln, die pro Jahr diagnostiziert wird. Weiß man die Anzahl der durch Strahlung verursachten Mammakarzinome, die in einem Jahr registriert werden, so ist selbstverständlich auch

der prozentuale Anteil strahleninduzierter Brustkrebsfälle an *allen* diagnostierten Fällen bekannt – die Ermittlung dieses prozentualen Anteils ist Gofmans Ziel.

3. Ermittlung der Strahlenbelastung – Gofmans Herleitung von Dosiswerten

Um die in den Jahren 1920 bis 1960 *induzierten* Brustkrebsfälle quantifizieren zu können, recherchiert Gofman zunächst die in diesem Zeitraum stattgefundenen Expositionen durch ionisierende Strahlung; Gofman bewegt sich also durch 40 Jahre Medizingeschichte. Sein Ziel ist die Abschätzung von Werten der jährlichen Brustdosis, die aus dem gerade in diesem Zeitraum teilweise übermäßigen Gebrauch von Röntgenstrahlung und einiger anderer Strahlenquellen resultieren. Notwendig ist daher die Benennung möglichst aller bekannten Strahlenquellen jener Jahrzehnte und nach Möglichkeit die quantitative Bestimmung der daraus resultierten Exposition.

Selbstverständlich kommt der *möglichst genauen* Abschätzung der Dosiswerte erhebliche Bedeutung zu, da daran Gofmans Kausalkette verankert ist.

In Gofmans Bestimmung der kumulativen Dosis gehen ein:

- (1) Diagnose und Therapie (Röntgenstrahlen) bei Thymushyperplasie ("vergrößerte Thymusdrüse") bei Kleinkindern zur Vorbeugung des plötzlichen Kindstodes (*Status thymico-lymphaticus*)
- (2) Diagnose und Therapie (Röntgenstrahlen) bei Thymushyperplasie bei Zwei- bis 15-Jährigen vor im Kindesalter typischen chirurgischen Eingriffen wie Tonsillektomien
- (3) Prophylaktische Therapie einer Thymushyperplasie bei Ein- bis Neunjährigen (Röntgenstrahlung)
- (4) Therapie einer akuten Mastitis (Röntgenstrahlen)
- (5) Therapie einer chronischen Mastitis (Röntgenstrahlen)
- (6) Diagnose und Pneumothoraxbehandlung von Tuberkulose (Röntgenstrahlen)
- (7) Röntgenreihenuntersuchungen im Rahmen der Tbc-Prävention
- (8) Therapie von Bronchialasthma (Röntgenstrahlen)
- (9) Therapie von Pneumokokken-Pneumonie (Röntgenstrahlen)
- (10) Behandlung von Keuchhusten (Röntgenstrahlen)
- (11) Pränatale Bestrahlung infolge von Untersuchungen Schwangerer (Pelvimetrie mittels Röntgenstrahlen)
- (12) Therapie einer Schilddrüsenüberfunktion (Röntgen- und γ -Strahlen infolge einer Radiojodbehandlung)
- (13) Strahlenbelastungen bei jugendlichen Skoliosepatientinnen (Röntgenstrahlen)

- (14) Expositionen im Zusammenhang mit chiropraktischen Methoden (Röntgenstrahlen)
- (15) Allgemeine Röntgendiagnostik
- (16) Berufliche Expositionen bei Ärzten und technischem Personal in Kliniken mit radiologischen Anwendungen
- (17) Radioaktiver *Fallout* im Zeitraum 1945 bis 1960 infolge der Kernwaffenversuche
- (18) Natürliche Exposition (1 mGy pro Jahr)

Gofman widmet der Beschreibung oben gelisteter Strahlenanwendungen einen großen Teil seines Buches und zitiert dazu zahlreiche Studien und Veröffentlichungen. Unbestreitbar hat er bei seiner Untersuchung einen immensen Aufwand betrieben – schon allein, soweit es die Literaturrecherchen betrifft. Er liefert damit einen interessanten geschichtlichen Exkurs über die Frühzeit medizinischer Bestrahlungsmaßnahmen, Maßnahmen, die – wie er betont – im besten Glauben an ihre Wirksamkeit und ohne Wissen um eventuelle Spätfolgen an zahlreichen Menschen vorgenommen wurden. Die Ableitungen und Schlussfolgerungen aber, die er aus dem gesammelten Material zieht, bedürfen einer kritischen Überprüfung.

Einige dieser von Gofman betrachteten Strahlenanwendungen werden im Folgenden detaillierter erörtert. Zunächst werden jedoch noch einige Punkte erwähnt, um Gofmans Vorgehensweise bei der Ermittlung "typischer" jährlicher altersspezifischer Dosiswerte leichter nachvollziehen zu können:

- ♦ Gofman verwendet nicht die SI^e-Einheit Gy, sondern die Einheit rad (=0.01 Gy) für die Energiedosis. Im Folgenden sind die Dosiswerte jedoch in Gy oder mGy angegeben. Die meisten Strahlenbelastungen, die Gofman betrachtet, stammen aus medizinischen Anwendungen mit Röntgenstrahlen. Hierfür führt Gofman die Bezeichnung "*medical rad*" ein. Handelt es sich dagegen um γ -Strahlung, wichtet Gofman die jeweilige Dosis mit 0.5, um die geringere Wirksamkeit von γ -Strahlung im Vergleich zu Röntgenstrahlung zu berücksichtigen. In Abschnitt 6.3 wird auf diesen Punkt noch genauer eingegangen.
- ♦ Da Gofman vergleichsweise hohe Risikokoeffizienten postuliert, die insbesondere im "Niedrigdosisbereich" (≤ 50 mGy) gelten ("Supralinearität der Dosiseffektkurve", siehe Abschnitt 6.2), nimmt Gofman zudem für Dosiswerte, die oberhalb von 50 mGy liegen, eine Korrektur vor. Konkret bedeutet das, dass Gofman höhere Dosiswerte mit einem dosisabhängigen Faktor multipliziert, der kleiner als Eins ist (beispielsweise liegt dieser Faktor für den Dosisbereich 0.4 bis 2 Gy zwischen 0.6 und 0.4).
- ♦ Gofman geht von einer hauptsächlichlichen Verursachung der US-Brustkrebsinzidenz durch Strahlenbelastungen aus, die zwischen 1920 und 1960 stattgefunden haben. Gofman berücksichtigt Dosiswerte jeweils für ein "typisches Jahr" dieses Zeitraumes. Falls die von Gofman betrachteten Strahlenexpositionen nur einen Teil der Jahre 1920 bis 1960 betreffen, verteilt Gofman die für diesen Zeitabschnitt geschätzte Dosis gleichmäßig über den gesamten Zeitraum.

^e SI: Système International d'Unités [Bur91]. Das Internationale Einheitensystem wurde 1960 von der 11. Generalkonferenz für Maß und Gewicht geschaffen. Sein Kurzzeichen ist in allen Sprachen SI [Dr96].

Es würde den Rahmen der hier vorgelegten Arbeit sprengen, würde im Folgenden auf jedes der oben genannten Beispiele für Strahlenexpositionen (1) bis (18) eingegangen werden, dennoch seien einige näher beleuchtet. An ihnen lässt sich speziell die Vorgehensweise Gofmans erläutern, die schließlich zu den Dosisabschätzungen führt, die später in seine "Master Table" (siehe Abschnitt 4) eingetragen werden, aus welcher er schließlich die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle ermittelt. Zudem handelt es sich, wie später näher erläutert und in Abb.AX-7 unmittelbar erkennbar, um Beispiele, die einen erheblichen Beitrag zur der von Gofman geschätzten Gesamtdosis liefern.

3.1 Beispiel: Diagnose und Therapie einer "Thymushyperplasie" von Kleinkindern zur Vorbeugung des plötzlichen Kindstodes

Gofman beruft sich auf die Studie von Hildreth et al. ([Hi89], siehe auch Kapitel "THYMUSHYPERPLASIE"-STUDIE). Im Folgenden wird Gofmans Dosisabschätzung nachvollzogen:

Nach Hildreth et al. [Hi89] fanden Bestrahlungen der Thymusdrüse bei Kleinkindern (jünger als ein Jahr) in Monroe County, New York, zwischen den Jahren 1926 und 1957 statt, wobei die Anzahl der exponierten Mädchen auf 1615 geschätzt wird, im Durchschnitt also 52.1 pro Jahr.

Die Bevölkerung von Monroe County wird für das Jahr 1960 mit 586 309 angegeben (*1962 County and City Data Book*). Mit Hilfe von Bevölkerungsstatistiken für die USA wird die Zahl der Mädchen jünger als 12 Monate für Monroe County auf 2959 veranschlagt, diese Zahl soll sich dabei auf ein "typisches Jahr" innerhalb des relevanten Zeitraumes 1920 bis 1960 beziehen.

Die Dosis des Kollektivs ist bei Hildreth et al. in Dosiskategorien und zugehörigen gemittelten Dosiswerten angegeben. Die mittlere Dosis für die Gruppe betroffener Mädchen kann so auf 0.72 Gy geschätzt werden. Gofman korrigiert vor der Mittelung diejenigen Dosen, die oberhalb von 50 mGy liegen, nach unten. Damit hat die mittlere Dosis nach Gofman einen Wert von 0.326 Gy.

Somit resultieren $(52.1 \text{ Personen pro Jahr}) \cdot 0.326 \text{ Gy} = 17 \text{ Personen} \cdot \text{Gy}$ pro Jahr.

Bezogen auf alle Mädchen jüngere als 1 Jahr in Monroe County sind das jährlich $\frac{17 \text{ Personen} \cdot \text{Gy}}{2959 \text{ Personen}}$, also 5.74 mGy pro Jahr und Person (jünger als ein Jahr).

Nun stellt Gofman die Frage, wieviele Säuglinge wohl wegen eines Verdachts auf Thymushyperplasie aus *diagnostischen* Gründen geröntgt wurden. Aufgrund zweier entsprechender Studien aus dem Jahre 1930 (Donaldson) wird geschätzt, dass von 5 Kindern, die einer diagnostischen Röntgenuntersuchung unterzogen wurden, 2 tatsächlich therapiert wurden (5/2). Die resultierende Dosis einer solchen Untersuchung wird mit 25 mGy angesetzt.

Somit ergeben sich $(52.1 \text{ Personen pro Jahr}) \cdot 2.5 \cdot 0.025 \text{ Gy} = 3.26 \text{ Personen} \cdot \text{Gy}$ pro Jahr.

Für die Bezugspopulation sind das jährlich $\frac{3.26 \text{ Personen} \cdot \text{Gy}}{2959 \text{ Personen}}$, also 1.1 mGy pro Jahr und Person (jünger als ein Jahr).

Gofman räumt nun ein, dass die Thymushyperplasie-Therapie möglicherweise nicht über das Jahr 1957 hinaus üblich war, jedoch sicherlich schon ab dem Jahre 1920 praktiziert wurde (also insgesamt für 37 Jahre); er führt also eine Multiplikation von 6.84 (=5.74+1.1) mGy mit 37/40 durch, um einen repräsentativen Jahreswert für den Zeitraum 1920 bis 1960 zu erhalten: 6.33 mGy pro Jahr und Person.

Dies ist schließlich der Dosis-Wert, der als repräsentativ für die Altersgruppe <1 Jahr angesehen wird.

Gofman überträgt somit eine spezifische Situation für Monroe County auf die gesamten USA. Er rechtfertigt diesen Schritt damit, dass aus zahlreichen Veröffentlichungen zu dem Thema

hervorgehe, dass in dem betrachteten Zeitraum Diagnose und Therapie einer Thymushyperplasie in den Vereinigten Staaten durchaus typisch gewesen seien (ohne Angabe entsprechender Referenzen).

Da nicht belegt ist, ob diese medizinische Maßnahme (Thymushyperplasie-*Screening* und -Therapie), von der ein Bruchteil der Population von Monroe County betroffen war, tatsächlich generelle Praxis zu dieser Zeit in den USA war, ist Gofmans Hochrechnung zweifellos gewagt. Tatsächlich finden sich zu Häufigkeit von Diagnose und Therapie einer vergrößerten Thymusdrüse nur wenige Daten oder Studien in der Fachliteratur, die einzige größere *Follow-up*-Studie bezieht sich auf das oben erwähnte und verhältnismäßig kleine Kollektiv.

Derlei Verallgemeinerungen rückblickend erkannter spezifischer Szenarien, die mit hohen Strahlenexpositionen einhergingen, können sehr leicht zu drastischen Überschätzungen einer "Bevölkerungsdosis" führen. Ein – wenn auch extremes – Beispiel einer anderen medizinischen Strahlenanwendung ist die Behandlung von Tuberkulose mit dem kurzlebigen α -Strahler Radium-224, die vorwiegend Ende der 1940er Jahre, Anfang der 1950er Jahre in der Tuberkuloseheilstätte Trillkegut bei Hildesheim stattgefunden hat. Zeitungsberichte der damaligen Zeit, in denen von einem außerordentlich Erfolg der Ra-224-Therapie zu lesen ist (52 bis 75% Heilungen bei Wirbel-, Hüftgelenks- und Kniegelenkstuberkulose), mögen zu dem Fehlschluss führen, dass diese Form der Tuberkulosebehandlung über die Heilstätte Trillkegut hinaus weit verbreitet war. Jedoch gründete sich die Tuberkulose-Behandlung mit Radium-224 auf Überzeugungen einer einzelnen Person, so dass diese Therapie glücklicherweise weitgehend auf die Tuberkuloseheilstätte Trillkegut beschränkt war. Ohne dieses Wissen könnte man jedoch ebenso zu dem Schluss kommen, dass für den oben genannten Zeitraum eine sehr hohe durchschnittliche Strahlenbelastung aller Patienten mit Knochen-Tbc aus ganz Deutschland stattgefunden hätte.

Gofmans Verallgemeinerung kann also bestenfalls als hypothetische Hochrechnung bezeichnet werden, die mangels weiterer Daten zwar nicht zu widerlegen, jedoch aus demselben Grund auch keineswegs stichhaltig belegt ist.

3.2 Beispiel: Diagnose und Therapie einer "Thymushyperplasie" hauptsächlich bei Zwei- bis 15-Jährigen vor im Kindesalter typischen chirurgischen Eingriffen wie Tonsillektomien

Um einen weiteren Einblick in die Näherungsmethoden des Autors zu geben, wird im Folgenden auf Punkt 2 der obigen Liste eingegangen: Auch bei unerwarteten Todesfällen während oder kurz nach chirurgischen Eingriffen, die typischerweise bei Kleinkindern oder Jugendlichen vorgenommen wurden, stand in der Vergangenheit lange Zeit eine Thymushyperplasie als Auslöser im Verdacht. Es existieren Publikationen aus den 1920er Jahren, in denen eine routinemäßige Röntgenuntersuchung vor Operationen empfohlen wird, um eine Vergrößerung der Thymusdrüse entweder auszuschließen oder bei positivem Befund zunächst eine Therapie durchzuführen. Aus diesen Veröffentlichungen schließt Gofman, dass es sich hierbei um ein in den Vereinigten Staaten übliches Prozedere gehandelt habe.

Betrachteter Zeitraum sind wie bisher die Jahre 1920 bis 1960. Die relevante Altersgruppe sind die Zwei- bis 15-Jährigen. Zunächst richtet Gofman sein Augenmerk auf Tonsillektomien, die einen Gutteil der operativen Eingriffe bei Kindern in dieser Zeit ausmachten.

Nach einer Schätzung von Williams aus dem Jahre 1928 wurden in einer Population von 46 750 000 Personen (Bevölkerung aus Städten größer als 10 000 Einwohnern) pro Jahr 514 240 Tonsillektomien durchgeführt. Die Bevölkerungszahl der gesamten USA betrug im Jahre 1940 131.7 Millionen, also das 2.8-fache. Übertragen auf das ganze

Land und beschränkt auf den weiblichen Anteil der Bevölkerung, wären somit in einem typischen Jahr zwischen 1920 und 1960 etwa 724 000 derartige Operationen vorgenommen worden. Gofman geht davon aus, dass es sich bei den betreffenden Patienten zum größten Teil um Kinder handelte.

Gofman zitiert eine Veröffentlichung von 1968, in der von einem 44%-Anteil der Tonsillektomien an allen chirurgischen Eingriffen die Rede ist, und schätzt daraufhin überraschenderweise den Anteil auf 30% für die Jahre 1920 bis 1960. Mithilfe dieser *Unterschätzung* begeht er nun eine *Überschätzung* (um beinahe 50%) der Anzahl *aller* pädiatrischen Eingriffe pro Jahr: $724\,000/0.3 = 2.4$ Millionen.

Weiter hält Gofman es für unwahrscheinlich, dass vor *jeder* Operation im Kindesalter eine Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde, ein 60%-Anteil aller Eingriffe scheint ihm jedoch durchaus realistisch. Da in den 40er Jahren ein deutliches Abflauen der *roulinemäßigen* Untersuchung auf Thymushyperplasie erfolgte, nimmt Gofman als Gültigkeitszeitraum die ersten 25 Jahre des Gesamtintervalls 1920 bis 1960 an. Mit einem mittleren Wert von 10 mGy pro Untersuchung lautet die jährliche Schätzung für jedes Alter von 2 bis 15 Jahren somit:

$2.4 \text{ Millionen} \cdot 0.6 \cdot 0.01 \text{ Gy} / 14 \cdot 25/40$, also etwa 644 Personen·Gy. Dividiert durch die jeweilige für die Alter 2 bis 15 spezifische Bevölkerungszahl, resultieren "typische" Dosiswerte für alle Alter zwischen 2 und 15 Jahren.

Aufgrund einer 2 300 Kinder umfassenden Studie von 1926 nimmt Gofman weiter an, dass 4.7% der Untersuchungen bei Verdacht auf Thymushyperplasie auch eine Therapie zur Folge gehabt hätten. Damit berechnet Gofman schließlich weitere Dosiswerte für die Gruppe der Zwei- bis 15-Jährigen.

3.3 Beispiel: Pränatale Bestrahlung infolge von Pelvimetriem

Abschließend sei noch Punkt (11) aus der obigen Liste von Strahlenbelastungen näher erläutert: Die Untersuchung des Beckenbereiches während der Schwangerschaft mit dem Ziel, die Beckengröße der Mutter relativ zur Kopfgröße des Fötus' zu bestimmen, war in den Vereinigten Staaten eine in den 30er und 40er Jahren gängige Praxis. Eine Veröffentlichung aus dem Jahre 1962 (MacMahon) handelt von einer Studie, die die Folgen pränataler Bestrahlung im Hinblick auf kindliche Krebsfälle analysiert. Die Studienpopulation besteht aus über 730 000 Kindern, die während der Jahre 1947 bis 1954 in einer der großen Entbindungsanstalten im Nordosten der USA geboren wurden.

Die Häufigkeit intrauteriner Röntgenuntersuchungen wurde in der Studie von MacMahon näherungsweise ermittelt, indem die Akten einer Untergruppe von 1% aller Kinder gesichtet wurden. Demnach waren etwa 9.9% aller Lebendgeburten pränatalen Bestrahlungen ausgesetzt. Da MacMahon selbst den Hinweis gibt, dass sein Studienkollektiv möglicherweise nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung des amerikanischen Nordostens sei (beispielsweise wurden drei Hospitäler speziell deswegen ausgewählt, weil sie dafür bekannt waren, besonders häufig Pelvimetriem durchzuführen), reduziert Gofman den Wert von 9.9% auf 7.4%. Da Gofman von einer für die gesamten Vereinigten Staaten typischen Untersuchung ausgeht und den vollständigen Zeitraum 1920 bis 1960 als relevant ansetzt, wird die Anzahl der in den USA pränatal belasteten Kinder für ein "typisches" Jahr im betrachteten Zeitraum 1920 bis 1960 aus der mittleren Anzahl der Mädchen jünger als ein Jahr berechnet: $0.074 \cdot 905\,213 \text{ Personen} = 67\,000 \text{ Personen}$. Als Dosissschätzung wird ein Wert von 21 mGy zugrunde gelegt.

Somit resultieren pro Jahr $67\,000 \text{ Personen} \cdot 0.021 \text{ Gy} = 1\,407 \text{ Personen} \cdot \text{Gy}$, also jährlich 1.55 mGy pro Fötus. Dieser Wert kommt für die Gruppe der Mädchen jünger als ein Jahr als "typische Strahlenbelastung" hinzu.

Analog zu obigen Beispielen, verfährt Gofman mit den anderen gelisteten Situationen, die zu einer zusätzlichen Strahlenexposition führen.

Bei allen genannten Beispielen fällt auf, in welchem Ausmaß die Berechnungen der altersspezifischen jährlichen Dosiswerte von Näherungswerten und Schätzungen geprägt sind. So haben für Gofman in speziellen, teilweise nicht sehr umfangreichen, Studien beschriebene Situationen Allgemeingültigkeit. Seine Schätzungen, z.B. bei dem in Abschnitt 3.2 näher erläuterten Beispiel für den Anteil der Tonsillektomien an allen chirurgischen Eingriffen, erscheinen willkürlich.

Der Umstand, dass die Datenlage des untersuchten Zeitraumes keine genaueren Aussagen ermöglicht, kann selbstverständlich nicht Gofman angelastet werden. Allerdings sollte in einer solchen Situation betont werden, wieviele gravierende Unsicherheitsfaktoren Gofmans Gesamtrechnung infolgedessen belasten. Nach strengen Maßstäben beurteilt, kann schon an dieser Stelle festgestellt werden, also noch vor Beurteilung seiner Vorgehensweise zur Ermittlung der Risikokoeffizienten, dass bei derart ungesicherter Datenlage Thesen und Prognosen, wie Gofman sie formuliert, lediglich hypothetischen Charakter besitzen können.

Gofman selbst erkennt offenbar diese Schwäche seiner Argumentation. An zahlreichen Stellen seiner Ausführungen betont er daher, dass seine Näherungen aus eher abgeschwächten Annahmen resultieren und es sich daher in den meisten Fällen um Unterschätzungen der tatsächlichen Dosen handelt ("*...our conservative underestimate of radiation dose to breasts*"; "*We recognize the likelihood that this may be a serious underestimate...*"; "*Again, this may well be a significant underestimate.*" etc.). Auch zählt er weitere Quellen auf, die zu Strahlenbelastungen führten, jedoch mangels hinreichender Quantifizierbarkeit nicht berücksichtigt werden konnten. (Beispielsweise Expositionen, die durch die beliebte Anwendung von Durchleuchtungsapparaten in Schuhgeschäften herrühren). In Kapitel 38 seines Buches betont Gofman sogar, dass der wahre Wert der von ihm geschätzten Dosen vermutlich zwei- bis viermal höher liegt. Dies mutet allerdings absurd an, da in diesem Fall die von Gofman postulierte Anzahl der strahleninduzierten Fälle – ermittelt nach seinen Methoden – weit über der Anzahl der tatsächlich beobachteten Fälle läge.

4. Zum Aufbau der "*Master Table*"

Die jeweils ermittelten Werte der jährlichen Brustdosis werden in die sogenannte "*Master Table*" eingetragen. Jede Zeile der *Master Table* repräsentiert dabei ein Altersjahr (0 bis 64 Jahre). In den Spalten stehen die geschätzten zum jeweiligen Expositionsalter gehörigen Dosiswerte der einzelnen Bestrahlungssituationen. Abbildung AX-7 veranschaulicht Gofmans *Master Table* schematisch. Dabei werden die Dosen der einzelnen Strahlenbelastungen durch verschiedene Graustufen repräsentiert – je höher die Dosis desto intensiver der Grauwert.

Eine weitere Spalte der *Master Table* enthält die altersspezifischen Bevölkerungszahlen, welche repräsentativ für den Zeitraum 1920 bis 1960 stehen. Um das "*Law of Equality*" überhaupt anwenden zu können, geht Gofman von einer konstanten Größe der weiblichen Bevölkerung in den vier Jahrzehnten aus und verwendet einen Mittelwert der Gesamtperiode sowie eine innerhalb der betrachteten vier Jahrzehnte unveränderte Altersverteilung der Population.

Die drittletzte Spalte beinhaltet die jeweiligen Summen aus den einzelnen Beiträgen (entspricht der ersten Spalte der Abb. AX-7): der höchste Dosiswert von 10.5 mGy betrifft dabei die Gruppe der Jüngsten (unter einem Jahr), in den übrigen Altersjahren liegen die Werte zwischen 2.6 mGy und 5.3 mGy. Blieben die Expositionen über einen Zeitraum von 65 Jahren unverändert, so hätte eine Frau in den USA im Alter von 65 Jahren schließlich 0.28 Gy akkumuliert. Zur Verdeutlichung sind in Abb. AX-8 die von Gofman geschätzten Dosen pro Person und Jahr in Abhängigkeit von Alter bei Bestrahlung dargestellt.

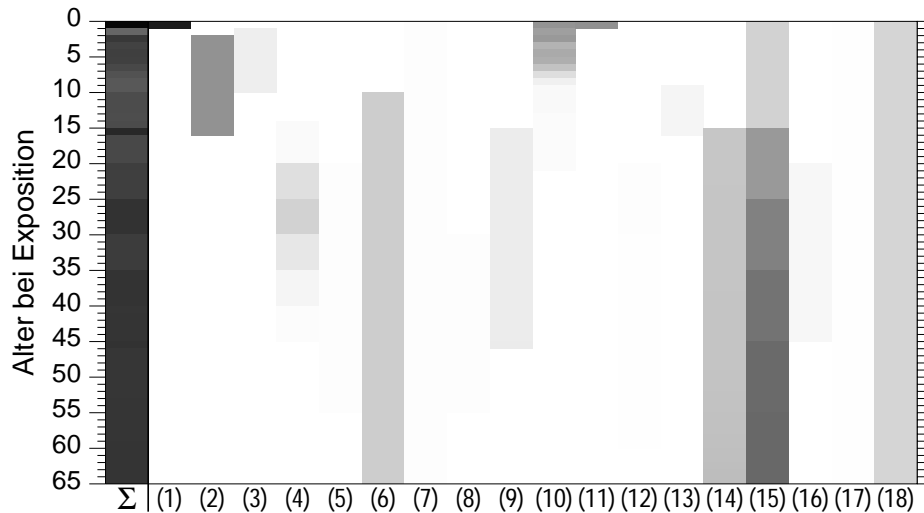


Abb.AX-7: Schematische Darstellung von Gofmans "Master Table". Jede Spalte repräsentiert eine der in Abschnitt 3 (S. A 31 / A 32) aufgelisteten Strahlenexpositionen in Abhängigkeit von Alter bei Exposition. Die linke Spalte gibt die Summe aller Dosiswerte wieder. Die Höhe der Dosis wird durch eine individuelle Graustufe beschrieben, je dunkler der Grauton, desto höher die von Gofman geschätzte jährliche Dosisbelastung.

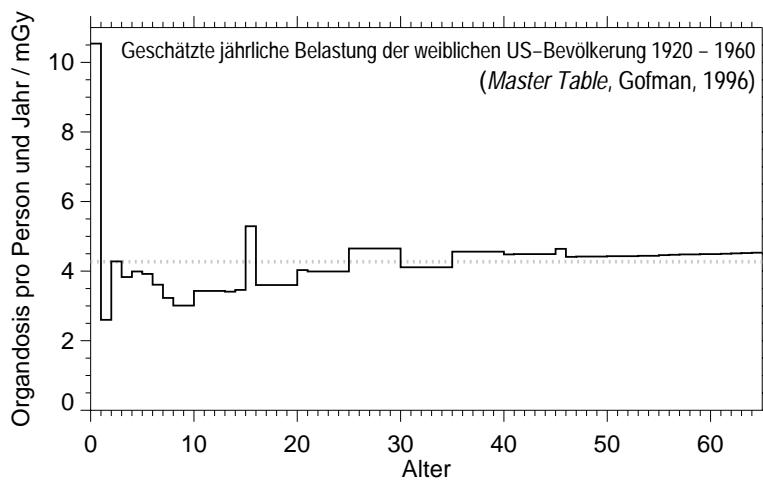


Abb.AX-8:

Die der *Master Table* von Gofman entnommenen geschätzten jährlichen Belastungen (Röntgenstrahlung) der weiblichen US-Bevölkerung für den Zeitraum 1920 bis 1960. Die gestrichelte Linie bezeichnet den Mittelwert (4.3 mGy).

In der vorletzten Spalte der *Master Table* stehen die von Gofman verwendeten absoluten Risikoeffizienten (Anzahl der Fälle pro Doseinheit), die letzte Spalte enthält schließlich die geschätzte Anzahl der in einem bestimmten Alter strahleninduzierten Mammakarzinome. Jeder Eintrag dieser letzten Spalte entspricht der "Produktion" eines einzigen Jahres. In der Summe sind das 114 336.4 Fälle. Diese Zahl ist als *jährliche* Inzidenz (allerdings in einem unbekanntem Kalenderjahr) zu interpretieren, da nach dem *Law of Equality* nach einer gewissen Anzahl von Jahren die gleiche Anzahl strahleninduzierter Fälle *jährlich* diagnostiziert wird wie sie zu einem früheren Zeitpunkt pro Jahr induziert wurde.

Durch Strahlenexpositionen der Jahre 1920 bis 1960 wurden also laut Gofman über 114 000 Mammakarzinome pro Jahr in den USA induziert. Tatsächlich registriert wurden im Jahre 1993 in den Vereinigten Staaten 182 000 Brustkrebsfälle. Der Anteil strahleninduzierter Mammakarzinome an der zur Zeit beobachteten Brustkrebsinzidenz betrüge also 63% – und zwar unter der Annahme, dass bereits der "Gleichgewichtszustand" eingetreten ist. Von dieser

Voraussetzung geht Gofman mit der Begründung aus, dass Strahlenanwendungen nicht erst seit dem Jahre 1920 stattgefunden haben.

Der von ihm selbst errechnete Wert von 63% ist Gofman allerdings nicht genug, weswegen er ihn in einem Akt erstaunlicher Unbekümmertheit auf 75% "aufrundet", eben jene einprägsame Zahl, die er auf der ersten Seite seines Buches bereits in den Raum gestellt hat. Die Erhöhung von 63% auf 75% rechtfertigt er damit, dass die durchschnittlich akkumulierten Dosen "mit Sicherheit" weit unterschätzt worden wären. (*"In offering the most reasonable estimate that we can, we are not entitled just to ignore a certainty. So we must adjust 63% upward. We choose to make only a very modest increment, to 75%. This is the midpoint of the range from 50% to 100% (!) – a credible range in view of the evidence currently at hand."*). Es erscheint allerdings merkwürdig, zunächst mit erheblichem Arbeitsaufwand einen Wert zu ermitteln, um diesen sozusagen im Handstreich aufgrund einer vollkommen subjektiven Einschätzung um beinahe 20% nach oben zu korrigieren. Mit wissenschaftlicher Vorgehensweise hat eine solches Verfahren jedenfalls wenig zu tun.

5. Bewertung der Dosisabschätzungen

Bereits in Abschnitt 3 wurden einige Quellen und die Methoden diskutiert, die Gofman zur Herleitung seiner Dosisabschätzungen heranzieht. Im Folgenden wird nun weiter auf die altersabhängigen Dosisabschätzungen, wie sie in der *Master Table* jeweils pro Altersjahr in der Summe erscheinen, eingegangen.

5.1 Gofmans Dosisabschätzungen für Kinder

In Abb.AX-8 fällt besonders der gegenüber dem Mittelwert um den Faktor 2.5 höhere Dosiswert für Kleinkinder (jünger als ein Jahr) auf.

Dabei resultieren laut Gofmans Berechnungen

- ◆ 60.1% der in diesem Alter akkumulierten Dosis aus der Diagnose bzw. Behandlung einer Thymushyperplasie,
- ◆ 15.2% aus pränatalen Strahlenbelastungen durch Pelvimetriem und
- ◆ 14.6% aus der Keuchhustentherapie.

Insgesamt werden also 90% der Gesamtdosis für Kleinkinder von diesen drei Bestrahlungssituationen verursacht ((1), (11) und (10) der weiter oben gegebenen Liste). Wie bereits in Abschnitt 3 erläutert, bezieht sich Gofman bei der Abschätzung seiner Dosen auf Studien teilweise sehr kleiner Kollektive und verallgemeinert dann auf die Gesamtbevölkerung der USA. Dies ist insbesondere beim zweiten obigen Punkt, der Behandlung von Thymushyperplasien, bemerkenswert, da das hier zugrunde gelegte Kollektiv lediglich 1600 weibliche Personen umfasst. Die als Quelle herangezogene Studie von Hildreth et al. [Hi89] ist außerdem die einzige ihrer Art für die USA. Auch die von Gofman herangezogene Keuchhustenstudie von L.W. Smith et al. aus dem Jahre 1925 schließt lediglich 850 Kinder ein, die im *Bostoner Floating Hospital* mit Röntgenstrahlen behandelt wurden.

Auch für die Gruppe der Ein- bis Neunjährigen rekrutieren sich 70% der gesamt akkumulierten Dosis aus Strahlenbelastungen infolge von Thymushyperplasie- und Keuchhustentherapie, (siehe Beispiele (2), (3) und (10) obiger Liste). Für die Ermittlung der Dosiswerte nach pro-

phylaktischer Therapie einer Thymushyperplasie bei Ein- bis Neunjährigen (3) zieht Gofman wiederum eine 1131 Kinder umfassende Studie von 1971 (Janover und Mietinen) heran, die nicht nur von geringem Umfang ist, sondern der zudem weder detaillierte Informationen zur Alters- oder Geschlechtsverteilung der Kinder noch Dosisangaben zu entnehmen sind. Wie üblich geht Gofman von der Übertragbarkeit einer an einem spezifischen Krankenhaus (*Massachusetts Eye and Ear Infirmary*) gebräuchlichen Behandlungsmethode auf die gesamte USA aus.

Werden die beiden soeben genannten Altersgruppen zusammen betrachtet, also die Gruppe der bei Exposition unter 10-Jährigen, so sind hier insgesamt 74% der von Gofman postulierten jährlich strahleninduzierten (bei Gofman "produzierten") Brustkrebsfälle den gerade erwähnten Strahlenbelastungen zuzuschreiben.

Mit großer Wahrscheinlichkeit ist davon auszugehen, dass die Dosen speziell für diese junge Expositionsgruppe zu hoch angesetzt sind. Wegen der höheren Strahlensensibilität in jungem Alter und den daraus resultierenden höheren Risikoeffizienten, machen die gerade erwähnten 74% für Expositionsalter unter 10 Jahren einen großen Anteil bezogen auf *alle* von Gofman geschätzten strahleninduzierten Fälle (pro Jahr) aus, nämlich 23%.

5.2 Gofmans Dosisabschätzungen für Jugendliche und Erwachsene

Bei höheren Expositionsaltern, also bei Jugendlichen und Erwachsenen, stammt nach der *Master Table* etwa die Hälfte der pro Altersjahr akkumulierten Dosis aus dem Bereich der "allgemeinen Röntgendiagnostik" (Punkt (15) der Liste in Abschnitt 3, siehe auch Abb.AX-7). Die nachfolgende Graphik zeigt zum einen die von Gofman geschätzten Organdosen in Abhängigkeit von Alter, und zwar für den von ihm betrachteten Zeitraum von 1920 bis 1960. Im Vergleich dazu ist eine Abschätzung der Dosiswerte für Anfang der 80er Jahre von Evans et al. [Ev86] abgebildet; in diese Schätzung gingen die Daten zu diagnostischen Untersuchungen einer geschlossenen Population in Maine und Dosiswerte typischer Röntgenuntersuchungen aus der Fachliteratur ein.

Ein Vergleich zeigt, dass die beiden Kurven – je nach Alter – um den Faktor 4.5 bis 13.1 divergieren und zwar mit den größten Diskrepanzen im mittleren Altersbereich.

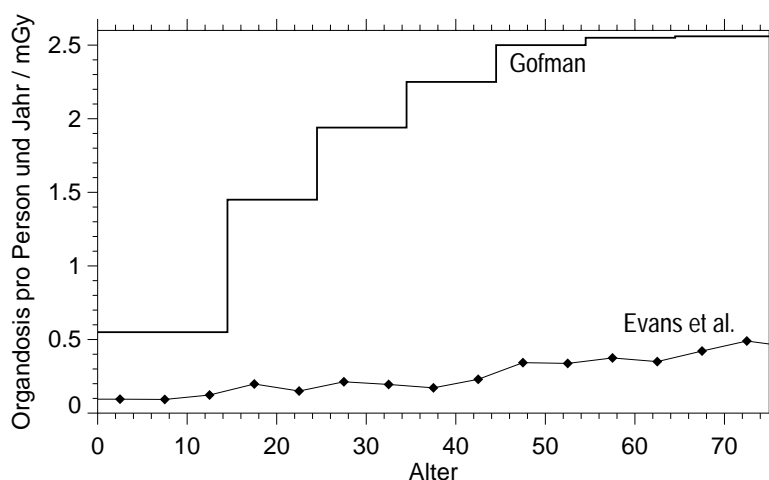


Abb.AX-9:

Durchschnittliche jährliche Organdosis (Brustgewebe) infolge diagnostischer Röntgenuntersuchungen in den USA gemäß Gofman (für den Zeitraum 1920 bis 1960) und gemäß Evans et al. [Ev86] (Anfang der 80er Jahre).

Ohne Zweifel verringerten sich die durchschnittlichen Dosen pro Röntgenaufnahme mit zunehmendem Kalenderjahr. Tatsächlich nennt Vetter [Ve91] Korrekturfaktoren für Dosen aus typischen Röntgenuntersuchungen der Jahre 1930 bis 1960 im Vergleich zu entsprechenden

Werten von 1980 von 5.6 bis 2.8 (im Mittel 4.8). Diese Abnahme der Dosen wird jedoch durch eine andere Entwicklung teilweise kompensiert: Eine Untersuchung von Hart et al. [Ha92] zeigt, dass in Großbritannien die durchschnittliche Anzahl der Röntgenuntersuchungen (pro Person) mit zunehmenden Kalenderjahr zugenommen hat; die Autoren sprechen von einer nahezu linearen Zunahme zwischen 1939 und 1983. Dieser Anstieg jährlicher Röntgenuntersuchungen mit der Zeit wurde weltweit in Industrienationen beobachtet (UN88). Die beiden gegenläufigen Tendenzen – Abnahme der Dosis pro Röntgenaufnahme und Zunahme der jährliche Anzahl von Röntgenuntersuchungen – müssen also miteinander verrechnet werden.

Wird für die jährliche Anzahl der Röntgenuntersuchungen der Wert von 1939 (aus [Ha92]) für die Jahre ab 1920 zugrunde gelegt und damit ein Mittelwert für den Zeitraum 1920 bis 1960 berechnet, so liegt dieser um den Faktor 3.6 unterhalb des Wertes für 1983. Für Großbritannien lautet die Schätzung für die mittlere jährliche Dosis über die gesamte Lebensspanne 0.2 mSv pro Person. Dieser Wert liegt somit in der gleichen Größenordnung wie die Schätzung von 0.3 mGy (pro Jahr und Person) für die 80er Jahre. Zwar mag die Situation für Großbritannien nicht direkt auf die der USA übertragbar sein; jedoch erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass es sich bei Gofmans Dosisabschätzungen insbesondere im mittleren Altersbereich um beträchtliche Überschätzungen handelt. Wird nämlich von der Kurve von Evans et al. (Abb.AX-9) ausgegangen und diese mit dem Faktor von 4.8 nach Vetter [Ve91], der lediglich die Dosis pro Röntgenuntersuchung berücksichtigt, multipliziert, so resultieren immerhin Abweichungen zu Gofmans Schätzungen von bis zu 2.7. Wird zudem noch angenommen, dass sich die Pro-Kopf-Anzahl der Röntgenaufnahmen in den USA ähnlich wie in Großbritannien im Laufe der Zeit erhöht hat, so ergeben sich Diskrepanzen von 3.5 bis 10.2.

Zusammenfassend sind also die von Gofman geschätzten Dosiswerte mit großen Unsicherheiten behaftet. Selbst unter der Annahme, dass die von ihm verwendeten Risikoeffizienten realistisch sind, könnte die Anzahl der postulierten strahleninduzierten Brustkrebsfälle genauso gut nur halb so groß sein oder einen noch deutlich geringeren Bruchteil betragen.

Im Folgenden wird auf die von Gofman verwendeten Risikoeffizienten näher eingegangen.

6. Beschreibung und Diskussion der von Gofman verwendeten Risikoeffizienten

Wie so oft in seinem Buch geht Gofman auch hier einen verschlungenen Weg. Da nach Gofman die Normalraten für Brustkrebs schon seit Jahrzehnten von einer nicht unwesentlichen Anzahl strahleninduzierter Fälle überlagert sind, können die "Normalinzidenzen" eines Krebsregisters nicht geeignet sein, um mithilfe *relativer* Risikoeffizienten, die also ein zur Normalrate proportionales Risiko ausdrücken, die zusätzliche Anzahl der durch Strahlung verursachten Mammakarzinome zu bestimmen. Gofman verwendet somit *absolute* Lebenszeit-Risikoeffizienten.

Um diese herzuleiten, führt er mehrere Konversionen bzw. Extrapolationen durch. Um einen ersten Eindruck zu bekommen, sind diese Schritte in der nachfolgenden Liste zunächst lediglich skizziert; auf die einzelnen Punkte wird dann später – in den entsprechenden Abschnitten 6.1 bis 6.7 – detailliert eingegangen:

- 6.1 absolutes Risiko → absolutes Lebenszeitrisko
- 6.2 Wirksamkeit hoher Dosen → Wirksamkeit niedriger Dosen
- 6.3 Wirksamkeit γ -Strahlung → Wirksamkeit Röntgenstrahlung
- 6.4 Mortalität durch alle Krebserkrankungen → Mortalität durch Brustkrebs
- 6.5 Brustkrebsmortalität → Brustkrebsinzidenz
- 6.6 japanische Brustkrebsraten → amerikanische Brustkrebsraten
- 6.7 Lebenszeitrisko → Lebenszeitrisko in Abhängigkeit von Alter bei Exposition

Gofmans Ausgangspunkt der Risikoabschätzung sind die Daten der Atombombenüberlebenden für die soliden Tumoren (Mortalität) für den Beobachtungszeitraum 1950 bis 1982 (T65DR-Dosimetriesystem; siehe auch Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE), also keine aktuellen Daten.

Aus nur schwer nachvollziehbaren Gründen verwendet Gofman veraltete Daten mit *Follow-up*-Zeiten lediglich bis zum Jahre 1982 und mit Dosis-schätzungen, die auf einer zwischenzeitlich revidierten Dosimetrie beruhen. Zwar gibt Gofman an, auch die japanischen Daten mit Beobachtungszeiten bis 1985 analysiert zu haben, begründet aber die Verwendung des älteren Datensets damit, dass so der Leser die Möglichkeit habe, den Ursprung der Risikoschätzungen genau zu prüfen, da diese seinem früheren Buch "*Radiation-Induced Cancer from Low-Dose Exposure: An Independent Analysis*" aus dem Jahre 1990 [Go90] entnommen sind.

Gofman zieht es vor, mit T65DR-Dosen zu rechnen, nicht, weil er das neue Dosimetriesystem DS86 ablehnt, sondern vielmehr deswegen, weil er es für fragwürdig hält, dass die *Radiation Effects Research Foundation*, RERF, nach der Umstellung auf das neue Dosimetriesystem DS86, d.h. der Berechnung aller individuellen DS86-Dosiswerte, die Daten anschließend auch in DS86-Dosiskategorien eingeteilt hat^f. Tatsächlich ist die Kategorisierung eines Datensets nicht unproblematisch. Das Ergebnis einer modellfreien Risikoanalyse, in der lediglich für jede Dosiskategorie ein Risikoschätzer ermittelt wird, kann sehr von der Wahl der Dosisgrenzen abhängig sein [Ch00]. Allerdings liegt Gofmans Argumentation gegen die Neukategorisierung der japanischen Daten nach Umstellung auf die DS86-Dosimetrie teilweise außerhalb des wissenschaftlichen Bereichs.

Die Basis aller folgenden Risikoberechnungen bilden die in nachstehender Tabelle gegebenen Schätzwerte für die absoluten altersabhängigen zusätzlichen Raten *aller* soliden Tumoren (aus [Go90], Tabellen 15-G, 15-H, 15-I, 15-J, 15-K):

^f Gofman fordert eine Beibehaltung der ursprünglichen T65DR-Dosisgruppen und unterstellt eine mutwillige Manipulation des Datensets, die eine Unterschätzung der wahren Risikowerte zur Folge gehabt hätte (RERF wäre schließlich eine vom "*radiation establishment*", d.h. von der japanischen und US-amerikanischen Regierung geförderte Organisation). Gofman vermutet eine Neugruppierung der LSS-Kohorte derart, dass eine Verschiebung krebsfreier älterer Personen in niedrigere Dosisgruppen stattgefunden hat; damit wären die Erwartungswerte in den unteren Dosiskategorien künstlich erhöht, die Risikoschätzungen somit zu niedrig.

Tab.AX-5: Zusätzliche absolute Raten für alle Krebserkrankungen (ohne Leukämien) nach Gofman.

Kategorie der Expositionsalter	mittlere Organdosis* (Gy) "Hochdosisgruppe"	mittleres Expositionsalter	zusätzliche Fälle pro 10 000 Frauen zu Studienbeginn
0-9	0.976	4.1	95.53
10-19	0.892	14.9	141.91
20-34	0.874	26.6	185.91
35-49	0.809	41.7	241.31
≥ 50	0.717	58.9	205.91

* für die Organdosis verwendet Gofman einen über alle Organe gemittelten Abschirmungsfaktor ([Go90], Tab. 9-A)

In obiger Tabelle resultiert die Anzahl zusätzlicher Fälle aus der Differenz der Krebstodesfälle innerhalb der "Hochdosisgruppe" und der Krebstodesfälle innerhalb der "Niedrigdosisgruppe" (jeweils pro 10 000 Frauen zu Studienbeginn). Die Niedrigdosisgruppe besteht dabei aus den beiden ersten von RERF vorgegebenen Dosisgruppen des entsprechenden Datensets, d.h. aus Personen mit Dosen unterhalb von 100 mGy. In der Hochdosisgruppe befinden sich dagegen Personen mit mindestens 100 mGy (RERF-Dosisgruppen 3 bis 8); die Dosisangaben beziehen sich dabei jeweils auf T65DR-*shielded kerma*.

6.1 Abschätzung der zusätzlichen Lebenszeitriskien für Krebsmortalität aus den zusätzlichen absoluten Raten

Um die zusätzlichen Lebenszeitriskien (für alle Krebserkrankungen ausschließlich der Leukämien) zu schätzen, geht Gofman wie folgt vor:

Im Jahre 1945 betragen die mittleren Expositionsalter für die beiden ältesten Gruppen der Atombombenüberlebenden (Alter bei Exposition 35-49 Jahre bzw. ≥ 50 Jahre) 42 bzw. 59 Jahre, so dass im Jahre 1982, also 37 Jahre später, die Beobachtungen der betreffenden Frauen als abgeschlossen betrachtet werden. In Bezug auf die "Normalraten", d.h. die Raten der Niedrigdosisgruppe (<100 mGy T65DR-*shielded kerma*) geht Gofman von der Annahme aus, dass sich die Krebsmortalität der in jungen Jahren bestrahlten Frauen und der beiden Gruppen höherer Expositionsalter nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Er verwendet daher den Mittelwert der beiden oberen Alterskategorien, 1059 Fälle pro 10 000, als Basis für einen "Lebenszeitfaktor", d.h. er bildet für die ersten drei Altersgruppen jeweils das Verhältnis von 1 059 zu der bis 1982 beobachteten "Normalrate".

Das Produkt seiner "Lebenszeitfaktoren" mit der Anzahl der zusätzlichen Fälle pro 10 000 (Frauen zu Studienbeginn) liefert Gofman schließlich eine Schätzung der zusätzlichen Lebenszeitfälle (Todesfälle infolge einer Krebserkrankung) pro 10 000 Frauen zu Studienbeginn.

Tab.AX-6: Zusätzliche Lebenszeitraten (Mortalität) für alle Krebserkrankungen (ohne Leukämien) nach Gofman.

Kategorie der Expositionsalter	"Lebenszeitfaktor"	zusätzliche Lebenszeitfälle pro 10 000 Frauen zu Studienbeginn
0-9	19.11	1825.78
10-19	6.91	980.19
20-34	2.35	435.99
35-49	—	241.31
≥ 50	—	205.91

Bei diesem Ansatz bleibt die Reduktion der Population im Laufe der Zeit unberücksichtigt. Gofman geht an dieser Stelle von der Annahme aus, dass sich sowohl die "Normalraten" als auch die zusätzlichen Raten für alle Expositionsalter zeitlich analog verhalten und dass der Verlauf der zusätzlichen Raten dem der "Normalraten" gleicht. Später – in Schritt 7 (siehe Abschnitt 6.7) – führt Gofman allerdings eine Korrektur für die beiden unteren Altersgruppen durch, geht somit also von einer Reduktion des strahlenbedingten Risikos mit der Zeit aus.

6.2 Berücksichtigung der "Supralinearität" der Dosiseffektkurve

Nach Gofmans Ansicht nimmt die Strahlenwirkung pro Doseinheit mit abnehmender Dosis zu ("Supralinearität der Dosiseffektkurve"). Letztendlich folgt Gofman jedoch seiner Theorie nicht konsequent, denn er bestimmt lediglich *einen* Korrekturfaktor (pro Expositionsalter-Kategorie), den er für Dosiswerte unterhalb von 50 mGy Organdosis anwendet. Die "Supralinearität der Dosiseffektkurve" drückt sich jedoch in einem zu niedrigen Dosen hin immer steileren Kurvenverlauf aus (vergleiche Abb.AX-10). Die Korrekturfaktoren müssten mit abnehmender Dosis also immer mehr zunehmen. Dies würde zu absurd hohen Risikoschätzungen beispielsweise für Dosen im Schwankungsbereich der natürlichen Strahlenexposition führen, also in einem Dosisbereich, der als unvermeidbarer natürlicher Faktor im Allgemeinen als unkritisch akzeptiert wird. Gofmans Wahl von Korrekturfaktoren unterhalb von 2.5 (siehe nächste Tabelle) erscheint dagegen geradezu moderat.

In seinem Buch von 1990 [Go90] passt Gofman für die Gesamtkohorte der Atombombenüberlebenden (*Follow-up* 1950 bis 1982, T65DR-Dosimetrie, beide Geschlechter, alle Expositionsalter) eine "supralineare" (konkave) Dosis-kurve gemäß

$$(1) \quad r = b + k \cdot D^{0.75}$$

an die "Punktschätzungen" der einzelnen Dosiskategorien an. In Abb.AX-10 ist das Ergebnis dieser nichtlinearen Regression als gestrichelte Linie wiedergegeben; die Punktschätzungen sind als offene Rauten dargestellt. In Gl.(1) bezeichnet r das absolute Risiko^A (Anzahl der Krebstodesfälle pro 10 000 Studienteilnehmer), b steht für die Normalrate und $k \cdot D^{0.75}$ ist das zusätzliche (absolute) Risiko in Abhängigkeit von der Organdosis (T65DR).

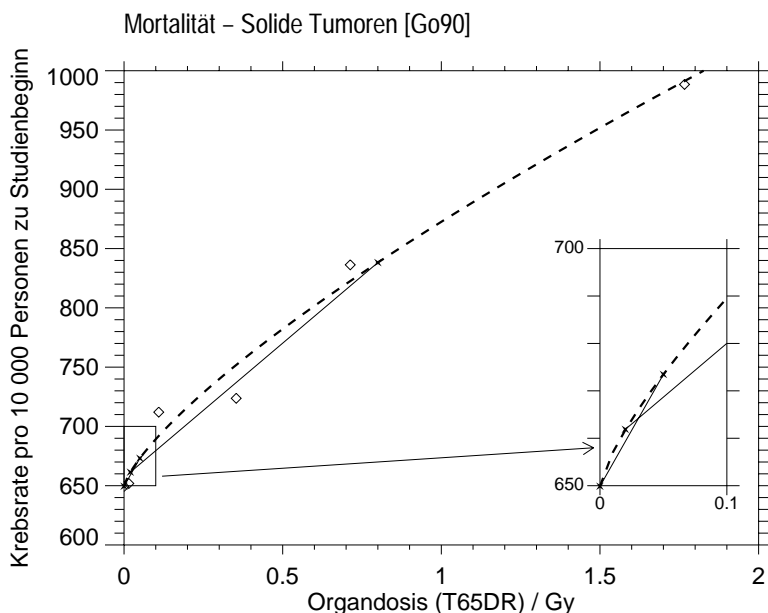


Abb.AX-10:

"Punktschätzungen" (offene Rauten), d.h. beobachtete absolute Raten (Anzahl der Krebstodesfälle pro 10 000 Personen) für die Kohorte der Atombombenüberlebenden 1950 bis 1982 und zugehörige konkave Regressionslinie (gestrichelt) gemäß Gl.(1) nach Gofman [Go90]. Zur Ermittlung des "Faktors für Supralinearität" werden die Steigungen zweier Dosisbereiche (durchgezogene Linien zwischen den Kreuzen) und deren Verhältnis zueinander bestimmt. Zur Verdeutlichung ist der Dosisbereich unterhalb von 0.1 Gy vergrößert dargestellt.

Gofman führt keine separaten Regressionsanalysen für die 10 unterschiedlichen Untergruppen (jeweils 5 Kategorien der Bestrahlungsalter pro Geschlecht) durch, da die Fallzahlen teilweise zu gering sind, um vernünftige Ergebnisse

zu liefern. Stattdessen geht er von der Annahme aus, dass die Form der Dosiswirkungskurve für alle 10 Untergruppen die gleiche ist, d.h. er nimmt für alle Alter bei Exposition und beide Geschlechter einen gemeinsamen Exponenten für die Dosis, nämlich 0.75, an. Für jede der 10 Subkohorten geht er dann wie folgt vor:

Er bildet zwei Dosisgruppen, eine "Niedrig-" und eine "Hochdosisgruppe". In der Niedrigdosisgruppe sind dabei die ersten 3 von RERF gegebenen Dosiskategorien zusammengefasst (< 0.5 Gy T65DR-*shielded kerma*), in der Hochdosisgruppe die 4. bis 8. Dosiskategorie (≥ 0.5 Gy T65DR-*shielded kerma*). Mithilfe der in der Niedrig- bzw. Hochdosisgruppe beobachteten absoluten Rate und der jeweiligen mittleren Organdosis ermittelt er auf einfache Art – 2 Gleichungen gemäß Gl.(1), 2 Unbekannte, k und b – die Dosiswirkungskurven für alle 10 Subkohorten.

Für die Bestimmung seiner "Faktoren für Supralinearität" berechnet Gofman für jede Subkohorte die Steigung zwischen den zu den Dosiswerten 0 und 50 mGy (T65DR Organdosis) und die Steigung zwischen den zu den Dosiswerten 2-3 mGy und etwa 0.8 Gy (T65DR Organdosis) gehörigen Punkten der konkaven Dosiswirkungskurve (Gl.(1)). In Abb.AX-10 sind die beiden entsprechenden Geraden (für die Dosiswirkungsfunktion der Gesamtkohorte) zur Verdeutlichung eingezeichnet. Das Verhältnis der Steigung im unteren Dosisbereich zur Steigung im oberen Dosisbereich ist der "Faktor für Supralinearität". In Abb.AX-10 betragen die Steigungen 0.726 und 0.345, der Faktor lautet somit 2.1.

Die vom Bestrahlungsalter abhängigen Korrekturfaktoren für Frauen nehmen Werte zwischen 2.06 und 2.4 an (siehe 2. Spalte der Tab.AX-7).

Die vom Expositionsalter abhängigen "Faktoren für Supralinearität" werden mit der Anzahl der zusätzlichen Lebenszeitfälle multipliziert, anschließend werden die Koeffizienten auf die Doseinheit normiert, d.h. durch die Werte der 3. Spalte dividiert.

Tab.AX-7: Faktoren, um die "Supralinearität" der Dosis-Effekt-Kurve zu berücksichtigen und Abschätzung der zusätzlichen Lebenszeitraten (Mortalität) pro Gy für alle Krebserkrankungen (ohne Leukämien) nach Gofman.

Kategorie der Expositionsalter	"Faktor für Supralinearität"	Dosisdifferenz (Gy) "Hochdosisgruppe" zu "Niedrigdosisgruppe"	zusätzliche Lebenszeitfälle pro 10 000 (Frauen zu Studienbeginn) pro Gy
0-9	2.40	0.947	4627
10-19	2.24	0.867	2532
20-34	2.18	0.848	1122
35-49	2.13	0.781	658
≥ 50	2.06	0.692	613

Gofman merkt an, dass in der neuesten Analyse der Krebsinzidenzraten von RERF [Th94] eine "Supralinearität" speziell auch für Brustkrebs erkennbar sei. Die von Gofman zitierte Abbildung enthält Punktschätzungen für die zusätzlichen relativen Raten, Δrr , für einzelne Dosiskategorien. Dabei bezieht sich die niedrigste Dosiskategorie auf den Bereich 10 bis 200 mGy (Kolondosis). Tatsächlich liegt die zugehörige Punktschätzung für die zusätzliche relative Rate, Δrr , aber im negativen Bereich. Der konkave Charakter der in [Th94] gegebenen Punktschätzungen insgesamt im Vergleich zu einer linearen Dosiswirkungskurve rührt vielmehr daher, dass die Schätzungen für Δrr bei den *oberen* Dosiskategorien unterhalb der linearen Kurve liegen (siehe auch Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE, Abb.A13) Diese Abbildung kann somit keineswegs als zusätzliches Indiz für Gofmans These der "Supralinearität im niedrigen Dosisbereich" gewertet werden. (Im Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE finden sich zu dieser Problematik genauere Analysen, siehe dort Abschnitte 3.1.4.5 und 3.2.2.5)

In der neuesten Risikoanalyse der Mortalitätsdaten von RERF [Pi96] ist für die Gruppe *aller* soliden Tumoren im niedrigen Dosisbereich (<100 mGy Kolondosis) eine Abweichung vom linearen Dosisrend nach oben sichtbar, was als steilere Anfangssteigung interpretiert werden kann. Die Punktschätzungen der zusätzlichen relativen Raten der zugehörigen drei unteren Dosiskategorien sind zwar mit großen Unsicherheiten behaftet, dennoch ist der nichtlineare Effekt im unteren Dosisbereich an der Grenze zur Signifikanz. Bezüglich dieser vermeintlichen "Supralinearität" weisen Pierce et al. [Pi96] auf einen möglichen *bias* (Verzerrung) hin dahingehend, dass Ärzte bei unklaren Fällen eine gewisse Tendenz hätten, Krebs als Todesursache zu diagnostizieren, wenn sie wüssten, dass sich ihr Patient während der Atombombenexplosion relativ nahe des Hypozentrums befunden hätte (in dieser Gruppe befindet sich ein gewisser Anteil Atombombenüberlebender mit eher niedrigen Dosen). Insbesondere weisen die Autoren darauf hin, dass, falls diese Erklärung zuträfe, ein solcher Effekt bei den Inzidenzdaten weit weniger ausgeprägt oder überhaupt nicht zu erwarten sei. Bei der entsprechenden Analyse der Krebsinzidenzdaten ergeben sich keine signifikanten Abweichungen von Linearität im niedrigen Dosisbereich [Th94, Pi00].

Um die in obiger Tabelle gegebenen absoluten Lebenszeitriskiken für zusätzliche Todesfälle infolge solider Krebserkrankungen besser beurteilen zu können, werden diese in der nachfolgenden Abbildung mit den Lebenszeit-Risikokoeffizienten des BEIR^g V-Komitees verglichen ([BE90], siehe auch Kapitel KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN). Der BEIR V-Bericht enthält geschlechtsspezifische Risikokoeffizienten für verschiedene Bestrahlungsalter. Die altersabhängigen Lebenszeit-Risikokoeffizienten der internationalen Strahlenschutzkommission, *ICRP*, [IC91] entsprechen näherungsweise den BEIR V-Koeffizienten.

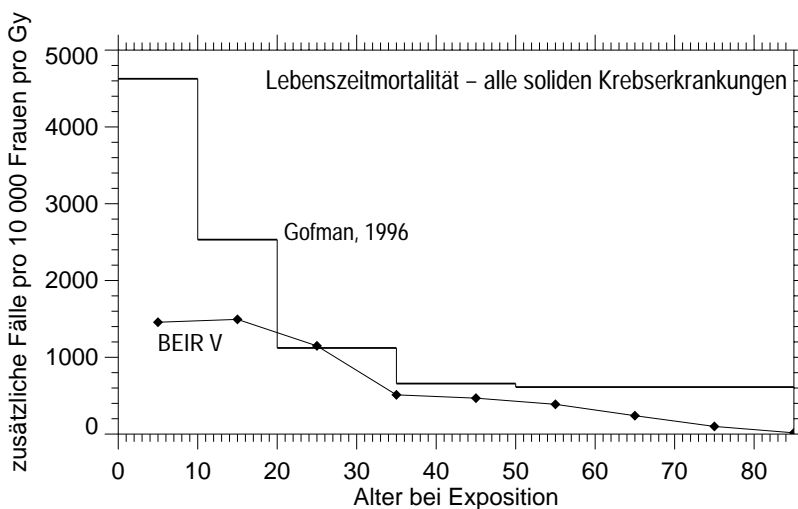


Abb.AX-11:

Absolutes Lebenszeitrisiko, an einer soliden Krebserkrankung zu sterben, in Abhängigkeit von Alter bei Exposition (Anzahl zusätzlicher Krebstodesfälle außer Leukämien pro 10 000 Frauen pro Gy) gemäß Gofman [Go96] und nach BEIR V [BE90].

Am auffälligsten sind die Abweichungen der Risikoschätzungen Gofmans von denen des BEIR V-Komitees für niedrige und für hohe Expositionsalter.

6.3 Höhere Wirksamkeit von Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung

Die meisten Strahlenbelastungen, die Gofman in seine *Master Table* aufnimmt, stammen aus medizinischen Anwendungen mit Röntgenstrahlen; für γ -Strahlung verwendet Gofman dage-

^g BEIR: *Biological Effects of Ionizing Radiations*. Das BEIR-Komitee, ein Komitee der *National Academy of Sciences*, erarbeitet in regelmäßigen Abständen im Auftrag der US-Regierung Berichte über die gesundheitlichen Folgen ionisierender Strahlung.

gen mit 0.5 gewichtete Dosen. Um nun die größere Wirksamkeit von Röntgenstrahlung im Vergleich zu γ -Strahlung zu berücksichtigen, multipliziert Gofman seine auf den Daten der Atombombenüberlebenden (vorwiegend γ -Strahlung) basierenden Risikokoeffizienten mit 2.

Die höhere Wirksamkeit von Röntgenstrahlung im Vergleich zu (Cobalt-60-) γ -Strahlung wurde in strahlenbiologischen experimentellen Untersuchungen mehrfach bestätigt. Wie bereits in Abschnitt 5.5.5 im Kapitel MAMMOGRAPHIE-SCREENING erörtert, weisen jedoch weder Tierversuche [UN93] noch andere epidemiologische Studien zum strahleninduzierten Brustkrebsrisiko darauf hin, dass Röntgenstrahlen wirksamer sind als γ -Strahlung. Die strahlenbiologischen Untersuchungen wiederum ergeben einerseits kein einheitliches Bild, andererseits beziehen sie sich zumeist auf Zellsysteme, die nur bedingt auf gewebliche Strahlenwirkungen übertragbar sind.

6.4 Transfer von Mortalität durch solide Tumoren auf Mortalität durch Brustkrebs

Nachdem Gofman Lebenszeit-Risikokoeffizienten für die Gruppe *aller* Krebserkrankungen (außer Leukämien) geschätzt hat, muss er nun noch den Transfer zu *Brustkrebs*-Mortalität begehen:

Hierzu verwendet Gofman einerseits das geschätzte Verhältnis aller soliden Tumoren (ohne Brustkrebs) zu Brustkrebs (4.2%), welches aus der Berechnung des Quotienten der soliden Tumoren (ohne Brustkrebs) zu den Brustkrebsfällen (für Japan) resultiert. Dabei stammen die entsprechenden Werte aus den Jahren 1964 und 1965, da dies etwa die Mitte des gesamten (von Gofman betrachteten) *Follow-up*-Zeitraumes der Atombombenüberlebenden (1950 bis 1982) darstellt. Weiter argumentiert Gofman, dass Brustkrebs in stärkerem Maße strahleninduzierbar sei als die Gesamtheit der anderen soliden Tumoren und zieht den Bericht von Thompson et al. [Th94] zu Rate. Dort ist die zusätzliche relative Rate^A pro Gy, Δrr_{1Gy} für alle soliden Tumoren mit 0.63 und der entsprechende Wert für Brustkrebs mit 1.59 angegeben, so dass Gofman den Quotienten 2.524 erhält. Gofman verwendet den Wert 2.524 als "Faktor für die Strahleninduzierbarkeit", woraus schließlich die Zahlen der zusätzlichen Lebenszeitfälle pro 10 000 (Frauen zu Studienbeginn) pro Gy für Brustkrebs*mortalität* resultieren.

Von Gofman unerwähnt bleibt dabei, dass sich der Wert $\Delta rr_{1Gy}=0.63$ auf beide Geschlechter bezieht und Δrr_{1Gy} für Frauen höher liegt, nämlich bei 0.86 und der "Faktor für die Strahleninduzierbarkeit" somit niedriger. Außerdem bleibt das mit Alter bei Exposition variierende Verhältnis der zusätzlichen relativen Raten zueinander unberücksichtigt. In jedem Fall resultierte ein geringerer als der von Gofman verwendete Quotient:

Tab.AX-8: "Faktoren für die Strahleninduzierbarkeit" für Brustkrebs für Frauen und in Abhängigkeit von Alter bei Exposition. Der von Gofman verwendete "Faktor für die Strahleninduzierbarkeit" beträgt dagegen 2.524. Werte für Δrr_{1Gy} aus [Th94].

Alter bei Exposition	0-9	10-19	20-39	≥ 40	alle Alter
Δrr_{1Gy} Brustkrebs	3.21	2.61	1.24	0.59	1.59
Δrr_{1Gy} alle soliden Tumoren, Frauen	2.66	1.53	0.70	0.59	0.86
Quotient	1.21	1.71	1.77	1	1.85

6.5 Abschätzung der Brustkrebsinzidenz aus der Brustkrebsmortalität

Bislang hat Gofman seine Riskokoeffizienten auf Mortalität bezogen, nun erfolgt der Wechsel auf Brustkrebsinzidenz:

Gofman verwendet das Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz, M/I , in der Kohorte der Atombombenüberlebenden, den Mabuchi et al. [Ma94] angeben, nämlich 0.27. Mit dem Kehrwert, 3.704, multipliziert er seine Risikoschätzungen.

Bei dem hier angenommenen M/I -Verhältnis handelt es sich um einen relativ aktuellen Wert (*Follow-up* der Atombombenüberlebenden bis zum Jahre 1987). Zu früheren Zeiten lagen Brustkrebsmortalität und -inzidenz näher beieinander, so dass der Konvertierungsfaktor einen geringeren Wert hätte.

6.6 Übertragung der japanischen Brustkrebsraten auf die amerikanische Bevölkerung

Schließlich überträgt Gofman die für eine japanische Bevölkerung (die Atombombenüberlebenden) ermittelten Riskokoeffizienten auf die amerikanische Bevölkerung. Dabei geht Gofman von der Annahme eines *relativen* Risikomodells aus, d.h. er setzt voraus, dass die durch Strahlung verursachten *relativen* Zunahmen der Normalraten für Japan und die USA in etwa gleich sind.

Hier wählt nun Gofman die Jahre 1964 und 1965, um für diesen Zeitraum die amerikanischen und die japanischen Normalraten für Brustkrebsmortalität zu vergleichen. In den USA waren zu dieser Zeit die Raten um den Faktor 5.67 höher als in Japan.

Gofman geht an dieser Stelle anscheinend entweder davon aus, dass die US-amerikanischen "Normalraten" zu diesem Zeitpunkt entweder noch nicht durch die vorausgehenden Expositionen erhöht waren oder davon, dass die japanischen Raten in gleicher Weise durch frühere Strahlenbelastungen beeinflusst sind.

Obgleich Gofman bei diesem Schritt seiner Risikoabschätzung bereits Brustkrebsinzidenzen betrachtet, verwendet er nun für den Vergleich der Raten wiederum Mortalitätsdaten (dabei macht er keinerlei Aussage, ob es sich hierbei um alterskorrigierte Werte handelt). Im Laufe der letzten Jahre haben sich die japanischen und die US-amerikanischen Raten – sowohl für Mortalität als auch für Inzidenz – einander angenähert. Beispielsweise verliefen die altersstandardisierten Brustkrebsmortalitätsraten für die amerikanische Bevölkerung in den 4 Jahrzehnten zwischen 1950 und 1990 nahezu konstant, die japanischen Mortalitätsraten dagegen nahmen um etwa 50% zu. Die Diskrepanz der japanischen zu den US-amerikanischen Inzidenzraten nahm im Laufe der Zeit sogar in noch stärkerem Maße ab. Es ist nicht unmittelbar einsehbar, warum Gofman 1964/1965 als Zeitpunkt für den Vergleich verwendet. Im Jahre 1990 läge sein Faktor für den Risikotransfer der beiden Populationen z.B. bei 3.9 (Mortalität) bzw. bei 3.0 (Inzidenz).

6.7 Reduktion des Lebenszeitriskos für die beiden unteren Alterskategorien

Gofman nimmt für jüngere Expositionsalter an, dass das Strahlenrisiko nicht konstant bis zum Lebensende bestehen bleibt, sondern mit zunehmender Zeit nach Bestrahlung abnimmt. Der Autor geht von einer Halbierung des Lebenszeitriskos für die jüngste Gruppe und von einer Reduzierung um 25% bei den bei Exposition 10- bis 19-jährigen Frauen aus.

6.8 Zusammenfassende Bewertung von Gofmans Risikoeffizienten

Gofmans Risikoeffizienten für Brustkrebs nach Bestrahlung lauten schließlich:

Tab.AX-9: Zusätzliche Lebenszeitraten für Brustkrebs nach Gofman in Abhängigkeit von Alter bei Bestrahlung für die US-amerikanische Bevölkerung.

Kategorie der Expositionsalter	zusätzliche Lebenszeitfälle pro 10 000 Frauen (USA) pro Gy
0-9	9 274
10-19	7 613
20-34	4 495
35-49	2 638
≥ 50	2 456

Betrachtet man die von Gofman vorgenommenen vier Korrekturen, die zu einer *Überschätzung* des strahlenbedingten Brustkrebsrisikos beitragen,

- 6.2 Wirksamkeit hoher Dosen → Wirksamkeit niedriger Dosen
- 6.4 Mortalität durch alle Krebserkrankungen → Mortalität durch Brustkrebs
- 6.5 Brustkrebsmortalität → Brustkrebsinzidenz
- 6.6 japanische Brustkrebsraten → amerikanische Brustkrebsraten

und ordnet man – eher unterbewertend –

- 6.2 den Faktor 2,
- 6.4 den Faktor 1.5 – 2.5 sowie
- 6.5 und 6.6 gemeinsam den Faktor 1.5 zu,

so resultiert hieraus eine etwa sechsfache Überschätzung der Risikoeffizienten durch Gofman.

Allerdings ist Gofmans gesamtes Prozedere zur Herleitung seiner Risikoeffizienten im höchsten Maße unkonventionell, da jede zusätzliche Extrapolation weitere Ungenauigkeit erzeugt. Der gerade durchgeführte Versuch, einen Faktor für die Überschätzung zu quantifizieren – aufbauend auf den einzelnen Schritten der Koeffizientenherleitung – mutet allerdings beinahe genauso merkwürdig an, wie Gofmans Vorgehensweise selbst.

Um eine konkretere Vorstellung von der Größenordnung der Gofman'schen Risikoeffizienten für strahleninduzierten Brustkrebs zu erlangen, erscheint es dagegen sinnvoller, diese wiederum mit den aktuellen Risikoeffizienten des BEIR V-Komitees zu vergleichen. Da sich die BEIR V-Risikoschätzungen jedoch auf Mortalität beziehen, erfolgt im Anschluss zudem ein Vergleich mit Risikoeffizienten, die aus einer Analyse der aktuellsten japanischen *Inzidenzdaten* für Brustkrebs stammen (*Poisson Regression*^{→A} mithilfe der Software *AMFIT* [Pr93]).

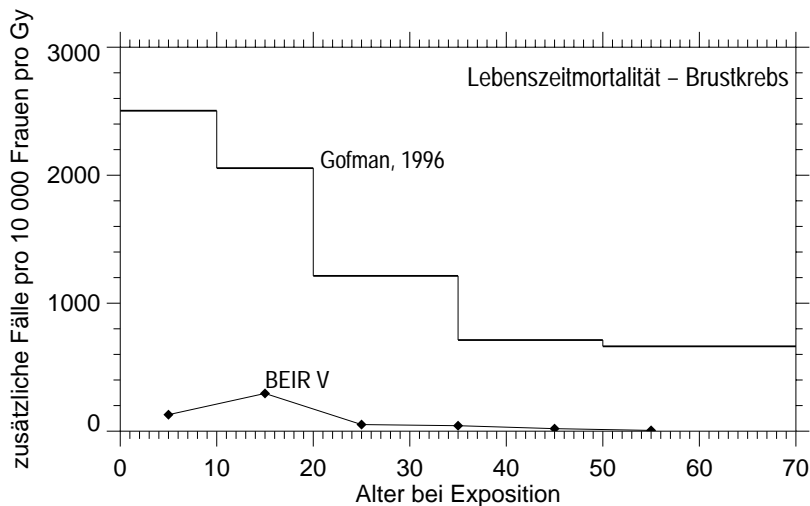


Abb.AX-12:

Zusätzliches absolutes Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu sterben, in Abhängigkeit von Alter bei Exposition (Anzahl zusätzlicher Todesfälle pro 10 000 Frauen pro Gy) gemäß Gofman [Go96] und nach BEIR V [BE90].

In Abb.AX-12 wurden, um den Vergleich zu ermöglichen, Gofmans absolute Lebenszeit-Risikokoeffizienten für Brustkrebsinzidenz (siehe obige Tabelle) mittels Division durch 3.704 (das von Gofman angenommene Verhältnis von Brustkrebsmortalität zu -inzidenz, siehe Abschnitt 6.5) in Koeffizienten für Brustkrebsmortalität umgewandelt. Die Abweichungen zu den BEIR V-Risikoschätzungen sind eklatant und sehr viel deutlicher als im Vergleich der Risikokoeffizienten für *alle* soliden Krebserkrankungen (Abb.AX-11). Im Durchschnitt liegen Gofmans Risikoschätzungen um den Faktor 35 höher als die des BEIR V-Komitees. In die Analyse des BEIR V-Komitees gingen neben den Daten der Atombombenüberlebenden auch noch die Daten einer westlichen Studienkohorte, nämlich die der kanadischen Tbc-Patientinnen, ein (siehe KOMBINIERTEN STUDIENKOHORTEN). Dies ist in Hinblick auf die großen Unterschiede von Brustkrebs-Normalraten verschiedener Bevölkerungen zwar ein wesentlicher Aspekt, kann aber die großen Diskrepanzen alleine nicht erklären.

Da die Risikoanalysen des BEIR V-Komitees zudem bereits aus dem Jahre 1990 stammen und zwischenzeitlich aktuellere Brustkrebsdaten der Atombombenüberlebenden zur Verfügung stehen, erfolgt abschließend ein Vergleich zwischen Gofmans Werten und den *relativen* Risikokoeffizienten zu Brustkrebsinzidenz der Atombombenüberlebenden mit Beobachtungszeiten bis 1987 (siehe auch [Th94] und Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE). Zunächst ist eine Konvertierung von Gofmans absoluten in relative Risikoschätzungen notwendig.

Gofmans These, 63% der Brustkrebsfälle in den USA seien strahleninduziert, impliziert einen 37-prozentigen Anteil "spontaner" Brustkrebsfälle (von Gofmans finaler "Aufrundung" auf 75% sei an dieser Stelle einmal abgesehen). Schätzungen des *National Cancer Institutes* zufolge [Fe93], beträgt das Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, 13%. Somit erkranken laut Gofman $1300 \cdot 0.37 = 480$ von 10 000 Frauen im Laufe ihres Lebens an *nicht-strahleninduzierten* Brustkrebs. Mithilfe dieses indirekt von Gofman postulierten "spontanen Lebenszeitrisikos" lassen sich aus Gofmans *absoluten* Risikokoeffizienten *relative* Risikokoeffizienten abschätzen. Das Ergebnis ist in Abb.AX-13 wiedergegeben.

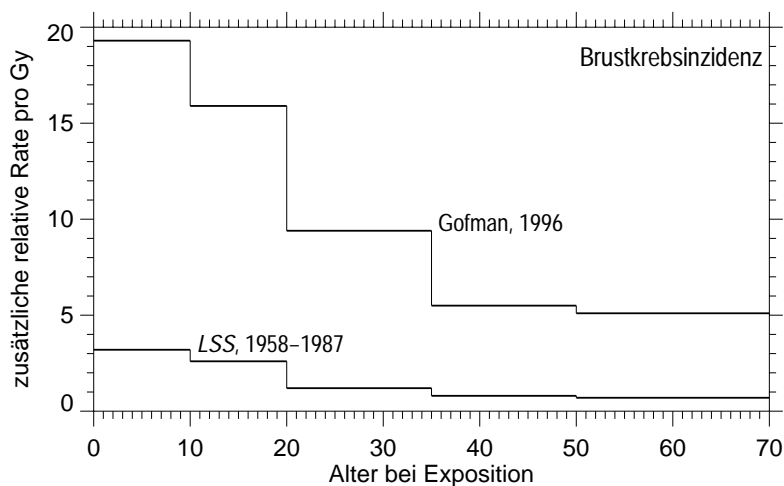


Abb.AX-13:

Zusätzliche relative Raten für Brustkrebs pro Gy in Abhängigkeit von Alter bei Exposition gemäß Gofman (Lebenszeitrisiko) [Go96] und für die *Life Span Study (LSS)*-Kohorte der Atombombenüberlebenden mit *Follow-up*-Zeiten bis 1987.

Die in Abb.AX-13 dargestellten relativen Risikoschätzungen weichen sechs- bis achtfach voneinander ab. Selbst wenn die Werte für das relative Risiko pro Gy, die aus der Analyse der LSS-Daten resultieren, verdoppelt werden, um einer höheren Wirksamkeit von Röntgenstrahlung gegenüber γ -Strahlung Rechnung zu tragen, resultieren Abweichungen um das drei- bis vierfache. Wenn man bei dieser Rechnung von Gofmans oben erwähnten aufgerundeten 75% ausginge, lägen die Diskrepanzen sogar nochmals um etwa die Hälfte höher. Die Schätzungen der zusätzlichen relativen Brustkrebsraten für die Kohorte der Atombombenüberlebenden der ersten drei Expositionsalterkategorien (<35 Jahre) beziehen sich nicht auf Lebenszeit, da das aktuelle Alter der Atombombenüberlebenden zu Ende des *Follow-up*, also 42 Jahre nach Exposition, 42 bis 76 Jahre beträgt. Jedoch deutet sich gerade für diese Altersgruppen eher eine Abnahme der relativen Raten mit Zeit seit Bestrahlung an, eine Reduktion, die sogar Gofman für die Gruppe der bei Exposition unter 20-Jährigen berücksichtigt (Abschnitt 6.7). Die Annahme geringerer relativer Lebenszeitrisiken für die unteren Alterskategorien hätte schließlich noch größere Abweichungen zu den von Gofman postulierten Werten zufolge.

Lediglich angerissen wurde bislang in diesem Kapitel das Problem der Übertragbarkeit von Risikoschätzungen, die für eine Population – in diesem Fall eine japanische – ermittelt wurden, auf eine andere (hier: westliche) Bevölkerung. Wie auch im Kapitel MAMMOGRAPHIE-SCREENING näher erläutert, kann der Transfer der *relativen* Raten (multiplikativer Ansatz) von einer Bevölkerung mit niedrigen Normalraten auf eine Bevölkerung mit sehr viel höheren Normalraten zu einer Überschätzung des Risikos führen. Leider wird die Frage nach dem richtigen Ansatz einer Risikoübertragung kontrovers diskutiert und ist bislang ungeklärt (siehe auch Kapitel ATOMBOMBENÜBERLEBENDE und KOMBINIERTES STUDIENKOHORTEN). Um eine Unterschätzung des Strahlenrisikos zu vermeiden, kann daher der multiplikative Ansatz (wie bei Gofman geschehen) gewählt werden. Bei einem additiven Ansatz würde man dagegen obige relative Risikoschätzungen für die Atombombenüberlebenden durch einen Faktor von 4 bis 6 dividieren.

7. Abschließende Bewertung

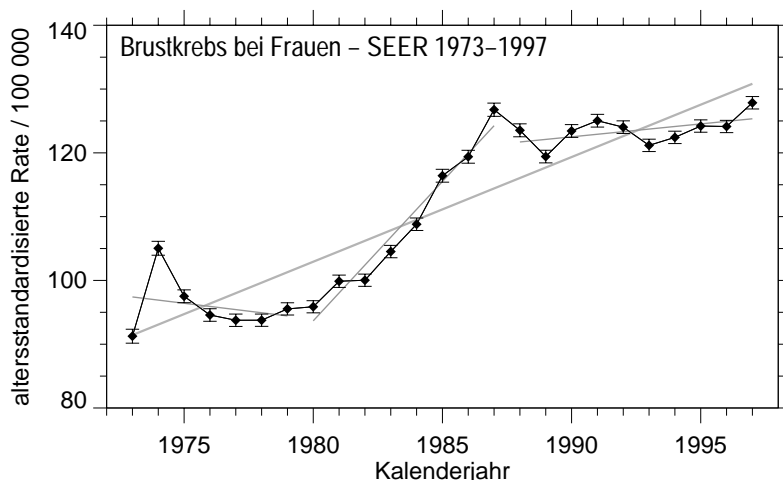
Zusammengefasst basiert Gofmans These einer Verursachung von 75% aller Brustkrebsfälle in den USA durch ionisierende Strahlung also auf

- ♦ der falschen Ausgangsthese, dass sich die Brustkrebsinzidenz in den USA in den Jahren 1965 bis 1995 verdoppelt habe,

- ♦ einer mit großen Unsicherheiten behafteten Quantifizierung der Strahlenbelastungen der US-Bevölkerung im Zeitraum 1920 bis 1960 und schließlich
- ♦ Risikokoeffizienten, die höchstwahrscheinlich mindestens um den Faktor 3 zu hoch angesetzt sind.

Der Anstieg der Brustkrebsinzidenz in den letzten Jahrzehnten ist Thema zahlreicher Untersuchungen (beispielsweise [Ma95b], [So94], [Ch96]). Genauere Analysen zeigen, dass die Zunahme der altersstandardisierten Raten vor allem von einem Anstieg der Raten in der Gruppe der bei Brustkrebsdiagnose über 50-Jährigen herrührt. Dagegen ist bei den zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose unter 50-Jährigen der Trend in den Jahren 1973 bis 1997 nahezu konstant [Ri00]. Wenn Strahlenbelastungen aus dem konventionellen medizinischen Bereich tatsächlich solch dramatische Effekte zur Folge hätten wie von Gofman behauptet, so müsste dies bei Frauen jeglichen Diagnosealters feststellbar sein. Da der Anstieg der Raten insbesondere bei Frauen, die bei Diagnosestellung älter als 50 waren, evident ist und der Effekt erst seit Beginn der 80er Jahre besonders ausgeprägt auftritt und mit Ende der 80er Jahre wieder nachlässt (vergleiche auch Abb.AX-14), liegt die Vermutung nahe, dass hierbei vor allem die Zunahme von Mammographie-Reihenuntersuchungen zur Brustkrebs-Früherkennung eine wesentliche Rolle spielt [So94]. Für eine solche Erklärung sprechen außerdem auch die kalenderjahrspezifischen Trends der Raten für lokalisierte und *In-Situ* Mammakarzinome, da auch hier – ebenfalls vor allem in den 80er Jahren – eine ausgeprägte Zunahme zu beobachten ist [Ch96].

Abb.AX-14:



(Auf die SEER-Population von 1985) alterstandardisierte Raten pro 100 000 für invasiven Brustkrebs (Daten des US-amerikanischen SEER-Programmes, siehe auch Fußnote 2, [Ri00]) und zugehörige Regressionsgerade für den Gesamtzeitraum 1973 bis 1997 (Zunahme um 1.7% pro Jahr). Zudem sind die Regressionsgeraden für 1973 bis 1979 (Abnahme um 0.4% pro Jahr), für 1980 bis 1987 (Zunahme um 4.1% pro Jahr) und für 1988 bis 1997 (Zunahme um 0.3% pro Jahr) gegeben.

Neben ionisierender Strahlung existieren zahlreiche andere bekannte Risikofaktoren für Brustkrebs, die – je nach Geburtskohorte – nicht unerheblich variieren [Ki96]. Madigan et al. [Ma95b] schätzen beispielsweise jenen Anteil der Brustkrebsfälle, die auf ein höheres Alter der Mutter bei Geburt des ersten Kindes oder auf Kinderlosigkeit zurückzuführen sind, auf etwa 30%.

Die Kernthesen von Gofmans Buch halten einer genaueren Überprüfung also nicht Stand. Sowohl seine Ausgangsdaten als auch seine Berechnungsmethoden sind fehlerbehaftet und mitunter sogar grob tendenziös. Seine historischen Recherchen über frühere Behandlungsmethoden und über die daraus resultierenden Strahlenbelastungen sind dagegen durchaus von Be-

deutung. Mit ihnen liefert er einen wichtigen Beitrag zur Sensibilisierung gegenüber einem allzu sorglosen Umgang mit Strahlung im medizinischen Bereich. Allerdings stellt die lückenhafte Datendecke jener Jahrzehnte keine tatsächlich gesicherte Grundlage für Gofmans weitergehenden Behauptungen dar.

Literatur:

- BE90: 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)
- Bu91: Bureau International des Poids et Mesures: Le Système International d'Unités (SI). 6^e Édition. (ISBN 92-822-2112-1) Sèvres (1991)
- Ch00: Chomentowski M, Kellerer AM, Pierce DA. Radiation dose dependences in the atomic bomb survivor cancer mortality data: a model-free visualization. *Radiat Res* 153: 289-294 (2000)
- Ch96: Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, Ries LA, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK. Recent trends in US breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 88: 1571-1579 (1996)
- Dr96: Drath P. Leitfaden für den Gebrauch des Internationalen Einheitensystems. Hrsg: Physikalisch-Technische Bundesanstalt, PTB (1996)
- Ev86: Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 315: 810-815 (1986)
- Fe93: Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 892-897 (1993)
- Go90: Gofman JW. Radiation-induced cancer from low-dose exposure: an independent analysis (ISBN 0-932682-89-8). CNR (Committee for Nuclear Responsibility) Book Division, 1st ed, San Francisco, USA (1990)
- Go96: Gofman JW. Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this disease (ISBN 0-932682-96-0). CNR (Committee for Nuclear Responsibility) Book Division, 2nd ed, San Francisco, USA (1996)
- Ha92: Hart D, Le Heron JC. The distribution of medical X-ray doses amongst individuals in the British population. *Br J Radiol* 65: 996-1002 (1992)
- Hi89: Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321: 1281-1284 (1989)
- IC91: 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
- Ki96: King SE, Schottenfeld D. The "epidemic" of breast cancer in the U.S. – determining the factors. *Oncology (Huntingt)* 10: 453-462 (1996)
- Kö97: Köhnlein W. Brustkrebs – eine vermeidbare Erkrankung. Kurze Zusammenfassung der Studie von John W. Gofman. *Proceedings 2. Internationaler Kongreß der Gesellschaft für Strahlenschutz e. V. Berlin 1995 und Bericht Nr. 15-18 des Otto Hug Strahleninstituts – MHM 1997*. Hrsg: Schmitz-Feuerhake I, Lengfelder E (1997)
- Ma94: Mabuchi K, Soda M, Ron E, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Preston DL, Thompson DE. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part I: Use of the tumor registries in Hiroshima and Nagasaki for incidence studies. *Radiat Res* 137: S1-S16 (1994)
- Ma95b: Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN: Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 15:1681-1685 (1995)
- Pi00: Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 154: 178-186 (2000)

- Pi96: 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)
- Pr93: Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. *EPICURE. Generalized Regression Models for Epidemiological Data* (Software from Hirosoft International Corporation, Seattle, Washington), 1993
- Ri00: Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). SEER cancer statistics review 1973-1997. National Cancer Institute, Bethesda, MD (2000)
- So94: Sondik EJ. Breast cancer trends. Incidence, mortality, and survival. *Cancer Suppl* 74: 995-999 (1995)
- Th94: Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo 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)
- UN93: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation, UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes (ISBN 92-1-142200-0). United Nations, New York (1993)
- Ve91: Vetter RJ, Gray JE, Kofler JM. Patient radiation doses at a large tertiary medical care center. In *Statistic of Human Exposure to Ionising Radiation*, Proceedings of a meeting held in Oxford, April 1990. Special Issue of *Radiat Prot Dosim* 36: 2-4 (1991)

KLEINES GLOSSAR STRAHLENBIOLOGISCHER GRÖßEN UND BEGRIFFE

Nachfolgende Definitionen orientieren sich weitgehend an [He97], [Ps02] und [IC91] (↑ = siehe).

Aktivität: pro Zeiteinheit stattfindende mittlere Anzahl spontaner Zerfälle als Maß der Menge eines Radionuklids. Die Einheit ist "pro Sekunde" (s^{-1}) und hat den Namen Becquerel (Abkürzung Bq). Beispielsweise beträgt die Aktivität von Kalium-40 (natürliche Aktivität) im menschlichen Körper 4 500 Bq, d.h. pro Sekunde zerfallen durchschnittlich 4 500 Atomkerne des Kalium-40.

Alphastrahlung (α -Strahlung): direkt ionisierende Strahlung↑ bestehend aus α -Teilchen ("Korpuskel" bestehend aus 2 Protonen und 2 Neutronen = 1 Heliumkern), die beim α -Zerfall von Radionukliden hoher Ordnungszahl emittiert werden; α -Strahlung besitzt eine Gewebe-Eindringtiefe von nur einigen μm und eine hohe Ionisationsdichte↑ (= dicht ionisierende Strahlung)

Äquivalentdosis: Produkt aus Energiedosis und einem Bewertungsfaktor, der der biologischen Wirksamkeit einer Strahlenart Rechnung trägt. Gegenwärtig hat der Bewertungsfaktor für Röntgen-↑, Gamma-↑ und Betastrahlung↑ den Wert 1 und für Alphastrahlung↑ und Neutronen↑ den Wert 20. Er orientiert sich an experimentellen Daten zur relativen biologischen Wirksamkeit↑ und stellt aus Praktikabilitätsgründen eine Vereinfachung für den Strahlenschutz dar. Die Einheit ist "Joule pro kg" und wird Sievert genannt (Abkürzung Sv).

Becquerel: Einheit der ↑Aktivität

Betastrahlung (β -Strahlung): direkt ionisierende Strahlung↑ bestehend aus Elektronen, die beim β -Zerfall von Radionukliden emittiert werden; β -Strahlung besitzt eine Gewebe-Eindringtiefe von bis zu einigen mm und eine geringe Ionisationsdichte↑ (= locker ionisierende Strahlung)

Dosisleistung: Quotient aus akkumulierter Dosis und zugehörigem Zeitintervall

Energiedosis: Quotient aus Energie einer ionisierenden Strahlung, die in einem Volumenelement absorbiert wird, und der Masse dieses Volumenelements. Die Einheit lautet entsprechend "Joule pro kg" und wird Gray genannt (Abkürzung Gy).

Fraktionierung: Verabreichung einer Dosis in mehreren, zeitlich getrennten, Einzeldosen

Gammastrahlung (γ -Strahlung): indirekt ionisierende Photonenstrahlung↑; entsteht bei Elementarteilchenprozessen oder bei Kernumwandlungsprozessen im Rahmen eines radioaktiven Zerfalls; γ -Strahlung besitzt eine hohe Durchdringungsfähigkeit und eine geringe Ionisationsdichte↑ (= locker ionisierende Strahlung)

Gray: Joule pro kg. Einheit der ↑Energiedosis, Einheit der ↑Kerma

Halbwertszeit: Die (physikalische) Halbwertszeit gibt an, innerhalb welchen Zeitintervalls die Hälfte der zu Beginn dieses Zeitintervalls vorhandenen Atomkerne eines Radionuklids zerfallen.

Ionisationsdichte: Räumlicher Abstand der Ionisierungsvorgänge. Bei *dicht* ionisierender Strahlung (Alphastrahlung↑, Neutronen↑) liegen diese wesentlich enger als bei *locker* ionisierender Strahlung (Gammastrahlung↑, Röntgenstrahlung↑, Betastrahlung↑). Mit der unterschiedlichen Ionisationsdichte geht eine unterschiedliche biologische Wirksamkeit einher.

ionisierende Strahlung: energiereiche Teilchen- oder elektromagnetische Wellenstrahlung; beim Durchgang ionisierender Strahlung durch Materie findet eine Ionisierung der Moleküle statt, d.h. die Elektronenzahl in der Hülle eines Moleküls wird verändert; durch die Ionisierung wird Energie auf das absorbierende Material übertragen

direkt ionisierende Strahlung: besteht aus geladenen Teilchen (z.B. α -, β -Teilchen \uparrow), die beim Durchgang durch Materie durch Anregungs- und Ionisierungsprozesse Energie abgeben

indirekt ionisierende Strahlung: besteht aus ungeladenen Teilchen (Neutronen \uparrow) oder Photonen (γ -Strahlung \uparrow , Röntgenstrahlung \uparrow); durch Wechselwirkung mit den Atomen des absorbierenden Materials werden geladene Sekundärteilchen erzeugt, durch die der Hauptteil der Ionisierung stattfindet

Kerma: *Kinetic energy released in material*. Summe der kinetischen Energien geladener Teilchen, die von ungeladenen Teilchen in einem Volumenelement freigesetzt werden, geteilt durch die Masse des Volumenelements. Die Einheit ist Gray \uparrow .

Neutronen: ungeladene Elementarteilchen; Neutronen werden bei der Kernspaltung frei; die Wechselwirkung von Neutronen mit Materie besteht vor allem in der Erzeugung von Rückstoßprotonen, die dann ihrerseits wiederum Sekundärelektronen erzeugen; Neutronenstrahlung hat eine hohe Ionisationsdichte \uparrow (= dicht ionisierende Strahlung)

Organdosis: mittlere Energiedosis \uparrow oder mittlere Äquivalentdosis \uparrow in einem Organ.

Photonenstrahlung: Bezeichnung für elektromagnetische Strahlung (Licht, UV, Röntgenstrahlung \uparrow , γ -Strahlen \uparrow)

Protrahierung: kontinuierliche Verabreichung einer Dosis über eine längere Zeit hinweg (mit geringer Dosisleistung \uparrow)

relative biologische Wirksamkeit (RBW): biologische Wirksamkeit einer Strahlenart im Vergleich zu einer Referenzstrahlung (meist 200 kV-Röntgenstrahlung oder Cobalt-60- γ -Strahlung). Die RBW ist der Quotient der Energiedosis \uparrow der Referenzstrahlung und der Energiedosis \uparrow der zu untersuchenden Strahlung, um den gleichen biologischen Effekt zu erzeugen.

Röntgenstrahlung: durchdringende, indirekt ionisierende Photonenstrahlung \uparrow . Röntgenstrahlung wird teilweise absorbiert, durchdringt teilweise das Material (abhängig von Dichte und Kernladungszahl) und wird teilweise gestreut. Mit zunehmender Energie nimmt die Durchdringungsfähigkeit (Härte) zu; die Durchdringungsfähigkeit kann auch durch geeignete Filter erhöht werden. Nach ihrer Entstehung unterscheidet man "charakteristische Röntgenstrahlung" (entsteht, wenn ein fehlendes Elektron in einer inneren Schale der Elektronenhülle eines Atoms durch eines aus einer äußeren Schale ersetzt wird) und "Röntgenbremsstrahlung" (entsteht bei der Abbremsung energiereicher Elektronen, wenn im elektrischen Feld eines Atomkerns abgelenkt werden). Bremsstrahlung besteht aus einem kontinuierlichen Spektrum aller Energien bis zur *gesamten* kinetischen Energie eines Elektrons. Daher ist die *maximale* Energie der entstehenden Röntgenstrahlung (in keV: Kiloelektronenvolt) zahlenmäßig gleich der angelegten Röntgenröhrenspannung (in kV: Kilovolt). Die mittlere Energie liegt (je nach Filterung) bei etwa $1/2$ bis $2/3$ der angelegten Spannung. Bei Mammographien wird eine Spannung von etwa 30 kV angelegt (relativ weiche Röntgenstrahlung), bei dichteren Körperregionen eine höhere Spannung (bis etwa 150 kV); in der Röntgentherapie wird (ultra-)harte Röntgenstrahlung verwendet. Die häufig in der Arbeit verwendete Bezeichnung "kVp" (kV *peak*; maximale Röhrenspannung in kV) entspricht nicht der heutigen Terminologie, die "historischen Angaben" wurden jedoch aus der Literatur übernommen.

Sievert: Joule pro kg. Einheit der \uparrow Äquivalentdosis

HERZLICHEN DANK

allen, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren, mir dabei zur Seite standen und mich unterstützt haben:

Herrn Professor Kellerer für die zahlreichen Gespräche und Diskussionen, bei denen ich in all' den Jahren sehr viel gelernt habe und die mir besondere Einblicke in die Strahlenbiologie gegeben haben. Danke für Ihre vielfältige Unterstützung, Ihr Wohlwollen und Ihre Offenheit.

Michael Kreisheimer für viele hilfreiche Diskussionen über Risikomodellierung und Epidemiologie und für seinen freundschaftlichen Beistand.

Susanne Becker, Jürgen Griebel und Robert Zimmermann für ihre Hilfe bei medizinischen Fragestellungen und Problemen, insbesondere für ihre Bereitschaft und Mühe, Teile der Arbeit kritisch zu lesen und für ihre stete Ermunterung, die Arbeit fertig zu stellen.

Liebe Susanne, herzlichen Dank für Deine Geduld, mir immer wieder als medizinische Fachfrau zur Seite zu stehen und für Deine Freundschaft. Lieber Robert, vielen Dank für Dein Durchhaltevermögen, die Arbeit "von vorne bis hinten" zu lesen und für die wertvollen Tipps bezüglich der Strukturierung.

Meinem Vater vielen Dank dafür, dass er die gesamte Arbeit hinsichtlich Orthographie und Verständlichkeit Korrektur gelesen hat – eine heldenhafte Tat für einen "fachlichen Laien". Meinen Eltern gebührt Dank für ihre stete Ermutigung.

Alexander war mir eine große Hilfe. Er wurde nicht müde, mir Mut zu machen, schenkte mir bei vielen Problemen seine Zeit und seinen Verstand und hat mir so manchen Schubs in die richtige Richtung gegeben. Lieber Alexander, ohne Dich läge die Arbeit wahrscheinlich immer noch in ihrer "so und so vielen Version, aber immer noch nicht fertig" in der Schublade. Danke Dir und unserer Tochter Emma für die vielfältige "familiäre Unterstützung", ohne die es nicht gegangen wäre.

Allen Kollegen und Freunden vom strahlenbiologischen Institut herzlichen Dank für Hilfe, Solidarität und gutes Arbeitsklima.

CURRICULUM VITAE

Elke Anna Nekolla

geboren am 6.12.1965 in Regen

Familienstand: ledig, eine Tochter (geboren am 18.02.2001)

SCHULBILDUNG:

- 1972-1976: Grundschulen Bogen, Sonthofen, Cham
1976-1985: Joseph-von-Fraunhofer-Gymnasium Cham, Christianguymnasium
Hermannsburg, Karl-Ernst-Gymnasium Amorbach

STUDIUM:

- 1985-1991: Studium der Mathematik mit Nebenfach Informatik an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Schwerpunkte: Numerische Mathematik, Funktionalanalysis
1989: Diplomprüfung im Nebenfach Informatik
11/90-05/91: Diplomarbeit "Stabilitätsaussagen für Integrodifferentialgleichungen vom
Barbaschin-Typ"
Oktober 1991: Abschluss der Diplomprüfungen (Funktionalanalysis, Algebra,
Optimierung)

BERUFLICHE TÄTIGKEIT:

- Seit April 1992: Wissenschaftliche Angestellte am Strahlenbiologischen Institut der
Ludwig-Maximilians-Universität München (Leitung: Prof. A.M. Kellerer)

ARBEITSBEREICHE: Quantifizierung und Bewertung des Risikos strahlen-
induzierter Spätschäden auf der Basis unterschiedlicher epidemiologischer
Studien mithilfe numerischer und statistischer Methoden; Visualisierung strah-
lenepidemiologischer Daten und deskriptive Analysen mithilfe komplexer
Graphiken; Risikoanalyse mittels Regressions- und *Maximum-Likelihood*-
Verfahren; Kontrolle und Validierung umfangreicher Datensätze strahlen-
epidemiologischer Studienkohorten

- Juli 1999: Berufung in den Ausschuss "Strahlenrisiko" der Strahlenschutzkommis-
sion, SSK, durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und
Reaktorsicherheit

München, Mai 2003