

Band 4

Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014

Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO

Band 4

KREBSFRÜHERKENNUNG IN DEUTSCHLAND 2014

Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO
Band 4

KREBSFRÜHERKENNUNG IN DEUTSCHLAND 2014

Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven

Stand: Mai 2014
ISBN 978-3-9816354-1-6

Herausgeber:
Prof. Dr. med. Mathias Freund
Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

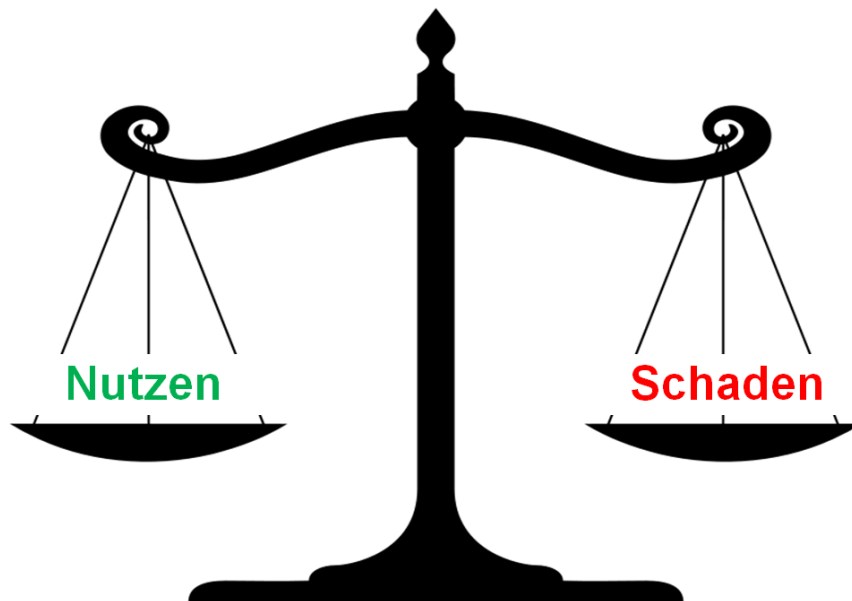
Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin
www.dgho.de
info@dgho.de

Autor:
Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Titelgestaltung: unicom Werbeagentur GmbH, Berlin
Satz: Stephanie Eckstein – Layout+Satz+Design, Berlin
Druck: Schätzl Druck & Medien GmbH & Co. KG, Donauwörth



Wirtschaftliche Interessen		Organisation	Vermittlung von Information	Ideologie
Erfahrungen	Persönliche Einstellung		Individuelle Risikofaktoren	Alter
Optimale Methoden		Evidenz-basierte Medizin		Qualitätssicherung

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	Seite
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	4
Einleitung	5
Kolorektales Karzinom (Dickdarmkrebs)	9
Lungenkarzinom (Lungenkrebs, Bronchialkarzinom)	27
Mammakarzinom (Brustkrebs)	41
Melanom (Schwarzer Hautkrebs)	57
Multiples Myelom (Plasmozytom)	69
Prostatakarzinom (Prostatakrebs)	79
Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs)	93

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Früherkennung ist eines der Konzepte für den Umgang mit Krebs. Ziel von Früherkennungsmaßnahmen (Screening asymptomatischer Personen) ist die Reduktion von Morbidität und Mortalität durch die Diagnose maligner Erkrankungen in einem frühen Stadium. Risiken liegen in den Belastungen durch die Untersuchung selbst, Überdiagnostik durch die Abklärung unklarer Befunde und Übertherapie durch die Behandlung von Tumoren, die im Laufe des Lebens der Betroffenen nicht klinisch symptomatisch geworden wären und nicht zum Tod geführt hätten.

Es gibt derzeit nur wenige, von den Krankenkassen finanzierte Programme zur Krebsfrüherkennung in Deutschland. Sie sind heterogen, das Verhältnis von Nutzen und Risiken ist sehr unterschiedlich. Darüber hinaus werden weitere, von den Versicherten selbst zu bezahlende Leistungen angeboten. Andere Untersuchungen werden als „Abklärung suspekter klinischer Befunde“ über die Krankenkassen abgerechnet. Der Umfang des „grauen“ Screenings ist unklar.

Krebsfrüherkennung findet in einem wissenschaftlich dynamischen Umfeld statt. In dieser Schrift werden die vorhandenen Programme, die zu Grunde liegenden Studien und mögliche zukünftige Optionen dargestellt. Unsere Schlussfolgerungen und Forderungen sind:

- Auf der gesundheitspolitischen Ebene ist für die von den Krankenkassen finanzierten Programme eine Nutzenbewertung erforderlich. Endpunkte sind identisch mit denen anderer Nutzenbewertungen in der Onkologie: krebsspezifische Mortalität, Morbidität, Lebensqualität/Patient-Reported Outcome und Kosten.
- Die Früherkennungsprogramme benötigen ein transparentes System der Qualitätssicherung auf allen relevanten Ebenen einschließlich der Organisation, der Ergebnisse, der Algorithmen zum Umgang mit Befunden, der Dokumentation und der Erfolgskontrolle.
- Ein derartiges System der Qualitätssicherung mit Leitlinien-basierten Algorithmen zum weiteren Vorgehen ist auch für außerhalb der Früherkennungsprogramme durchgeführte Maßnahmen erforderlich („graues Screening“).
- Für viele maligne Tumore sind Risikofaktoren identifiziert. Die Fokussierung der Früherkennung auf Risikogruppen kann das Risiko-Nutzen-Verhältnis verbessern. Auch die Früherkennungsmaßnahmen für Hochrisikopersonen müssen in klinischen Studien überprüft werden.
- Der rasche Fortschritt in der Onkologie erfordert ein flexibles System zur Evaluation neuer Methoden als Basis einer potenziellen Integration in neue oder bereits bestehende Früherkennungsprogramme.
- Für die persönliche Entscheidung über die Teilnahme an einer Früherkennung müssen aktuelle, verständliche, unabhängige und individuell angepasste Informationen zur Verfügung stehen.
- Die Diskussion über die Krebsfrüherkennung muss entemotionalisiert, entideologisiert und zurück auf die Ebene der Evidenzbasierten Medizin geführt werden.

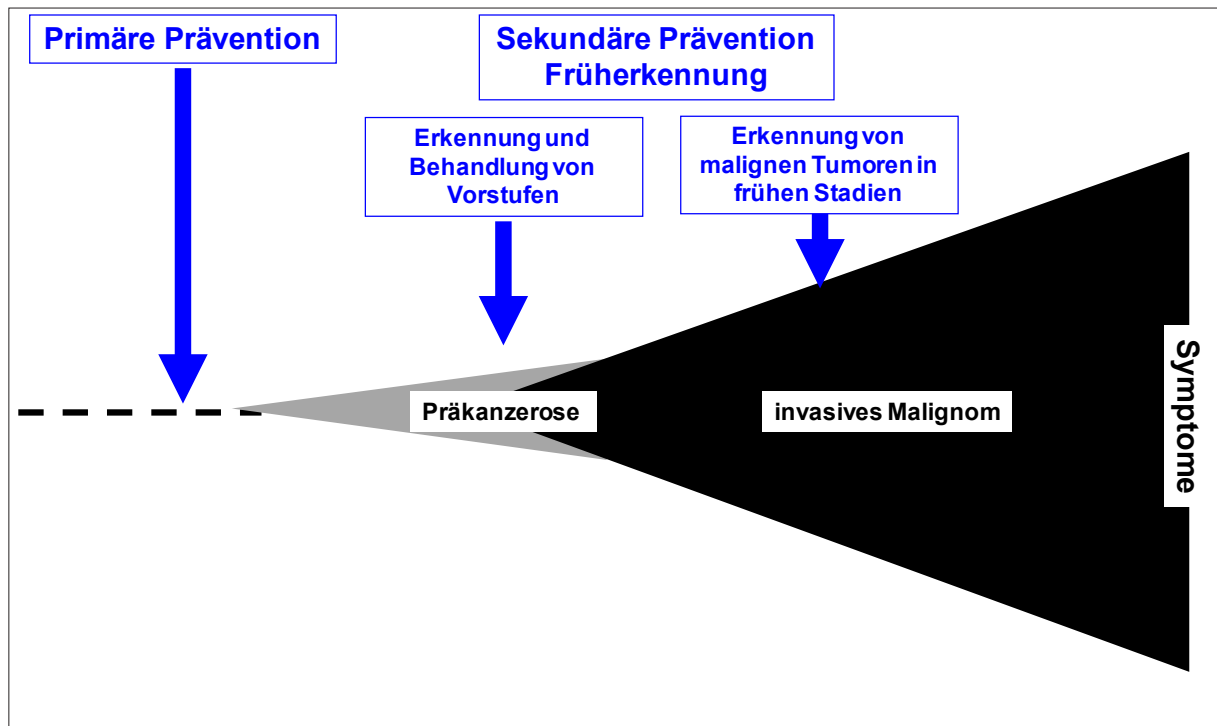
EINLEITUNG

1. Hintergrund

Die Zahl der Krebspatienten in Deutschland steigt, vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung [1]. Erfreulicherweise sinkt die Mortalität. Die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten 10 Jahren um 17 % bei den Männern und um 8 % bei den Frauen zurückgegangen. Die Prognose der einzelnen Tumorentitäten ist sehr unterschiedlich. Relative, krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensraten reichen von 8 % beim Bauchspeicheldrüsenkrebs oder 9 % beim Mesotheliom bis zu 87 % bei Frauen mit Brustkrebs oder 93 % beim Prostatakrebs [1].

Ein Element in den Konzepten zur Senkung der Morbidität und Mortalität von Krebserkrankungen ist die Früherkennung, auch als sekundäre Prävention bezeichnet. Ziel ist die Diagnose maligner Erkrankungen in einem frühen Stadium bei asymptomatischen Personen. Graphisch ist das Konzept in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Konzept der Krebsfrüherkennung



Hinter dem Konzept der Früherkennung steht die Beobachtung, dass bei vielen malignen Tumoren die Behandlung in einem frühen Stadium zu höheren Heilungsraten führt.

Fast alle malignen Erkrankungen können heute in frühen Stadien erkannt werden. Tabelle 1 fasst die Möglichkeiten, das Vorliegen von randomisierten klinischen Studien und den Status der Früherkennungsprogramme in Deutschland für Malignome mit einer Neuerkrankungsrate von ≥ 4.000 Patienten/Jahr zusammen.

Tabelle 1: Verfügbarkeit von Methoden der Früherkennung und der primären Prävention

Maligne Erkrankung	Neuerkrankungen ¹	Früherkennungsprogramm	RCT ²	Methoden zur Früherkennung verfügbar	Primäre Prävention möglich
Basalzellkarzinom der Haut	151.600	X		X	X
Endometriumkarzinom	11.900			X	
Gallenblasen,-wegskarzinom	5.100			X ³	
Harnblasenkarzinom	16.400			X	X
Hepatozelluläres Karzinom	8.900		X	X	X
Hirntumore	7.000			X	
Keimzelltumor (Hodentumor)	4.000			X	
Kolorektales Karzinom	63.900	X	X	X	X
Mundhöhlen-Rachenkarzinom	13.800		X	X	X
Lungenkarzinom	55.600		X	X	X
Magenkarzinom	15.300		X	X	X
Mammakarzinom	75.800	X	X	X	X
Melanom	19.700	X		X	X
Multiples Myelom	6.600			X	
Nierenkarzinom	15.500			X	X
Non-Hodgkin Lymphom	17.300			X	X ⁴
Ösophaguskarzinom	6.900		X	X	X
Ovarialkarzinom	7.500		X	X	
Pankreaskarzinom	17.400			X ³	X
Plattenepithelkarzinom der Haut	36.700*	X		X	X
Prostatakarzinom	70.100	X	X	X	
Schilddrüsenkarzinom	7.200			X	
Vulvakarzinom	4.000			X	X
Zervixkarzinom	4.600	X	X	X	X

¹geschätzte Zahl für 2014; ²RCT – randomisierte klinische Studie; ³Bildgebung für Hochrisikogruppen; ⁴Infekt-assoziierte Lymphome, z. B. Marginalzonenlymphom des Magens;

Die in Deutschland etablierten Früherkennungsprogramme sind heterogen im Umfang der angebotenen Leistungen, in der Organisation und in der Qualitätssicherung.

2. Nutzen

Erstes Ziel der Früherkennung ist die Senkung der krebspezifischen Mortalität. Dieser Endpunkt war auch Grundlage für die Einführung der in Deutschland zurzeit existierenden Programme. Aus Metaanalysen qualitativ hochwertiger, prospektiv randomisierter klinischer Studien kann geschlossen werden, dass die krebspezifische Mortalität beim Mammakarzinom durch die Mammographie (siehe Kapitel 5), beim kolorektalen Karzinom durch den Test auf okkultes Blut und die Sigmoidoskopie (siehe Kapitel 3), beim Lungenkarzinom in der Risikogruppe starker Raucher bzw. Exraucher durch die Computertomographie des Thorax (siehe Kapitel 4) und möglicherweise beim Prostatakarzinom durch das PSA-Screening (siehe Kapitel 8) gesenkt wird. Bei Entitäten wie dem Zervixkarzinom (siehe Kapitel 9) und dem Melanom (siehe Kapitel 6) ist die Evidenz indirekt. Das Thorax-CT-Screening bei Rauchern ist die einzige Methode, für die auch eine Senkung der Gesamtmortalität gezeigt wurde.

Der Endpunkt Mortalität ist nicht das einzig mögliche Ziel der Früherkennung. Senkung der Morbidität durch belastende Symptome oder durch Vermeidung intensiver Therapie kann ebenfalls Ziel einer Früherkennung sein, z. B. beim Basalzell- oder beim Plattenepithelkarzinom der Haut, den mit Abstand häufigsten Malignomen in Deutschland. Auch eine Senkung von Kosten für intensive Krebstherapie kann ein sinnvolles Ziel von Früherkennung sein. In Deutschland wurden die Kosten bisher nicht transparent analysiert.

3. Risiken

Risiken der Früherkennung sind körperliche Belastungen für den asymptomatischen Teilnehmer, Überdiagnostik, Übertherapie, psychische Belastungen durch falsch positive Ergebnisse und Kosten für die Gesellschaft. Die körperlichen Belastungen für die Teilnehmer sind sehr unterschiedlich. Sie sind niedrig bei einer Inspektion der gesamten Haut zum Hautkrebs-Screening (siehe Kapitel 6) oder bei einer Blutentnahme (siehe Kapitel 7), hoch bei invasiven Biopsien z. B. bei Abklärung suspekter Lungenherde im CT-Thorax-Screening auf Lungenkrebs (siehe Kapitel 4).

Überdiagnostik beschreibt die Detektion von malignen Erkrankungen, die bei dem Betroffenen nicht zu Symptomen und nicht zum Tode geführt hätten. Überdiagnostik führt zu Übertherapie. Das Risiko der Übertherapie ist bei den verschiedenen Erkrankungen unterschiedlich, besonders hoch beim Prostatakrebs-Screening (siehe Kapitel 8).

Ein Risiko für Belastungen liegt auch in dem sogenannten „grauen Screening“. Asymptomatische Personen nutzen mit oder ohne Unterstützung ihrer behandelnden Ärzte Methoden der Früherkennung. Am weitesten verbreitet ist wahrscheinlich die PSA-Testung, jetzt auch als Eigentest verfügbar. Andere werden im Rahmen von Routine-Gesundheitschecks eingesetzt. Beispiele sind die Eiweißelektrophorese mit Nachweis einer Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) als möglicher Vorstufe eines Multiplen Myeloms (siehe Kapitel 7), das Differenzialblutbild mit Nachweis einer Lymphozytose (Monoklonale B Lymphozytose) als möglicher Vorstufe einer Chronischen Lymphatischen Leukämie oder die Sonographie des Abdomens mit Detektion von Raumforderungen unklarer Wertigkeit, den sog. Inzidentalomen. Auch das „graue Screening“ kann zu Belastungen durch anschließende Untersuchungen und zu Kosten führen. Der Umfang des „grauen Screenings“ ist nicht quantifiziert.

4. Anpassung an den Stand des Wissens

Der aktuell rasche Wissenszuwachs in der Onkologie hat direkten und indirekten Einfluss auf die Früherkennung. Innerhalb akzeptierter Methoden der Früherkennung können Sensitivität und/oder

Spezifität durch neue Untersuchungsverfahren verbessert werden. Beispiele sind die Einführung des immunchemischen Nachweises auf okkultes Blut im Stuhl (siehe Kapitel 3), die Flüssigzytologie oder die HPV-Testung der Zervixschleimhaut (siehe Kapitel 9). Die aktuell eingesetzten Verfahren entsprechen nicht bei allen Programmen den Leitlinien der EU (siehe Kapitel 9).

Primäre Prävention senkt die Inzidenz maligner Erkrankungen, z. B. durch weniger intensives Rauchen bei Männern oder durch die HPV-Vakzine bei Frauen. Andere Risikofaktoren steigern die Inzidenz, z. B. die vermehrte UV-Exposition bei Melanomen. Viele der Studien zur Messung des Einflusses von Früherkennung auf die Mortalität wurden vor mehreren Jahrzehnten durchgeführt. Neue Erkenntnisse der Grundlagenforschung haben die Diagnostik und die Therapie verändert. Die Verbesserung der Heilungschancen kann zur Reduktion der Relevanz einer stadienabhängigen Prognose führen (siehe Kapitel 5) und damit die Grundlage eines Früherkennungsprogramms in Frage stellen.

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

In den letzten Jahren wird zunehmend deutlich, dass der klinisch oft sehr variable Verlauf nominell gleicher Erkrankungen durch eine biologische Heterogenität bedingt ist. Für viele Tumorentitäten können biologisch und/oder klinisch definierte Hochrisikopersonen identifiziert werden. Das kann sich auf bestimmte Altersgruppen (siehe Kapitel 8) oder auf hereditäre Krankheitsbilder (siehe Kapitel 5) beschränken, aber auch komplexe Risiko-Scores (siehe Kapitel 4 und Kapitel 6) beinhalten. Die Fokussierung auf Risikogruppen kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Früherkennung verbessern. Eine solche Individualisierung erfordert umfangreiche Aufklärung sowohl der Hochrisiko- als auch der Niedrigrisikopersonen.

6. Information asymptomatischer Personen

Die öffentliche Diskussion über Früherkennungsmaßnahmen hat eine intensiv emotionale, auch ideologische Dimension. Die zurzeit angebotenen Einladungen zu Früherkennungsmaßnahmen werden stärker von Frauen und von Personen mit höherem Bildungsstand angenommen, siehe Kapitel 6. Pro- und Contra-Diskussionen fördern den wissenschaftlichen Diskurs. Für den potenziellen Teilnehmer an Früherkennungsprogrammen sind sie begrenzt hilfreich. Erforderlich sind regelmäßig aktualisierte, verständliche, unabhängige und individuell angepasste Informationen, die nicht von wirtschaftlichen Interessen geleitet sind. Zu wirtschaftlich Interessierten gehören direkte Leistungserbringer, Anbieter von Laborleistungen, auch Versicherungen zur Akquise von jungen und gesunden Kunden. Medien-vermittelte Ansätze zur Steigerung von Teilnahmeraten an der Früherkennung fördern nicht automatisch die Fähigkeit zu partizipativer Entscheidungsfindung.

Im Folgenden werden die Evidenz, der Status und die Perspektiven von Früherkennungsprogrammen zusammengefasst. Im Anschluss an die Darstellung der jeweiligen Tumorentität werden die Ergebnisse zusammengefasst und Schlussfolgerungen abgeleitet.

7. Literatur

- [1.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert-Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009-2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Auflage:76-79, 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf

Kolorektales Karzinom

Beteiligte Experten:

Dirk Arnold, Michael Geißler, Ralf-Dieter Hofheinz, Christian Pox, Hans-Joachim Schmoll

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Stuhluntersuchungen
 1. Nachweis von okkultem Blut im Stuhl
 2. Nachweis von Karzinom-assoziierten DNS-Veränderungen
 3. Andere Stuhluntersuchungen
 2. Flexible Endoskopie
 3. CT-Kolonographie
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Stuhluntersuchung
 1. Nutzen
 1. Inzidenz
 2. Krebspezifische Mortalität
 3. Gesamtmortalität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchung
 2. Nebenwirkungen / Komplikationen
 3. Falsch positive Ergebnisse
 4. Falsch negative Ergebnisse
 5. Überbehandlung
 6. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen
 7. Numbers Needed to Screen
 8. Kosten
 2. Flexible Endoskopie
 1. Nutzen
 1. Inzidenz
 2. Krebsspezifische Mortalität
 3. Gesamtmortalität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchung
 2. Nebenwirkungen / Komplikationen
 3. Falsch positive Ergebnisse
 4. Falsch negative Ergebnisse
 5. Überdiagnostik
 6. Numbers Needed to Screen
 7. Kosten
 3. CT-Kolonographie
 5. Risiko-adaptierte Früherkennung
 1. Personen mit hohem Risiko
 2. Personen mit niedrigem Risiko
 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
 7. Literatur
 8. Adressen der Experten

1. Bedarf

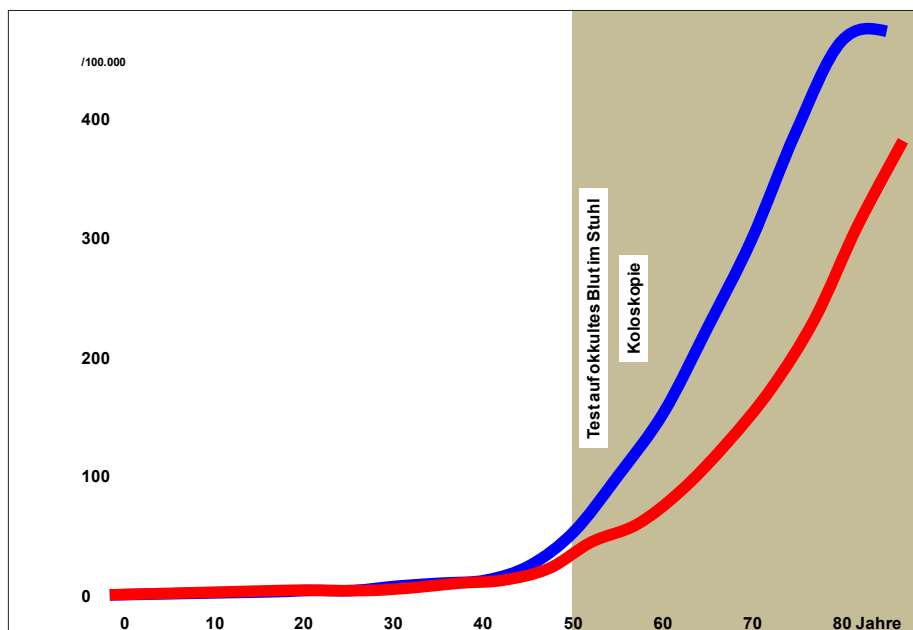
1. 1. Epidemiologie

In der Auswertung der deutschen Krebsregister werden alle Formen von Dickdarm- und Analkrebs zusammengefasst. Auf der Basis der für das Jahr 2010 veröffentlichten Daten werden für 2014 insgesamt 63.900 neue Erkrankungsfälle erwartet [14]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter Stelle, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die Inzidenz ist in Deutschland seit 1980 kontinuierlich gestiegen, bis 2006 bei Männern um 34 % und bei Frauen um 26 %. Aktuell sinken die altersstandardisierten Erkrankungsraten leicht. Auch die absoluten Fallzahlen steigen trotz des demographischen Wandels mit zunehmendem Alter der Bevölkerung nicht. Das mittlere Erkrankungsalter beim Darmkrebs liegt für Frauen bei 75, für Männer bei 71 Jahren. Etwa 10 % der Patienten erkranken vor dem 55. Lebensjahr.

Die Mortalität ist für das Rektumkarzinom seit Beginn der 1980er Jahre kontinuierlich gesunken, für das Kolonkarzinom seit dem Beginn der 1990er Jahre. Innerhalb der letzten 10 Jahre sind die altersstandardisierten Sterberaten in Deutschland um 20 % gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 64 %. Patienten mit Kolonkarzinom haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit Rektumkarzinom. Die absolute Differenz liegt bei 3 % [29].

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim kolorektalen Karzinom [14] und Früherkennungsprogramm



Altersspezifische Erkrankungsraten in Deutschland 2009-2010 [14]; **blaue** Kurve für Männer, **rote** Kurve für Frauen

1. 2. Risikofaktoren

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [5, 19, 20]:

- hereditär
 - definierte genetische Krankheitsbilder (etwa 3 % der Neuerkrankungen), z. B. Lynch-Syndrom
 - familiäre Belastung
 - kolorektales Karzinom bei Verwandten ersten Grades

- Veränderungen der Darmschleimhaut
 - kolorektale Adenome als Vorläufer sporadischer Karzinome (Adenom-Karzinom-Sequenz)
 - chronisch entzündliche Darmerkrankungen (insbesondere Colitis ulcerosa)
- toxisch und Lebensstil
 - hoher Alkoholkonsum
 - Rauchen
 - Ernährung: ballaststoffarm, fettreich, hoher Anteil an rotem Fleisch und verarbeiteten Wurstwaren, geringer Anteil an Gemüse
 - Adipositas, Bewegungsmangel

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Das kolorektale Karzinom ist biologisch heterogen. Neben dem „klassischen“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz mit primären Mutationen im APC-Gen und chromosomaler Instabilität gibt es den Entstehungsweg über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor (CpG)-Methylierungen und hoher Mikrosatelliten-Instabilität, sowie Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Dickdarms.

Die große Mehrzahl kolorektaler Karzinome entwickelt sich langsam. Die Zeitspanne zwischen ersten, endoskopisch oder durch okkultes Blut im Stuhl nachweisbaren, Veränderungen und der klinischen Diagnose eines kolorektalen Karzinoms (sojourn time) wurde mit 3,6 bis 6,7 Jahren, in Deutschland auf der Basis des Koloskopie-Screenings mit 4,5 bis 5,8 Jahren berechnet [6]. Karzinome auf dem Boden serratierter Adenome entstehen deutlich schneller.

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose von Patienten mit neu diagnostiziertem, kolorektalen Karzinom ist stadienabhängig. Eine Auswertung der GEKID Cancer Survival Working Group ergab für den Zeitraum von 2002-2006 eine relative, altersadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate für lokal begrenzte Stadien (ohne positive Lymphknoten) von 89,5 %, für lokal fortgeschrittene Stadien von 65,4 % und für metastasierte Stadien von 14,9 % [29].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Durch den Einsatz adjuvanter medikamentöser Therapie wurde die Prognose von Patienten in den Stadien II und III verbessert. Die 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate stieg im Stadium III durch Fluoropyrimidin-haltige Therapie um 7-10 % und durch Kombination mit Oxaliplatin um weitere 6-7 % [5, 19, 20, 36]. Im Stadium II stieg die Überlebensrate um 3-5 %. Das Therapieziel von Patienten im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalen Karzinom ein kuratives Potential besteht.

2. 4. Methoden der Früherkennung

2. 4. 1. Stuhluntersuchungen

Stuhluntersuchungen sind attraktiv, weil sie nicht invasiv und zeitlich wenig belastend sind. Das Anforderungsprofil fordert eine leichte Handhabbarkeit, Zuverlässigkeit, hohe Sensitivität und Spezifität. Keines der bisher verfügbaren Testverfahren erfüllt diese Kriterien in optimaler Weise.

2. 4. 1. 1. Nachweis von okkultem Blut im Stuhl

Karzinome und Polypen können in das Darmlumen bluten. Der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl (Fecal Occult Blood Test (FOBT)) ist ein geeignetes Verfahren in der Frühdiagnostik des kolorektalen Karzinoms. Ein positives Ergebnis ist der Trigger für die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung, ggf. mit Biopsie verdächtiger Läsionen und / oder Polypektomie.

Die verfügbaren Tests beruhen auf der Peroxidase-Aktivität des Häm-Moleküls (Guajaktest) (gFOBT), oder auf immunchemischen Methoden (iFOBT). In den großen, prospektiv randomisierten Studien wurde der Guajak Test eingesetzt, er ist in Deutschland Bestandteil des von den Krankenkassen finanzierten Darmkrebs-Screenings. Die Sensitivität des Guajaktests liegt bei 13-38 % für den Nachweis kolorektaler Karzinome und bei 11-31 % für den Nachweis größerer Polypen [13]. Pflanzliche Peroxidasen in der Ernährung und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt können ein falsch positives, Vitamin C ein falsch negatives Ergebnis liefern.

Die neueren immunologischen Verfahren verwenden Antikörper zum Nachweis von menschlichem Hämoglobin. Die verfügbaren Tests unterscheiden sich. Sie können sowohl qualitativ als binäres Ergebnis (positiv oder negativ) vom Betroffenen selbst als auch qualitativ im Labor mit einer validierten Detektionsschwelle ausgewertet werden. Die immunologischen Tests haben mit 56-88 % für kolorektale Karzinome und mit 27-67 % für größere Polypen eine signifikant höhere Sensitivität als der Guajaktest [13, 15]. Die Spezifität ist mit 91 %–98 % für die immunologischen Verfahren etwas niedriger als der Guajaktest (98 %–99 %) [46].

Der Guajaktest erfordert die Untersuchung von drei Stühlen, beim immunchemischen Test scheint eine einmalige Untersuchung ausreichend. Auch dieser Unterschied kann einen Einfluss auf die Compliance haben.

2. 4. 1. 2. Nachweis von Karzinom-assoziierten DNS-Veränderungen

Ein anderer Ansatz ist der Nachweis von Karzinom-assoziierten DNS-Veränderungen im Stuhl. Als Marker in bisher verfügbaren Testverfahren werden DNS-Mutationen in einzelnen Genen, Marker von Mikrosatelliteninstabilität oder die Hypermethylierung der Promoter von Tumorsuppressorgenen genutzt. In größeren prospektiven Studien mit unterschiedlichen Testverfahren lag die Sensitivität für den Nachweis kolorektaler Karzinome bei 25 bzw. 52 %, die Spezifität bei 94 bzw. 96 % [23, 24]. Die Sensitivität für den Nachweis von Polypen ≥ 10 mm lag bei 15,5 % bzw. 46 %. Im Vergleich zeigte der Nachweis von DNS-Veränderungen eine höhere Sensitivität als der Nachweis von okkultem Blut [24].

Ein neuerer Multi-Test beinhaltet die molekulare Untersuchung auf veränderte Methylierung der Promoterregionen von BMP3 und NDRG4, auf mutiertes KRAS sowie einen immunchemischen Test auf menschliches Hämoglobin. In einer aktuell publizierten, vergleichenden Studie wurden Sensitivität und Spezifität des Multi-Tests, des einmaligen immunchemischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl und die Koloskopie innerhalb einer Screening-Population verglichen. Der Multi-Test erreichte eine signifikant höhere Sensitivität für die Detektion kolorektaler Karzinome und hochgradiger Dysplasien von 83,7 % gegenüber 63,5 % mit dem immunchemischen Test (iFOBT). Allerdings war die Spezifität bei Personen mit negativer Koloskopie mit 89,8 % für den Multi-Test deutlich geringer als 96,4 % für den immunchemischen Test, entsprechend einer höheren Zahl falsch positiver Befunde [25].

Daten prospektiver Studien zum Einfluss der Testung von Karzinom-assoziierten DNS-Veränderungen auf die Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome liegen nicht vor.

In Deutschland und in den europäischen Leitlinien werden die Stuhluntersuchungen auf Karzinom-assoziierte DNS-Veränderungen nicht empfohlen. In Deutschland werden die Kosten nicht von den Krankenkassen übernommen. In den USA werden diese Stuhluntersuchungen von der United States Preventive Services Task Force [46, 48] nicht, von anderen Fachgesellschaften aber als Alternative empfohlen [24].

2. 4. 1. 3. Andere Stuhluntersuchungen

Andere Ansätze zur Untersuchung Tumor-assoziiierter Veränderungen im Stuhl wie die Analyse der Pyruvatkinase-Isoenzym M2 (M2-PK) [17, 43], Transferrin im Stuhl [9] u. a. haben sich wegen nicht ausreichender Sensitivität und Spezifität und/oder des Fehlens vergleichender und prospektiver Daten bisher nicht durchgesetzt.

2. 4. 2. Flexible Endoskopie

Die retrograde endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms vom Anus bis zur Ileozökalklappe erlaubt die Visualisierung aller Schleimhautveränderungen und, im selben Untersuchungsvorgang, die endoskopische Abtragung von Polypen. Sie hat damit eine duale Funktion als Maßnahme der sekundären Prävention in Form einer Früherkennung und als eine Form der primären Prävention durch Vermeidung von Karzinomen durch Abtragung von Polypen. Die totale Endoskopie ist die Screening-Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität [5, 13, 45, 46, 48]. Die Sensitivität liegt bei 88-98 % für Polypen ≥ 10 mm und bei 87 % für kleinere Polypen (6–9mm). Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis kolorektaler Karzinom reicht in Kombination von erfahrenem Endoskopiker und pathohistologischer Untersuchung an die 100 %. Die Sigmoidoskopie als flexible Endoskopie von Rektum und Sigma hat eine Sensitivität von 83 % für fortgeschrittene Polypen und von 58-75 % für kolorektale Karzinome. Hier spiegelt sich die Zahl der durch die Sigmoidoskopie methodenbedingt nicht nachweisbaren Karzinome des proximalen Dickdarms wieder.

Ergebnisse prospektiv randomisierter Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung liegen nur für die Sigmoidoskopie vor. Dennoch gilt die totale Koloskopie als Goldstandard. Die digitale rektale Untersuchung ist obligater Bestandteil der flexiblen Endoskopie des unteren Gastrointestinaltraktes.

2. 4. 3. CT-Kolonographie (virtuelle Koloskopie)

Kolonographie bezeichnet die Darstellung von Kolon und Rektum mittels eines Schnittbildverfahrens. Die meisten Erfahrungen wurden mit der CT-Kolonographie gesammelt, eine andere Methode ist die MR-Kolonographie. Die Sensitivität der CT-Kolonographie für den Nachweis von kolorektalen Karzinom liegt bei 96-100 %, für die Entdeckung von Polypen ≥ 10 mm bei 88 %, für Polypen 6-9mm bei 79 % [10].

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Früherkennung von Darmkrebs gehört in Deutschland zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Die vorhandenen Daten zum Nutzen von Früherkennungsmaßnahmen bei asymptomatischen Personen werden national und regional unterschiedlich interpretiert. Die für Deutschland aufgelisteten Angebote gelten seit dem Jahr 2000, siehe Tabelle 1. Zum Vergleich sind die Empfehlungen aus Österreich aufgeführt.

Tabelle 1: Darmkrebs-Screening in Deutschland und Österreich

Untersuchung	Deutschland	Österreich
Digitale Rektale Untersuchung	jährlich ab dem 45. Lebensjahr (Lj)	jährlich ab dem 40. Lj.
Test auf okkultes Blut (Guajaktest, FOBT)	jährlich zwischen dem 50. und 54. Lj. zweijährlich ab dem 55. Lj. als Alternative zur Koloskopie	jährlich ab dem 40. Lj.
Totale Koloskopie	ab dem 55. Lj. Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund*	ab dem 50. Lj. alle 5-7 Jahre

* Weitere, individuelle Vorgaben zur Wiederholung der Koloskopie werden vom Untersucher in Abhängigkeit vom Ergebnis der Erstuntersuchung gegeben.

Die jährliche Zahl der Untersuchungen auf Blut im Stuhl liegt in Deutschland bei 4.000.000 [2]. Das entspricht einer Teilnahmerate an diesem Screening von etwa 17 % der anspruchsberechtigten Frauen und etwa 12 % der anspruchsberechtigten Männer im Alter von 55-74 Jahren. Die jährlichen Teilnahmeraten am koloskopischen Screening lagen in Deutschland in den Jahren 2003 bis 2008 bei durchschnittlich 2,6 % der Anspruchsberechtigten [8]. Kumuliert hatten im Jahr 2012 22,2 % der anspruchsberechtigten Frauen und 20,1 % der anspruchsberechtigten Männer am Koloskopie-Screening teilgenommen [2]. Die regionalen Unterschiede der Teilnahme sind erheblich und schwanken zwischen 16,3 % (Männer in Hessen) und fast 40 % (Frauen in Hamburg).

4. Ergebnisse der Früherkennung

4.1. Stuhluntersuchung

In den prospektiv randomisierten Studien zum Einfluss des Screenings auf die krebsspezifische Mortalität wurde der Guajaktest verwandt. Die Altersspanne der in die Studien eingeschlossenen Personen lag zwischen 45 und 80 Jahren. Ein positives Ergebnis bei den drei zu untersuchenden Stuhlproben triggerte die Durchführung einer Koloskopie.

4.1.1. Nutzen

Ergebnisse der aktuellen Cochrane-Metaanalyse methodisch hochwertiger, randomisierter klinischer Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst [22].

Tabelle 2: Ergebnisse der Testung auf okkultes Blut zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms [22]

Parameter	N	Risikovergleich		Relatives Risiko	Konfidenzintervall
		Kontrolle	Screening		
Inzidenz (Stuhltest)	329.536	20/1.000	19/1.000	0,95	0,88 – 1,02
Spezifische Mortalität (Stuhltest)	329.642	8/1.000	7/1.000	0,86	0,80 – 0,92
Gesamt mortalität (Stuhltest)	329.642	254/1.000	254/1.000	1	0,99 – 1,01

4.1.1.1. Inzidenz

Die Inzidenz kolorektaler Karzinome lag in der Cochrane-Metaanalyse von 2013 etwas, aber statistisch nicht signifikant, niedriger als in der Kontrollgruppe, siehe Tabelle 2. Dieses Ergebnis kann durch die prophylaktische Polypektomie im Rahmen der endoskopischen Abklärung positiver Stuhlbefunde bedingt sein.

In der in Spanien durchgeführten Screening-Studie zum Vergleich des immunchemischen Nachweises von okkultem Blut versus der Koloskopie wurden in beiden Gruppen kolorektale Karzinome gleich häufig, Polypen ≥ 10 mm doppelt so häufig in der Koloskopie-Gruppe gefunden [32].

Der immunchemische Nachweis von okkultem Blut im Stuhl (iFOBT) erhöht die Detektionsrate von Adenomen und Karzinomen [1, 12, 13, 33, 45].

4. 1. 1. 2. Krebspezifische Mortalität (relative Mortalität)

Für den Einfluss auf die krebspezifische Mortalität wird in der Cochrane-Metaanalyse eine Senkung um 14 % errechnet, siehe Tabelle 2 [22]. In der in Minnesota durchgeführten Studie ist der positive Einfluss höher, auch höher bei jährlichem gegenüber zweijährlichem Screening [40]. Die Rate der Personen, die der ersten Einladung zum Screening nicht folgten, lag in den Studien der Metaanalyse zwischen 33 und 46 %, für die Teilnahme am Screening insgesamt zwischen 22 und 40 % [18]. Bei rechnerischer Korrektur für am Screening teilnehmende Personen lag die Senkung der relativen Mortalität bei 25 % [18]. Daten randomisierter Studien für längere Screening-Intervalle als zwei Jahre liegen nicht vor. Es gibt keine Hinweise auf altersabhängige Unterschiede im Nutzen der Früherkennung durch Nachweis von okkultem Blut im Stuhl. Die „European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis“ empfehlen, dass zumindest Personen im Alter zwischen 60-64 Jahren als der Zeitspanne mit der höchsten Inzidenz und Mortalität in die Früherkennung eingeschlossen werden sollten [45]. Aus dieser Kernzeitspanne sollte das Programm auf Jüngere und Ältere in Abhängigkeit von den Ressourcen und unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Bewertung ausgedehnt werden.

Zum Einfluss der sensitiveren iFOBT-Früherkennung auf die krebspezifische Mortalität liegt bisher keine große randomisierte Studie vor, die dem deutschen Früherkennungsprogramm entspricht. Hinweise auf eine signifikante Senkung der krebspezifischen Mortalität kommen von vergleichenden Fall-Kontroll-Studien [12]. Entsprechend fehlen auch Studien zum optimalen Screening-Intervall. Im Analogieschluss auf Daten zur gFOBT-Früherkennung empfehlen die EU-Guidelines, Intervalle von 3 Jahren nicht zu überschreiten.

4. 1. 1. 3. Gesamtmortalität

Weder in den Metaanalysen noch in den einzelnen, großen, randomisierten Studien mit langer Beobachtungszeit zeigt sich ein Einfluss des Screenings auf okkultes Blut auf die Gesamtmortalität [22].

4. 1. 2. Risiken

4. 1. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung

Die Belastung der Betroffenen durch die Stuhltests ist gering. Die Durchführung erfordert keinen Arbeitsausfall. Die Entnahme der Stuhlprobe erfolgt zu Hause und durch den Betroffenen selbst. Der Guajaktest wird in Praxen oder Apotheken ausgewertet, die immunologischen Tests werden durch die Betroffenen selbst oder zentral im Labor ausgewertet.

In der bisher größten, prospektiv randomisierten, in Spanien durchgeführten Screening-Studie zum Vergleich der Koloskopie mit dem immunchemischen Nachweis von okkultem Blut war die Akzeptanz des Stuhltests bei den eingeladenen Personen mit 34,2 % signifikant höher als die Akzeptanz der Koloskopie mit 24,6 % [30]. In den Niederlanden war die Akzeptanz des immunchemischen Tests mit 61,5 % am höchsten, gefolgt vom Guajaktest mit 49,5 % und der flexiblen Sigmoidoskopie mit 32,4 % [21].

In den großen prospektiven Studien zum Wert lag die kumulative Rate von Personen, bei denen aufgrund eines positiven Tests eine flexible Endoskopie empfohlen wurde, zwischen 2,6 und 6,4 % [26, 28, 39].

4. 1. 2. 2. Nebenwirkungen / Komplikationen

Komplikationen können bei einer durch das Ergebnis der Stuhluntersuchungen veranlassten Koloskopie auftreten, siehe Kapitel 4. 2. 2. 2.

4. 1. 2. 3. Falsch positive Ergebnisse

Der Guajaktest entdeckt auch pflanzliche Peroxidasen. Die früher getätigten Ernährungsempfehlungen vor der Stuhluntersuchung wurden inzwischen revidiert, können auch einen negativen Einfluss auf die Compliance gehabt haben. Weder der Guajak- noch die immunologischen Tests sind spezifisch für Blutungen aus dem unteren Gastrointestinaltrakt. Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt ergeben ebenfalls ein falsch positives Ergebnis in Bezug auf das Ziel der Früherkennung maligner und prämaligener Veränderungen des Kolons und Rektums.

4. 1. 2. 4. Falsch negative Ergebnisse

Die niedrige Sensitivität des Guajaktests führt zu einer hohen Rate falsch negativer Ergebnisse. Jährliche Untersuchungen erhöhen die Sensitivität, führen aber auch zu einer höheren Rate von falsch positiven Ergebnissen und von Überdiagnostik [28]. Immunologische Testverfahren können die Sensitivität signifikant erhöhen.

4. 1. 2. 5. Überdiagnostik

Neben der Überdiagnostik durch Abklärung falsch positiver Befunde werden durch das Screening auch Befunde diagnostiziert und potenziell operiert, die während der Lebenszeit der Betroffenen zu keinen Beschwerden und nicht zu einer Verkürzung der Lebenszeit geführt hätten. Die Empfehlungen in Deutschland enthalten für den Darmkrebs, anderes als beim Brustkrebs-Screening, keine obere Altersempfehlung. Es wird jedoch empfohlen, die Empfehlung zum Screening individuell unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen zu treffen [5]. Retrospektive Kohortenanalysen suggerieren, dass Screening für kolorektale Karzinome nur bei Personen sinnvoll ist, die eine voraussichtliche Lebenserwartung von 10 Jahren und mehr haben [27].

4. 1. 2. 6. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen

Ein falsch positiver Test bedeutet für die Betroffenen eine starke psychische Belastung bis zur Abklärung der Befunde durch die Koloskopie und ggf. die Durchführung weiterer invasiver Diagnostik zum Ausschluss einer Blutungsquelle im oberen Gastrointestinaltrakt.

4. 1. 2. 7. Numbers Needed to Screen

In der Cochrane-Analyse auf der Basis von gFOBT wurde die Anzahl der zum Screening einzuladenden Personen zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles mit 1.176 [18] berechnet. Die Zahl kann durch die Verwendung verbesserter Guajak- oder immunchemischer Tests sinken [33].

4. 1. 2. 8. Kosten

Eine Studie aus den Niederlanden hat eine höhere Kosteneffizienz für die immunologische Stuhluntersuchung im Vergleich zum Guajaktest ergeben [44].

4. 2. Flexible Endoskopie

Die endoskopische Früherkennung beim kolorektalen Karzinom hat eine duale Funktion:

- Früherkennung invasiver Karzinome
- Früherkennung und Entfernung präkanzeröser Läsionen.

4. 2. 1. Nutzen

Ergebnisse der aktuellen Cochrane Metaanalyse methodisch hochwertiger, randomisierter klinischer Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst [22]. In den zugrundeliegenden Studien war die Sigmoidoskopie, nicht die totale Koloskopie, als Screening-Methode verwandt worden. Die Altersspanne der Studienteilnehmer lag in zwei der großen Studien zwischen 55 und 64, in einer Studie zwischen 55 und 74 Jahren.

Tabelle 3: Ergebnisse der flexiblen Endoskopie zur Früherkennung kolorektaler Karzinome [22]

Parameter	N	Risikovergleich		Relatives Risiko	Konfidenzintervall
		Kontrolle	Screening		
Inzidenz (Sigmoidoskopie)	414.744	20/1.000	16/1.000	0,82	0,73 – 0,90
Spezifische Mortalität (Sigmoidoskopie)	414.744	8/1.000	6/1.000	0,72	0,65 – 0,79
Gesamt mortalität (Sigmoidoskopie)	364.827	254/1.000	249/1.000	0,98	0,95 – 1,01

4. 2. 1. 1. Inzidenz

Die Inzidenz kolorektaler Karzinome war in der Metaanalyse signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Hier spiegelt sich der duale Effekt der endoskopischen Früherkennung wieder. Sie dient sowohl der Früherkennung von kolorektalen Karzinomen in frühen Stadien als auch der prophylaktischen Entfernung präkanzeröser Veränderungen, d. h. von Polypen. Der prophylaktische Effekt der Polypektomie zur Verhinderung kolorektaler Karzinome wurde in verschiedenen Kohortenstudien mit 76-90 % berechnet [47]. In einer aktuelleren Kohortenstudie aus den USA wurde der positive Effekt der koloskopischen Polypektomie auf die krebsspezifische Mortalität mit einem Hazard Ratio von 0,47 (0,26-0,80) berechnet [49].

Bis zu zwei Drittel der kolorektalen Karzinome und der größeren Polypen sind in Sigma und Rektum lokalisiert, und damit der Sigmoidoskopie zugänglich. Weiter proximal (linksseitiges Colon descendens, Colon transversum, Colon ascendens und Coecum) lokalisierte, invasiv maligne oder prä-maligne Veränderungen werden durch die Sigmoidoskopie nicht erfasst [2].

In Deutschland wurden im Jahr 2012 fortgeschrittene Adenome bei 7,7 Prozent der Männer und 4,6 Prozent der Frauen gefunden. Ein kolorektales Karzinom wurde bei 1,3 Prozent der Männer und 0,7 Prozent der Frauen entdeckt. Über den gesamten Zeitraum von 2003-2012 wurden 69 % der Karzinome in einem frühen Tumorstadium (UICC I oder II) diagnostiziert [37].

4. 2. 1. 2. Krebspezifische Mortalität

Die Sigmoidoskopie senkt die krebspezifische Mortalität signifikant, in der Metaanalyse um 28 % [22]. Die Ergebnisse der großen Studien variieren zwischen 22 und 31 %. Die Studien unterscheiden sich in Bezug auf die Häufigkeit der Endoskopie, das Alter der eingeladenen Personen, die Regeln zur Entfernung oder Überwachung kleiner Polypen, und die Dauer der Nachbeobachtung.

4. 2. 1. 3. Gesamtmortalität

Weder in den Metaanalysen noch in den einzelnen, großen, randomisierten Studien mit langer Beobachtungszeit zeigte sich ein Einfluss des endoskopischen Screenings auf die Gesamtmortalität [22].

4. 2. 2. Risiken

4. 2. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung

Belastungen einer Koloskopie sind die Darmreinigung und ihre Vorbereitung, die Anwendung sedierender Medikamente sowie der invasive Eingriff selbst. In der Regel bedeutet die totale Koloskopie den Arbeitsausfall von einem Tag.

Für die Hauptzielgruppe der 55-74-Jährigen liegt in Deutschland die kumulative Rate der Teilnehmer am Koloskopie-Programm für Männer bei 18,3 und für Frauen 20,1 % [35].

4. 2. 2. 2. Nebenwirkungen / Komplikationen

Bei einer Koloskopie können Komplikationen auftreten, insbesondere wenn eine Polypektomie erforderlich wird. Typische Komplikationen sind Blutungen, Perforationen und kardiopulmonale Beschwerden. Eine Aufarbeitung von 2.821.392 Screening-Koloskopien aus Deutschland zwischen 2003 und 2008 ergab eine Gesamtkomplikationsrate von 2,8/1.000 Koloskopien, schwere Komplikationen bei 0,58/1.000 Koloskopien [31]. Bei den schwerwiegenden Komplikationen standen signifikante Blutungen an erster Stelle (0,29/1.000 Koloskopien), gefolgt von Perforationen (0,22/1.000 Koloskopien). Die erweiterte Auswertung von 4.950.000 Screening-Koloskopien bis zum Jahr 2012 zeigte einen Rückgang der Gesamtkomplikationsrate auf 2/1.000 Koloskopien im Jahr 2012 [2]. Die Häufigkeit von Komplikationen steigt mit dem Lebensalter der Patienten an und liegt bei über 80-jährigen fast dreimal höher als in der jüngsten Altersgruppe der 55-bis 59-Jährigen. Bei Patienten ≥ 75 Jahre steigt auch die Rate inkompletter Koloskopien. Eine Metaanalyse der U. S. Preventive Services Task Force hatte eine Komplikationsrate von 2,8 stationär behandlungsbedürftigen Ereignissen je 1.000 Koloskopien ergeben [46, 48].

4. 2. 2. 3. Falsch positive Ergebnisse

Das Risiko falsch positiver Ergebnisse ist in der Kombination von Koloskopie und Biopsie bzw. Polypektomie niedrig.

4. 2. 2. 4. Falsch negative Ergebnisse

Die Rate kolorektaler Karzinome, die innerhalb von 3-5 Jahren nach einer Koloskopie diagnostiziert werden, liegt zwischen 2,9 und 7,9 % [34]. In Deutschland wurden weibliches Geschlecht sowie Lokalisation des Karzinoms in Coecum und Colon ascendens als unabhängige Risikofaktoren für Intervallkarzinome identifiziert [7].

4. 2. 2. 5. Überdiagnostik

Die Gestaltung flächendeckender Screening-Programme aufgrund der verfügbaren Daten ist national und regional unterschiedlich. In Deutschland ist kein oberes Alterslimit festgelegt. Dies beinhaltet das Risiko von Früherkennungskoloskopien bei Personen mit einem sehr niedrigen Risiko, an den Folgen eines kolorektalen Karzinoms zu erkranken und zu versterben.

4. 2. 2. 6. Numbers Needed to Screen

Die Anzahl der asymptomatischen Personen, die zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles zum Screening eingeladen werden müssen, hängt von der Screening-Methode ab. Für die Sigmoidoskopie ergaben sich Zahlen von 489 [4] und 871 [38].

4. 2. 2. 7. Kosten

Eine Koloskopie ist Personal- und Kosten-aufwändig. Sie wird von qualifizierten Ärzten durchgeführt. In Deutschland wurde bei 30,2 % der Männer und 19,1 % der Frauen mindestens ein Adenombefund erhoben. In der Regel werden diese auffälligen Befunde direkt während der Koloskopie mittels Biopsie oder Schlinge abgetragen. Dadurch verlängert sich die Untersuchungszeit. Bei größeren und komplizierten Polypen kann eine erneute Koloskopie unter stationären Bedingungen erforderlich sein.

Eine französische Studie hat die beste Kosteneffizienz für immunologische Stuhluntersuchungen ergeben, gefolgt von flexibler Sigmoidoskopie und gefolgt von der Koloskopie [16].

4. 3. CT-Kolonographie

In einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie zum Vergleich von CT-Kolonographie versus Koloskopie war die Detektionsrate aller neoplastischen Veränderungen ≥ 6 mm mit 8,7 vs 6,1 % signifikant höher für das endoskopische gegenüber dem Schnittbildverfahren [41]. Allerdings lag die Teilnahmerate am Kolonographie-Screening mit 34 % signifikant höher als die Teilnahmerate für die Koloskopie mit 22 %.

Spezifische Komplikationen der CT-Kolonographie sind selten. Patienten mit bekannter Jodkontrastmittel-Allergie oder Hyperthyreose werden von der Untersuchung ausgeschlossen. Ionisierende Strahlen sind mit einem erhöhten Risiko für Zweitmalignome assoziiert. Die Strahlenbelastung ist abhängig von der Untersuchungstechnik. Mit Niedrigdosis-Protokollen liegt sie bei 4mSv, sonst bei 7-8 mSv [11].

Die Zahl der Teilnehmer in kontrollierten klinischen Studien zur CT-Kolonographie ist nicht sehr hoch, verglichen mit Studien zum Wert der Koloskopie oder des FOB-Tests. In einer prospektiven Beobachtungsstudie aus den USA lag die Zahl von Personen, die zur Koloskopie aufgrund des Ergebnisses der CT-Kolonographie geschickt wurden, bei 7,9 %. In der bisher größten randomisierten Studie lag die Koloskopie-Rate bei 8,6 %. Wenn auch Personen mit 6-9mm großen Polypen zur Nachfolgeuntersuchung geschickt worden wären, hätte die Koloskopie-Rate bei 16,7 % gelegen.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die CT-Kolonographie nicht für die Vorsorge/Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung, sondern nur bei Personen mit inkompletter Koloskopie z. B. aufgrund von Adhäsionen und fortbestehendem Wunsch der betroffenen Person auf komplette Kolonbeurteilung [5].

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

5. 1. Personen mit hohem Risiko

Für Personen mit definierter genetischer Belastung finden sich differenzierte Leitlinien sowohl auf der deutschen [4] als auch auf der europäischen Ebene [5, 36]. Ausgehend vom Konzept, dass Personen mit familiärem Risiko deutlich früher als Personen ohne familiäres Risiko erkranken, werden Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der genetischen Belastung bereits ab dem 40. Lebensjahr empfohlen. Als Faustregel gilt die Empfehlung einer Koloskopie in einem Alter, das 10 Jahre vor der Erkrankung des Index-Patienten liegt, spätestens aber im Alter von 50 Jahren [5, 36].

Ein Scoring-System auf der Basis von 9 vererbten und erworbenen Risikofaktoren kann auch die Grundlage für ein flächendeckendes, Risiko-adaptiertes Screening sein, ist aber nicht prospektiv validiert [42].

5. 2. Personen mit niedrigem Risiko

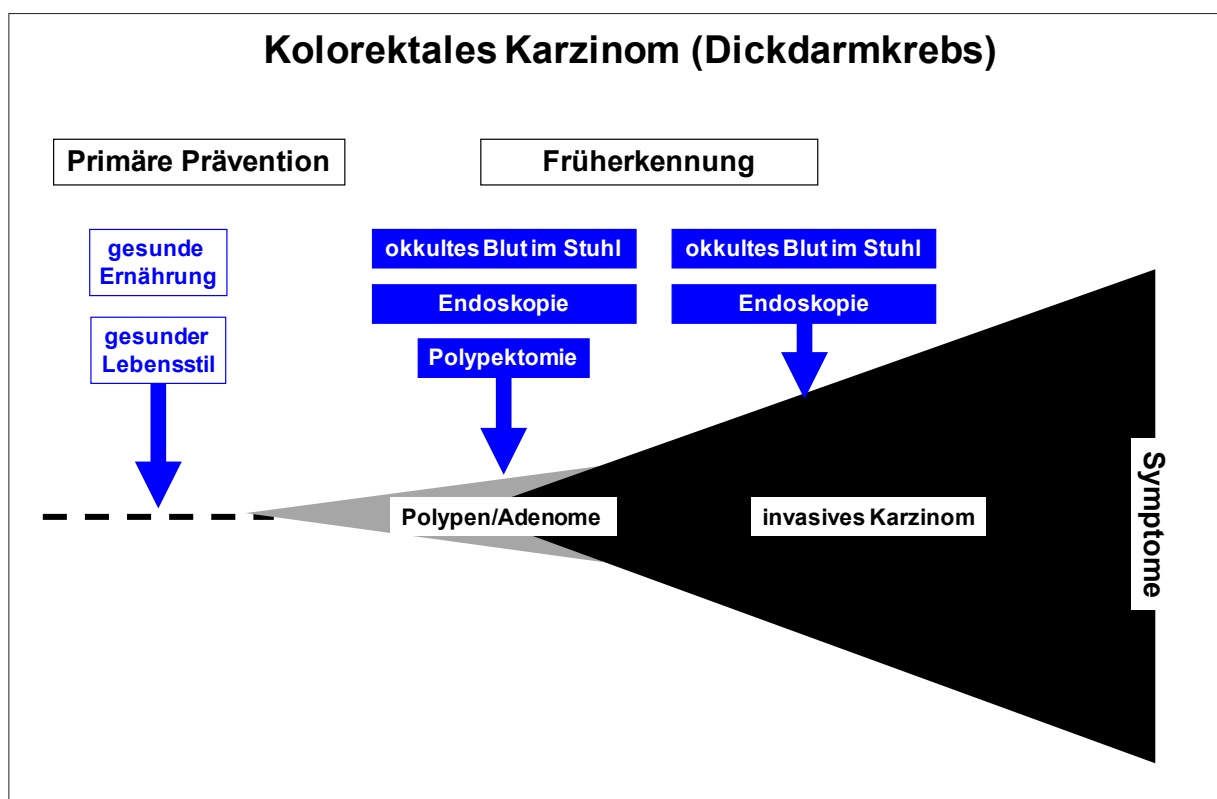
Personen ohne pathologische Befunde bei der Koloskopie haben ein niedriges Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms. Die EU Guidelines schlussfolgern, dass Nachfolgeuntersuchungen innerhalb von 10 Jahren nicht erforderlich sind und dass das Kontrollintervall auf 20 Jahre ausgedehnt werden kann [45].

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das kolorektale Karzinom ist der dritthäufigste maligne Tumor in Deutschland und steht an zweiter Stelle der krebisbedingten Todesfälle. Die Sterblichkeit sinkt kontinuierlich.
- Für die Früherkennung stehen nicht-invasive Untersuchungsverfahren des Stuhls als Trigger für die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung oder die direkte Durchführung einer flexiblen endoskopischen Untersuchung des Dickdarms zur Verfügung.
- Die Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut mittels des Guajaktest (gFOBT) senkt die krebs-spezifische Mortalität. Sensitiver ist die immunchemische Untersuchung auf okkultes Blut (iFOBT), sie wurde bisher nicht in prospektiv randomisierten Studien mit dem Endpunkt Mortalität validiert. Ein Multi-Test auf DNS Veränderungen und auf menschliches Hämoglobin führt zu einer weiteren Steigerung der Sensitivität aber auch der Rate falsch positiver Ergebnisse.
- Die Sigmoidoskopie mit prophylaktischer Polypektomie senkt die krebs-spezifische Mortalität. Der Effekt ist stärker als der Effekt der Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut. Die totale Koloskopie steigert die Detektionsrate von Karzinomen und präkanzerösen Veränderungen, wurde aber bisher nicht prospektiv mit dem Endpunkt Mortalität validiert. Die Akzeptanz der Endoskopie ist deutlich geringer als die Akzeptanz nicht-invasiver Testverfahren. Die Gesamtmortalität wird durch das Screening nicht gesenkt.
- Risiken des Screenings sind Belastungen und Komplikationen durch die Endoskopie insbesondere bei der Durchführung von Polypektomien, falsch negative Ergebnisse der Stuhluntersuchungen und Überdiagnostik bei Personen mit niedrigem Erkrankungsrisiko.
- Für Personen mit hohem Erkrankungsrisiko aufgrund genetischer Belastung wird ein früher Beginn der Früherkennung mittels Endoskopie empfohlen. Für Personen ohne pathologische Befunde bei der Erstkoloskopie ist eine Nachfolgeuntersuchung erst nach 10 Jahren erforderlich.

Der Status der Früherkennung beim kolorektalen Karzinom ist graphisch in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Früherkennung beim kolorektalen Karzinom



7. Literatur

- [1.] Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 334:155–159, 1996. PMID:8531971
- [2.] Altenhofen L, Schäfer M, Fischer M et al.: Projekt wissenschaftliche Begleitung der Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland, 2012. http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Zusammenfassung_Jahresbericht_2010.pdf
- [3.] Anderson JC, Alpern Z, Messina CR et al.: Predictors of proximal neoplasia in patients without distal adenomatous pathology. *The American Journal of Gastroenterology* 99:472–477, 2004. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04093.x
- [4.] Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al.: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375: 1624–1633, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60551-X
- [5.] AWMF S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLL_S3_KRK_14062013.pdf
- [6.] Brenner H, Altenhofen L, Katalinic A et al.: Sojourn time of preclinical colorectal cancer by sex and age: estimates from the German national screening colonoscopy database. *Am J Epidemiol* 174:1140–1146, 2011. DOI:10.1093/aje/kwr188
- [7.] Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M: Interval after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 61:1576–1582, 2012. [gutjnl-2011-301531v1](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301531v1)
- [8.] Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M: Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(43): 753–9. DOI:10.3238/arztebl.2010.0753
- [9.] Chen JG, Cai J, Wu HL et al.: Colorectal cancer screening: Comparison of transferrin and immunofecal occult blood test. *World J Gastroenterol* 18: 2682–2688, 2012. DOI:10.3748/wjg.v18.i21.2682
- [10.] De Haan, van Gelder RE, Graser A et al.: Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol* 21:1747–1763, 2011. DOI:10.1007/s00330-011-2104-8
- [11.] De Haan MC, Halligan S, Stoker J: Does CT colonography have a role for population-based colorectal cancer screening? *Eur Radiol* 22:1495–1503, 2012. DOI 10.1007/s00330-012-2449-7
- [12.] Flitcroft KL, Irwig LM, Carter SM et al.: Colorectal cancer screening: Why immunochemical fecal occult blood tests may be the best option. *BMC Gastroenterology* 12:183, 2012. DOI: 10.1186/1471-230X-12-183
- [13.] Garborg K, Holme O, Loberg M et al.: Current status of screening for colorectal cancer. *Annals of Oncology* 24: 1963–1972, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt157
- [14.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
- [15.] Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 56:210–214, 2007. DOI: 10.1136/gut.2006.101428
- [16.] Hassan C, Benamouzig R, Spada C, Ponchon T, Zullo A, Saurin JC, Costamagna G. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy* 43:780–793, 2011. DOI: 10.1055/s-0030-1256409
- [17.] Haug U, Hundt S, Brenner H: Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study. *Brit J Cancer* 99:133–135, 2008. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604427

- [18.] Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001216. DOI: 10.1002/14651858.CD001216.pub2
- [19.] Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Kolonkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
- [20.] Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>
- [21.] Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M et al.: Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 59:62–68, 2010. DOI:10.1136/gut.2009.177089
- [22.] Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A et al.: Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD009259. DOI:10.1002/14651858.CD009259.pub2
- [23.] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al.: Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 351:2704-2714, 2004. PMID:15616205
- [24.] Imperiale TF, Noninvasive screening tests for colorectal cancer. *Dig Dis* 30(suppl 2):16-26, 2012. DOI: 10.1159/000341884
- [25.] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al.: Multi-target stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*: March 19, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194
- [26.] Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C et al.: Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 39:846-851, 2004. DOI: doi:10.1080/00365520410003182
- [27.] Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I et al.: Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ* 345:e8441, 2012. DOI:10.1136/bmj.e8441
- [28.] Lindholm E, Brevinge H, Haglund E: Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *The British Journal of Surgery* 95:1029–36, 2008. DOI: 10.1002/bjs.6136
- [29.] Majek O, Gondos A, Lansen L et al.: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Brit J Cancer* 106:1875–1880, 2012. DOI:10.1038/bjc.2012.189
- [30.] Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 129:422–428, 2005. DOI:10.1053/j.gastro.2005.05.056
- [31.] Pox C, Altenhofen L, Brenner H et al.: Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 142:1460–1467, 2012. DOI:10.1053/j.gastro.2012.03.022
- [32.] Quintero E, Castells A, Bujanda L et al.: Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 366:697-706, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1108895
- [33.] Raginel T, Puvinel J, Ferrand O et al.: A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 144:918-925, 2013. DOI:10.1053/j.gastro.2013.01.042
- [34.] Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF et al.: Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology* 2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.013
- [35.] Schaefer C, Dubben HH, Weißbach L: Wer sorgt hier vor? *Onkologie* 17:220-234, 2011. DOI:10.1007/s00761-010-1994-4

- [36.] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with cancer, a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 23:2479-2516, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds236
- [37.] Schnoor M, Waldmann A, Eberle A et al.: Colorectal cancer incidence in Germany. Stage-shift 6 years after implementation of a colonoscopy screening program. *Cancer Epidemiology* 36: 417–420, 2012. DOI: 10.1016/j.canep.2012.04.008
- [38.] Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al.: Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 366:2345-2357, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1114635
- [39.] Scholefield JH, Moss SM, Mangham et al.: Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 61:1036-1040, 2012. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300774
- [40.] Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS et al.: Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 369:1106-1114, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1300720
- [41.] Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR et al.: Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 13:55-64, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70283-2
- [42.] Tao S, Hoffmeister M, Brenner H: Development and validation of a scoring system to identify individuals at high risk for advanced colorectal neoplasms: who should undergo colonoscopy screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013. S1542-3565(13)01297-4. DOI:10.1016/j.cgh.2013.08.042
- [43.] Tonus C, Sellinger M, Koss K, Neupert G: Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 18:4004-4011, 2012. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4004
- [44.] Van Rossum LG, van Rijn AF, Verbeek AL et al.: Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer* 128:1908-1917, 2011. DOI: 10.1002/ijc.25530
- [45.] Von Karsa L, Patnick J, Segnan N et al.: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy* 45:51-59, 2013. DOI:10.1055/s-0032-1325997
- [46.] Whitlock EP, Lin JS, Liles E et al Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 149: 638–658, 2008. PMID: 18838718
- [47.] Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al.: Prevention of colorectal cancer by coloscopic polypectomy. *N Engl J Med* 329:1977-1981, 1993. PMID:8247072
- [48.] Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB: evaluating test strategies for colorectal cancer screening: A decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 149:659-669, 2008. PMID: 18838717
- [49.] Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al.: Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 366:687-696, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1100370

8. Adressen der Experten

Prof. Dr. med. Dirk Arnold

Klinik für Tumorbiologie an der Albert-Ludwigs-Universität
Klinik für Internistische Onkologie Breisacher Str. 117
79106 Freiburg
Tel.: 0761 206-1800
E-Mail: arnold@tumorbio.uni-freiburg.de

Prof. Dr. med. Michael Geißler

Klinikum Esslingen
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie, Gastroenterologie und Infektiologie
Hirschlandstraße 97
73730 Esslingen a. N.
Tel.: 0711/3103 2451
E-Mail: M.Geissler@klinikum-esslingen.de

Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz

Universitätsmedizin Mannheim
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
Tel.: 0621/383-2855
E-Mail: ralf.hofheinz@umm.de

Dr. med. Christian Pox

Ruhr-Universität Bochum
Medizinische Klinik
Knappschafts Krankenhaus
In der Schornau 23-25
D-44892 Bochum
Tel.: 0234 299 83405
E-Mail: christian.p.pox@rub.de

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll

Universitätsklinikum Halle (Saale)
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie/ Haematologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
Tel. 0345-5572924
E-Mail: hans-joachim.schmoll@uk-halle.de

Lungenkarzinom (Lungenkrebs, Bronchialkarzinom)

Beteiligte Experten:

Wilfried Eberhardt, Michael Geißler, Hans Hoffmann, Michael Thomas

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Röntgenaufnahme des Thorax
 2. Untersuchungen des Sputums
 3. Computertomographie des Thorax
 4. Weitere bildgebende Verfahren
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Röntgenaufnahme des Thorax
 2. Sputumzytologie
 3. Computertomographie des Thorax
 1. Nutzen
 1. Inzidenz
 2. Krebspezifische Mortalität
 3. Gesamtmortalität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchung
 2. Nebenwirkungen / Komplikationen
 3. Falsch positive Ergebnisse
 4. Falsch negative Ergebnisse
 5. Überbehandlung
 6. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen
 7. Numbers Needed to Screen
 8. Einfluss auf die Rauchgewohnheiten
 9. Kosten
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

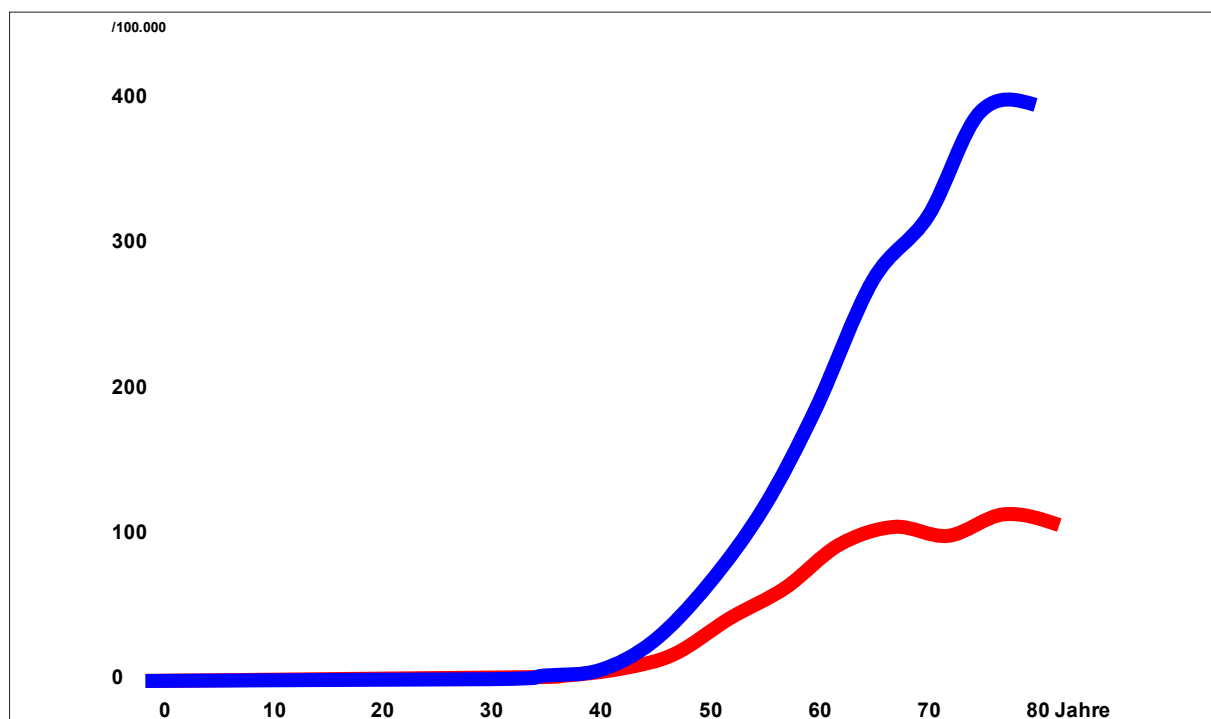
1. Bedarf

1. 1. Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2014 auf insgesamt 55.600 geschätzt [14]. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30 %. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20 % gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21 %, für Männer bei 16 %. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25 % aller krebsspezifischen Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität. Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Lungenkarzinom [14]



Altersspezifische Erkrankungsraten in Deutschland 2009-2010 [14]; **blaue** Kurve für Männer, **rote** Kurve für Frauen

1. 2. Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [17, 23]:

- erworben
 - Rauchen, auch Passivrauchen
 - anderes: ionisierende Strahlen (hohe Radonbelastung, medizinische Strahlenexposition), Feinstaub, Dieselmotorabgase, Asbest, Quarzstäube, berufliche Exposition (nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung, HIV-Infektion)
- hereditär
 - positive Lungenkrebs-Anamnese bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades.

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Das Lungenkarzinom gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen. Genom-basierte Klassifikationen führen zunehmend zu einer Diversifikation der bisher histologisch geprägten Unterteilungen. Sie zeigen unterschiedliche Entstehungswege z. B. zwischen Rauchern und Nichtrauchern, aber auch innerhalb der histologischen Subgruppen [27, 28].

Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen biologischen Entitäten des Lungenkarzinoms auch unterschiedlich schnell wachsen. Die Berechnungen der medianen Zeitspanne zwischen ersten, bildgebend nachweisbaren, Veränderungen und der klinischen Diagnose eines Lungenkarzinoms (sojourn time) variieren stark und liegen für die Computertomographie zwischen 1,38 und 3,86 Jahren [7]. Auf der Basis von mit konventionellen Röntgenaufnahmen erhobenen Daten wurde eine mediane Zeitspanne (sojourn time) zwischen 0,5 und 3,35 Jahren errechnet [25, 48] mit der kürzesten Zeitspanne für kleinzellige Karzinome [7]. Für die Kombination von Röntgenaufnahmen und Zytologie resultierte eine Zeit von 1,13 Jahren [56].

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose von Patienten mit Lungenkarzinom ist stadienabhängig. Die postoperativen 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium IA liegen bei 75-80 %, im Stadium IB bei 55-60 % [32, 45]. Im Stadium IIA sinken sie auf 45-55 %, im Stadium IIB auf 35-45 %. Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium IIIA liegen zwischen 15-40 %, im Stadium IIIB bei 5-10 % [32, 45].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Die Therapie in frühen Stadien des Lungenkarzinoms ist multimodal unter Einbeziehung von Operation, Bestrahlung und medikamentöser Therapie [16, 17, 23]. Die Prognose hat sich in den letzten Jahren nur gering verbessert. Neu seit 2004 ist der Einsatz adjuvanter Chemotherapie. Im Stadium II wurde dadurch die 5-Jahres-Überlebensrate um absolut 5 % verbessert [11, 37]. Die neuen hochwirksamen Medikamente bei molekularbiologisch charakterisierten Formen des Lungenkrebses werden bisher nur in fortgeschrittenen Stadien im Rahmen palliativer Therapiekonzepte eingesetzt.

2. 4. Methoden der Früherkennung

Klinische Studien zum Wert von Röntgenaufnahmen des Thorax in der Früherkennung von Lungenkrebs wurden seit den 1950ern durchgeführt, allein oder in Kombination mit der zytologischen Untersuchung des Sputums auf tumorverdächtige Zellen. Die große Mehrzahl der Studien wurde in der dominierenden Risikogruppe der starken, aktiven Raucher und/oder ehemaliger Raucher durchgeführt.

2. 4. 1. Röntgenaufnahme des Thorax

Röntgenaufnahmen des Thorax in einer Ebene (posterior-anterior) oder zwei Ebenen (zusätzlich lateral) sind die Standarduntersuchung zum Nachweis von Raumforderungen der Lunge. Sie können Lungenkarzinome in einem frühen Stadium entdecken [26]. Die Sensitivität für den Nachweis von Lungenkarzinomen wurde in früheren Studien mit 54 %-84 % berechnet [12]. In einer aktuellen ran-

domisierten Studie lag sie bei 75,3 %, die Spezifität bei 91,3 % [35]. Etwa 50 % von Raumforderungen mit einem Durchmesser von 6-9mm werden durch Röntgenaufnahmen des Thorax entdeckt.

2. 4. 2. Untersuchungen des Sputums

Vom Bronchialsystem ausgehende oder infiltrierende Malignome führen zu Veränderungen im Sputum. Die mikroskopische Untersuchung von Ausstrichpräparaten des Sputums kann Lungenkarzinome entdecken [31, 40, 46]. Studien zum Wert dieser Untersuchungen bei asymptomatischen Personen, analog zum Screening beim Zervixkarzinom, wurden seit den 1960ern durchgeführt. Die Angaben zur Sensitivität der Zytologie schwanken erheblich [5, 25]. Die Detektionsrate ist höher bei zentral im Bronchialsystem als bei peripher in der Lunge lokalisierten Karzinomen.

Eine potenziell höhere Spezifität und Spezifität haben proteinchemische oder molekularbiologische Untersuchungen auf Karzinom-assoziierte genetische Veränderungen [38]. Daten prospektiver Studien bei asymptomatischen Personen zur Validierung dieser Parameter liegen bisher nicht vor.

2. 4. 3. Computertomographie des Thorax

Die niedrigzeitige Computertomographie wird seit den 1990ern für die Früherkennung von Lungenkarzinomen evaluiert. Dieses auf Röntgenstrahlen basierende, bildgebende Verfahren kann Lungenkarzinome im frühen Stadium entdecken [8, 9, 50, 51, 52]. Im Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) waren 85 % der neu entdeckten Karzinome im Stadium I mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 88 % [19, 24]. In dem National Lung Cancer Screening Trial (NLST) lag die Sensitivität der Computertomographie bei 93,8 %, die Spezifität bei 73,4 % [35].

2. 4. 4. Weitere bildgebende Verfahren

Die Positronenemissionstomographie (PET) oder die Berechnung der Tumorverdopplungszeit können die Spezifität der Computertomographie weiter verbessern [2, 42]. Der Wert dieser Verfahren wurde bisher nicht primär prospektiv bei asymptomatischen Personen, sondern ergänzend zu anderen radiologischen Verfahren, untersucht.

3. Status der Früherkennung in Deutschland

In Deutschland gibt es bisher keine empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung von Lungenkrebs. Untersuchungen gehören nicht zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen.

4. Ergebnisse der Früherkennung

Ziel der Früherkennung beim Lungenkarzinom ist die Identifikation der Erkrankung in einem frühen Stadium, um die krebsspezifische Mortalität zu reduzieren.

4. 1. Röntgenaufnahme des Thorax

Studien zum Screening mithilfe von Röntgenaufnahmen des Thorax wurden von den 1950ern bis in die 1970er durchgeführt. In die meisten, prospektiv randomisierten Studien wurden Männer im Alter ≥ 40 oder 45 Jahre mit einem Zigarettenkonsum ≥ 1 Packung/Tag aufgenommen. Untersucht wurden jährliche gegen kürzere Intervalle der Röntgenuntersuchungen.

Die Daten zur Inzidenz von Lungenkarzinomen in den Früherkennungsprogrammen waren uneinheitlich [29]. In einigen Studien lag die Inzidenz im Screening-Arm etwas höher, in anderen etwas niedriger als in der Kontrolle [30, 39]. Das Signifikanzniveau von 0,05 wurde in den Studien nicht erreicht. Daten zur Mortalität wurden in einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration [20] untersucht und sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Röntgenaufnahmen des Thorax zur Früherkennung des Lungenkarzinoms [29]

Parameter	N	Risikovergleich		Relatives Risiko	Konfidenz-Intervall
		Kontrolle	Screening		
Spezifische Mortalität	81.303	7/1.000	8/1.000	1,11	0,95 – 1,31
Gesamt mortalität	170.149	83/1.000	84/1.000	1,01	0,94 – 1,08

* intensivere Kontrollen beinhaltete eine Verkürzung der Intervalle auf bis zu 4 Monate

Die Intensivierung der radiologischen Kontrollen führte nicht zu einer signifikanten Senkung der krebspezifischen oder der Gesamt mortalität.

Nur in Japan wurde im Jahr 1987 das Screening auf der Basis von Röntgenaufnahmen des Thorax und der Sputumzytologie (siehe Kapitel 4.2) eingeführt, allerdings sind die Teilnahmeraten niedrig [57].

4. 2. Sputumzytologie

In mehreren großen, prospektiv randomisierten, klinischen Studien wurde der zusätzliche Nutzen der Untersuchung des Sputums auf tumorverdächtige Zellen untersucht. Die Studien konzentrierten sich auf männliche Raucher im Alter ≥ 40 oder 45 Jahre. Die Intervalle der Sputumuntersuchungen reichten von vier- bis sechsmonatlich, die Dauer der Programme bis zu 6 Jahre [29]. Langzeitauswertungen einzelner Studien zeigten eine Senkung der krebspezifischen Mortalität im Vergleich zum Röntgen-Kontrollarm, waren aber nicht statistisch signifikant [10, 30]. Ergebnisse einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration [29] sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Sputumzytologie zur Früherkennung des Lungenkarzinoms [29]

Parameter	N	Risikovergleich		Relatives Risiko	Konfidenzintervall
		Kontrolle	Screening		
Spezifische Mortalität	20.427	29/1.000	25/1.000	0,88	0,74 – 1,03
Gesamt mortalität	10.040	97/1.000	100/1.000	1,03	0,91 – 1,15

Zytologische Untersuchungen des Sputums in 4-6 monatlichen Abständen führten zu einer leichten, aber statistisch nicht signifikanten Senkung der krebspezifischen Mortalität.

4. 3. Computertomographie des Thorax

Die Computertomographie des Thorax hat eine signifikant höhere Sensitivität als konventionelle Röntgenaufnahmen zum Nachweis pulmonaler Raumforderungen. Es liegt bisher die Auswertung einer großen, prospektiv randomisierten, klinischen Studie zum Wert der Computertomographie des Thorax in der Früherkennung des Lungenkarzinoms vor. Daten randomisierter Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Computertomographie des Thorax zur Früherkennung des Lungenkarzinoms

Studie Erstautor Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Lungen- karzinom ² (HR ³)	LK – Mortalität ⁴ (HR)	ÜL ⁵ (HR ³)
LSS Gohagan, 2005 [15]	55 – 74 Jahre, ≥ 30 Packungsjahre	Röntgen Thorax	LDCT ⁶	3.318	20 vs 40 ⁷	n. u. ⁸	n. u.
DANTE Infante, 2009 [22]	männlich, 60 – 75 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre	Beobachtung	LDCT	2.472	34 vs 60 p = 0,016	n. s. ⁹	n. s.
DLCST, Saghir, 2012 [47]	50 – 70 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre	Beobachtung	LDCT	4.104	24 vs 69 p ≤ 0,001	n. s. ⁹	n. s.
NSLT, 2011 [34] 2013 [35]	55 – 74 Jahre, ≥ 30 Packungsjahre	Röntgen Thorax	LDCT	53.454	572 vs 645 ¹¹ 1,13 ¹⁰ (1,23 – 1,23)	309 vs 247 ¹¹ 0,80 ¹⁰ (0,73 – 0,93)	2000 vs 1877 ¹² 0,93 ¹⁰ (0,86 – 0,99)

¹ N – Anzahl Patienten; ² Lungenkarzinom – Anzahl von Patienten mit Lungenkarzinom; ³ HR – Hazard Ratio, Konfidenzintervall in Klammern; ⁴ LK Mortalität – Lungenkrebspezifische Mortalität, berechnet pro 100.000 Patientenjahre;

⁵ ÜLZ – Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren, außer wenn anders gekennzeichnet; ⁶ Untersuchungsmethode: LDCT – Low Dose Computertomographie, niedrigzeiliges CT; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁸ n. u. – nicht untersucht; ⁹ n. s. – nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie; ¹¹ pro 100.000 Patientenjahre; ¹² Gesamtzahl Verstorbener;

4. 3. 1. Nutzen

4. 3. 1. 1. Inzidenz

Im National Lung Cancer Screening Trial (NLST) und in den kleineren, randomisierten Studien lag die Rate von Lungenkarzinomen beim CT-Screening höher als bei konventionellen Röntgenaufnahmen des Thorax. Im NLST befanden sich 58,3 % der Lungenkarzinome im Stadium I [35]. Diese Rate liegt im unteren Bereiche der Ergebnisse, die in nicht-randomisierten Beobachtungsstudien berichtet worden waren [18, 19, 20, 33, 36, 48].

4. 3. 1. 2. Krebspezifische Mortalität

Im NLST wurde die krebsspezifische Mortalität um 20 % gesenkt [34, 35]. In absoluten Zahlen bedeutet dies eine Reduktion der krebsspezifischen Sterblichkeit von 17/1.000 auf 13/1.000 in der Früherkennungsgruppe. In Europa wurden 7 randomisierte Studien (Belgien/Niederlande, Dänemark, Deutschland, Großbritannien und Italien) initiiert [13, 48]. Bisher publizierte Daten dieser Studien zeigen keinen Einfluss auf die krebsspezifische Mortalität [22, 41, 44, 47], allerdings liegen die Teilnehmerzahlen mit 2.472 [DANTE] bis 15.422 [NELSON] unterhalb derer des NLST [13].

4. 3. 1. 3. Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität wurde im National Lung Cancer Screening Trial (NLST) gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 6,7% gesenkt [34]. Damit ist dies die erste, große Studie zur Früherkennung von Krebserkrankungen überhaupt, bei der eine Senkung der Gesamtmortalität nachgewiesen wurde.

4. 3. 2. Risiken

4. 3. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung

Die direkte körperliche Belastung durch die Computertomographie ist gering. Die Untersuchung wird ohne Kontrastmittel durchgeführt.

4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen / Komplikationen

Kurzfristige Nebenwirkungen und Komplikationen des CT-Screening liegen vor allem in den nachfolgenden Untersuchungen zur Abklärung verdächtiger Befunde. Die Rate der sich anschließenden Biopsien liegt zwischen 1-4 %. Im NLCS Trial traten schwerwiegende Komplikationen bei 33/10.000 Personen auf [3, 34, 35], vor allem in Folge invasiver (chirurgischer) Biopsien. Die Rate schwerwiegender Komplikationen im Rahmen chirurgischer Eingriffe lag bei 14 %. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass bei 3/1.000 Personen schwerwiegende Komplikationen nach invasiver Abklärung letztendlich nicht-maligner Befunde auftraten.

Die Computertomographie ist mit einer Strahlenexposition belastet. Diese ist abhängig von der Wahl der Untersuchungstechnik. Konservative Schätzungen gehen von einer effektiven Strahlenbelastung von 1,6 mSv/Untersuchung bei Männern und von 2,1 mSv/Untersuchung bei Frauen aus [34]. Durch die über mehrere Jahre durchgeführten Screening-Untersuchungen und ggf. erforderliche Nachuntersuchungen steigt die Strahlenbelastung. Die International Commission on Radiological Protection schätzt das Risiko für ein strahleninduziertes Sekundärmalignom mit 5 %/Sv ein [21]. Kinder haben ein höheres Risiko, ältere Menschen ein niedrigeres [21]. Das Risiko für Strahlen-induzierte Lungenkarzinome erreicht seinen Gipfel im Alter von 55 Jahren [6, 49].

4. 3. 2. 3. Falsch positive Ergebnisse

In dem Kollektiv von Rauchern oder Exrauchern ist die Rate falsch positiver Ergebnisse sehr hoch. Bezogen auf alle Raumforderungen wurde sie mit 96,0 %, auf alle Raumforderungen im Durchmesser ≥ 4 mm mit 92,4 % berechnet [51, 52]. Im NLST hatten 27,3 % der Teilnehmer im CT-Arm auffällige Befunde, die bei 90,4 % zu weiteren Maßnahmen der Abklärung führten [34, 35]. In der randomisierten deutschen Studie (LUSI) lag die Rate auffälliger Befunde in der ersten Screeningrunde bei 26,6 % [4].

Bei 73,1 % der Personen mit einem positiven Befund wurde mindestens ein weiteres CT durchgeführt, bei 10,3 % ein PET-CT. Weitere invasiv diagnostische Maßnahmen waren perkutane Biopsie (2,2 %), Bronchoskopie (4,3 %) oder ein chirurgischer Eingriff (4,2 %).

4. 3. 2. 4. Falsch negative Ergebnisse

Die Anzahl von falsch negativen Ergebnissen im NLST betrug 6,2 % [35].

4. 3. 2. 5. Überdiagnostik

Überdiagnostik bezeichnet die Zahl histologisch bestätigter Lungenkarzinome, die keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten haben. Frühe Studien hatten berechnet, dass das Röntgenthorax-Screening eine Überdiagnostikrate von etwa 25 % hat [26, 30], andere Berechnungen kamen für das Screening mittels Röntgenaufnahmen mit/oder ohne Sputumzytologie sogar auf 51 % [55].

In NLST wurde eine Überdiagnostik-Rate von 18,5 % berechnet, mit erheblichen Schwankungsbreiten in Abhängigkeit von der Histologie. Höher war die Rate mit 22,5 % für nicht-kleinzellige und mit am höchsten mit 78,9 % für bronchioalveoläre Karzinome, nach neuer Nomenklatur lepidische Adenokarzinome [43]. Auf einen durch Früherkennung verhinderten, Lungenkrebs-bedingten Todesfall kamen 1,38 überdiagnostizierte Karzinome.

4. 3. 2. 6. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen

Die Kommunikation eines suspekten Befundes im Screening ist mit einer messbaren Verschlechterung der Lebensqualität verbunden, die spätere Kommunikation einer „Entwarnung“ mit einer signifikanten Verbesserung [53]. In der Mehrzahl der Untersuchungen hatte das Screening wenig Einfluss auf die Lebensqualität der Teilnehmer [20].

4. 3. 2. 7. Numbers Needed to Screen

Die Anzahl der asymptomatischen Personen, die zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles untersucht werden müssen, wurde im NLST mit 320 berechnet [3, 34].

4. 3. 2. 8. Einfluss auf Rauchgewohnheiten

Studienbegleitende Befragungen haben bisher keinen messbaren Einfluss der Früherkennung auf die Rauchgewohnheiten der Teilnehmer gezeigt, weder zum Aufhören bei Rauchern noch zum Rückfall bei Exrauchern [1, 20, 54].

4. 3. 2. 9. Kosten

Eine detaillierte Kosten-Nutzen-Analyse liegt für Deutschland bisher nicht vor.

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

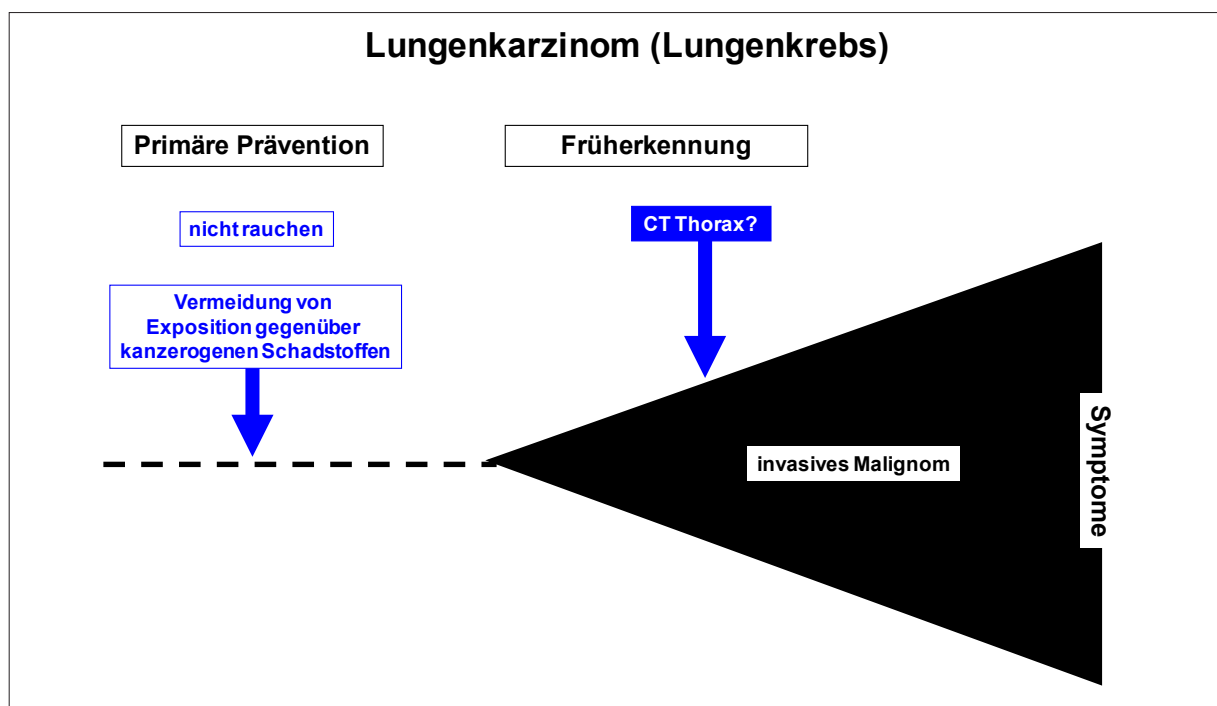
Die Studien zur Früherkennung beim Lungenkarzinom sind ein Beispiel für die Anwendung Risiko-adaptierter Früherkennung. Die einzige Studie mit dem Ergebnis einer Senkung der Mortalität hat sich auf die Risikofaktoren „Rauchen“ und „fortgeschrittenes Alter“ beschränkt. Weitere Risikofaktoren sind bekannt (siehe Kapitel 1.2) und können als Einschlusskriterien für ein Screening-Programm auch das Risiko für Komplikationen nachfolgender Diagnostik sowie von Überdiagnostik auf eine Hochrisikogruppe begrenzen.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Lungenkarzinom ist der vierthäufigste maligne Tumor in Deutschland und steht bei Männern mit weitem Abstand an erster Stelle der krebisbedingten Todesfälle. Die Inzidenz bei Frauen steigt kontinuierlich.
- In Deutschland gibt es keine empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung von Lungenkrebs. Frühere Ansätze zum Einsatz von Röntgenaufnahmen des Thorax oder der Sputumzytologie hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Senkung der Mortalität.
- Die Früherkennung mittels niedrigzeitiger Computertomographie des Thorax steigert die Detektionsrate von Lungenkarzinomen. Im National Lung Cancer Screening Trial der USA hat sie die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität bei starken Rauchern bzw. Exrauchern im Alter von 55-74 Jahren signifikant gesenkt. Risiken sind die hohe Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz. Die Ergebnisse weiterer randomisierter Studien zum CT-Screening, auch aus Europa, stehen aus.
- Durch Berücksichtigung weiterer Erkenntnisse zu Risikofaktoren kann die Hochrisikogruppe für Lungenkarzinom möglicherweise weiter begrenzt werden.

Der Status beim Lungenkarzinom ist graphisch in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Früherkennung beim Lungenkarzinom



7. Literatur

- [1.] Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J et al.: Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 64:388-392, 2009. DOI:10.1136/thx.2008.102475
- [2.] Ashraf H, Dirksen A, Loft A et al.: Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 66:315-319, 2010. DOI:10.1136/thx.2010.136747
- [3.] Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK et al.: Benefits and harms of CT screening for lung cancer: A systematic review. *JAMA* 307:2418-2429, 2012. DOI: 10.1001/jama.2012.5521
- [4.] Becker N, Motsch E, Gross ML et al.: Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:1475-1486, 2012. DOI 10.1007/s00432-012-1228-9
- [5.] Benbassat J, Regev A, Slater PE: Predictive value of sputum cytology. *Thorax* 42:165-172, 1987. DOI: 10.1136/thx.42.3.165
- [6.] Brenner DJ: Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 231:440-445, 2004. PMID:15128988
- [7.] Chien CR, Chen THH: Mean sojourn time and effectiveness of mortality reduction for lung cancer screening with computed tomography. *Int J Cancer* 122:2594-2599, 2008. DOI: DOI 10.1002/ijc.23413
- [8.] Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of baseline examinations in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 222:773-781, 2002. PMID:11867800
- [9.] Diederich S, Thomas M, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: Results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol* 14:691-702, 2004. PMID:14727146
- [10.] Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, et al. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited:a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer* 115:5007-5017, 2009. DOI: 10.1002/cncr.24545
- [11.] Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. *J Thorac Oncol* 5:220-228, 2010. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181c814e7
- [12.] Early Lung Cancer Cooperative Study Group. Early lung cancer detection: summary and conclusions. *Am Rev Respir Dis* 130:565-570, 1984. PMID:6586554
- [13.] Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH et al.: European randomized lung cancer screening trials. *J Surg Oncol* 108:280-286, 2013. DOI: 10.1002/jso.23383
- [14.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
- [15.] Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM et al.: Final results of the lung screening study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 47:9-15, 2005. DOI:10.1016/j.lungcan.2004.06.007
- [16.] Goldstraw P, Ball D, Jett JR et al.: Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 378:1727-1740, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62101-0
- [17.] Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2012. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)

- [18.] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project. Overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354:99–105, 1999. PMID:10408484
- [19.] Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project. Initial findings on repeat screenings. *Cancer* 92:153–159, 2001. PMID:1144621
- [20.] Humphrey L, Deffebach M, Pappas M et al.: Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 159:411-420, 2013. DOI:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690
- [21.] ICRP. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (Publication 60). Oxford: Pergamon, Press; 1991.
- [22.] Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 180:445-453, 2009. DOI: 10.1164/rccm.200901-0076OC
- [23.] Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2010, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007.html>
- [24.] International Early Lung Cancer Action Program Investigators: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 355:1763-1771, 2006. PMID:17065637
- [25.] Kim S, Erwin D, Wu D: Efficacy of dual lung cancer screening by chest X-ray and sputum cytology using Johns Hopkins lung project data. *Biomet Biostat* 3:3, 2012. DOI:10.4172/2155-6180.1000139
- [26.] Kubik A, Parkin DM, Khat M, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: Follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 45:26-33, 1990. PMID:2404878
- [27.] Li T, Kung HJ, Mack PC et al.: Genotyping and genomic profiling of non-small cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 31:1039-1049, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3753
- [28.] Liu J, Lee W, Jiang Z et al.: Genome and transcriptome sequencing of lung cancer reveal diverse mutational and splicing events. *Genome Res* 22:2315-2327, 2012. DOI:10.1101/gr.140988.112
- [29.] Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001991. DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub3
- [30.] Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 92:1308-1316, 2000. DOI: 10.1093/jnci/92.16.1308
- [31.] Melamed MR: Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York Study. *Cancer* 89:2356-2362, 2000. PMID:11147612
- [32.] Mountain CF: Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997. PMID: 9187198
- [33.] Mulshine JL, Sullivan DC: Lung Cancer Screening. *N Engl J Med* 352:2714-2720, 2005. PMID:15987920
- [34.] National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395-409, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873
- [35.] National Lung Screening Trial Research Team: Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 368:1980-1991, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1209120
- [36.] Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT. Results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122:15–20, 2002. DOI 10.1378/chest.122.1.15
- [37.] NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet* 375:1267-1277, 2010. PMID: 20338627

- [38.] Oak CH, Wilson D, Lee HJ et al.: Molecular approaches for the early diagnosis of lung cancer (review). *Mol Med Reports* 6:931-936, 2012. DOI:10.3892/mmr.2012.1042
- [39.] Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 306:1865-1873, 2011. DOI:10.1001/jama.2011.1591
- [40.] Papanicolaou GN, Koprowska I. Carcinoma in situ of right lower bronchus: Case Report. *Cancer* 4:141-146, 1951. PMID:14801781
- [41.] Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano` A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 21:308-315, 2012. DOI:10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6
- [42.] Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 362:593-597, 2003. PMID:12944057
- [43.] Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C et al.: Overdiagnosis in low-dose computed tomography for lung cancer. *JAMA Intern Med* 174:269-274, 2014. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.12738
- [44.] Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. : The Danish randomized lung cancer CT screening trial—overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 4:608-614, 2009. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f
- [45.] Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P: The new tumor, node and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med* 32:44-51, 2011. DOI: 10.1055/s-0031-1272868
- [46.] Saccomanno G, Saunders RP, Ellis H, Archer VE, Wood BG, Beckler PA. Concentration of carcinoma or atypical cells in sputum. *Acta Cytol*. 7:305-310, 1963. PMID:14063649
- [47.] Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 67:296-301, 2012. PMID: 22286927
- [48.] Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR et al.: Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J*, epub Feb 2014. DOI:10.1183/09031936.00164513
- [49.] Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al: Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 169:2078-2086, 2009. DOI:10.1001/archinternmed.2009.427
- [50.] Sone S, Li F, Yang Z-G, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*: 84:25-32, 2001. PMID:11139308
- [51.] Swensen S, Jett JR, Slon JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Resp Crit Care Med* 165:508-513, 2002. PMID: 11850344
- [52.] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 226:756-761, 2003. PMID:12601181
- [53.] Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM et al.: Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Brit J Cancer* 102:27-34, 2010. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605459
- [54.] Van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KA et al.: *Eur Respir J* 37:1466-1473, 2011. DOI: 10.1183/09031936.00035410
- [55.] Welch HG, Black WC: Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 102:605-613, 2010. DOI:10.1093/jnci/djq099
- [56.] Wu D, Erwin D, Rosner GL: Sojourn time and lead time projection in lung cancer screening. *Lung Cancer* 72:322-326, 2011. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.10.010
- [57.] Yoshida M, Kondo K, Tada T: The relation between the cancer screening rate and cancer mortality rate in Japan. *J Medical Investigation* 57:251-259, 2010. PMID:20847525

8. Adressen der Experten

Dr. med. Wilfried Eberhardt

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Innere Klinik und Poliklinik
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Tel.: 0201/723-2168
E-Mail: wilfried.eberhardt@uni-essen.de

Prof. Dr. med. Michael Geißler

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie
Hirschlandstraße 97
73730 Esslingen a.N.
Tel.: 0711 - 3103 2451
E-Mail: M.Geissler@klinikum-esslingen.de

Prof. Dr. med. Hans Hoffmann

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Chirurgische Abteilung
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg
Tel.: 06221-396-1104
E-Mail: hans.hoffmann@thoraxklinik-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Michael Thomas

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Internistische Onkologie der Thoraxtumoren
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg
Tel.: 06221/396-400 oder -401
E-Mail: michael.thomas@thoraxklinik-heidelberg.de

Mammakarzinom

Beteiligte Experten:

Ulrich Bick, Alexander Katalinic, Diana Lüftner

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Klinische Untersuchung
 2. Mammographie
 3. Sonographie
 4. Magnetresonanztomographie (MRT)
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Nutzen
 1. Inzidenz
 2. Krebspezifische Mortalität
 3. Gesamtmortalität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchung
 2. Überdiagnostik und Übertherapie
 3. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen
 3. Numbers Needed to Screen
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
 1. Personen mit hohem Risiko
 2. Personen mit niedrigem Risiko
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

1. Bedarf

1. 1. Epidemiologie

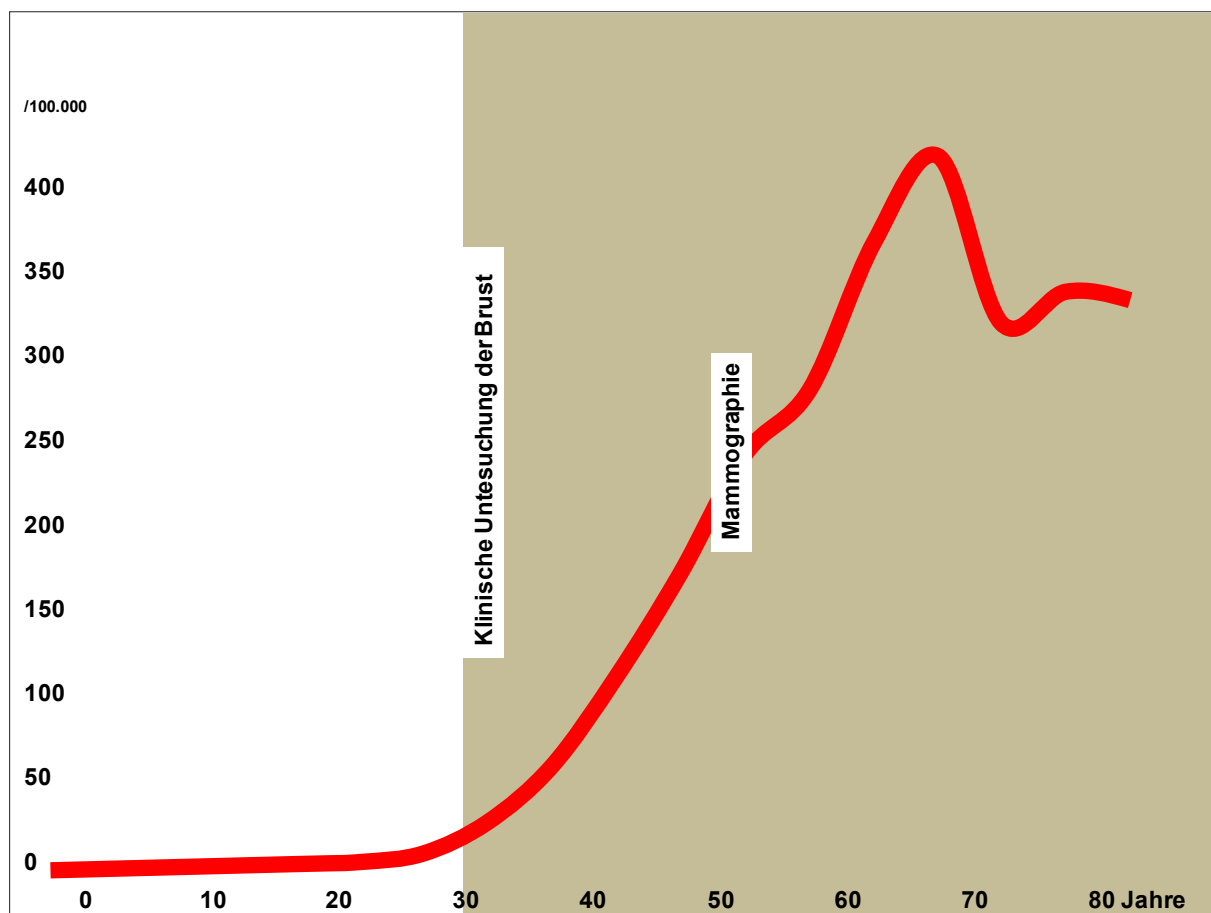
Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [17]. Die GEKID schätzt zusätzlich eine Zahl von etwa 6.000 Patientinnen mit der Diagnose eines In-situ-Karzinoms. Das Mammakarzinom macht 31,3 % aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87 %. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebsspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [17].

Brustkrebs bei Männern ist selten. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankten auf 600 für das Jahr 2014 geschätzt. Genetische Risikofaktoren haben eine große Bedeutung [33]. Männer sind nicht in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen.

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Mammakarzinom [17] und Früherkennungsprogramm



1. 2. Risikofaktoren

Das Risiko für Frauen, an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [1, 6, 41]:

- hereditär
 - definierte genetische Krankheitsbilder (5 % der Neuerkrankungen)
 - hohes Risiko: Keimbahnmutationen in den BRCA1-, BRCA2- oder RAD51C-Genen
 - mittleres und niedrigeres Risiko, z. B. Keimbahnmutationen in den STK11-, ATM-, PTEN-, CHEK-2- oder anderen Genen
 - anamnestisch familiäre Belastung
- endokrin
 - frühe Menarche
 - späte Menopause
 - späte Gravidität
 - Adipositas, postmenopausale Gewichtszunahme
 - Hormonersatztherapie (HRT) postmenopausal
- toxisch
 - Strahlenexposition der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter
 - Rauchen
 - hoher Alkoholkonsum
- kontralaterales Mammakarzinom (Erstkarzinom)

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung. Biologisch distinkte Subtypen korrelieren mit genetischer Belastung und dem Risiko für präkanzeröse Veränderungen. Sie sind zunehmend relevant für die Prognose und prädiktiv für den Einsatz unterschiedlicher Therapiestrategien [18].

Die Mehrzahl der Mammakarzinome wächst relativ langsam. Als Zeitspanne zwischen mammographisch und klinisch entdecktem Tumor wurden 1,87-2,55 Jahre für Frauen im Alter von 40-49, und 3,0 – 3,7 Jahre für Frauen im Alter von 50-59 berechnet [12, 37]. Andere Modelle berechnen für das Mammakarzinom eine Zeitspanne (sojourn time) von 1,93 und 1,98 Jahren [15].

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose des neu diagnostizierten Mammakarzinoms ist stadienabhängig. Die Heilungsraten sind am höchsten bei Patientinnen mit kleinem Tumor und ohne Hinweis auf axillären Lymphknotenbefall bzw. Fernmetastasen. In älteren Studien hatten Patientinnen mit einem durch Mammographie-Screening entdeckten Mammakarzinom eine bessere Prognose als Frauen mit einem symptomatischen Mammakarzinom [13].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Die Prognose in allen Stadien hat sich in den letzten 10-20 Jahren verbessert. Sie ist weiterhin stadienabhängig, innerhalb der Stadien aber stark von den molekularen Subtypen beeinflusst [3, 6, 18, 41]. Die Verbesserung der Prognose korreliert mit der Verfügbarkeit multimodaler Therapie einschließlich qualitätskontrollierter Operation, adjuvanter Strahlentherapie, sowie der systemischen Behandlung mittels medikamentöser Tumorthherapie (endokrin, zytostatisch, anti-HER2).

2. 4. Methoden der Früherkennung

2. 4. 1. Tastuntersuchung

Die Untersuchung der Brust ist ein Element der Früherkennung [21]. Sie kann im Sinne einer Steigerung der ‚self-awareness‘ durch die Frauen selbst oder als Bestandteil der von den Kassen finanzierten Früherkennung als ärztliche Leistung durchgeführt werden. Die Qualität ist stark von der Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängig. Zwei Metaanalysen haben eine Sensitivität von 54 % [7] und 59 % [9] für die Entdeckung eines Mammakarzinoms berechnet. Die Spezifität lag bei 94 % [7] bzw. 93 % [9], allerdings mit erheblicher Schwankungsbreite [39].

2. 4. 2. Mammographie

Die Mammographie basiert auf Röntgenstrahlen. Sie ist das am besten validierte und am breitesten eingesetzte Verfahren zur Früherkennung bei asymptomatischen Frauen. Sie wird auch in Deutschland seit den 1970ern eingesetzt. Die Sensitivität liegt zwischen 77 und 95 %, die Spezifität zwischen 96 und 96 % [38].

Die digitale Verarbeitung (digitale Mammographie) benötigt eine niedrigere Strahlenintensität als die früheren Film-basierten Verfahren. Die Sensitivität der Mammographie ist niedriger bei jüngeren Frauen und steigt mit zunehmendem Alter. Die Sensitivität kann durch ein Vier-Augen-Prinzip verbessert werden. Die Spezifität der Mammographie ist begrenzt. Verdächtige Befunde triggern die Durchführung einer gezielten Biopsie.

Nachdem mehrere randomisierte klinische Studien zum Vergleich der Mammographie gegenüber einer jeweiligen Kontrollgruppen signifikante Reduktionen der krebsspezifischen Mortalität (siehe Kapitel 4. 1. 2.) gezeigt hatten, wurden zahlreiche regionale und nationale Früherkennungsprogramme implementiert. Dabei wurden die vorhandenen Daten allerdings unterschiedlich interpretiert, u. a. liegt die untere Altersgrenze zwischen 40 und 50 Jahren, die obere zwischen 69 und 74 Jahren [42]. Auch die Untersuchungsintervalle variieren.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2002 den Schluss gezogen, dass in Früherkennungsprogrammen mit einer Teilnahmerate von mindestens 70 % eine Reduktion der krebsspezifischen Mortalität von etwa 25 % in der weiblichen Bevölkerung bei Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren erwartet kann [21]. Diese zu erzielende Teilnahmerate wurde auch in den European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis betont [30] und ist eine Zielgröße des deutschen Früherkennungsprogramms.

2. 4. 3. Sonographie

Die sonographische Untersuchung mit Hochfrequenz-Schallköpfen ist eine sensitive Methode zum Nachweis kleiner Tumore. Die meisten Studien haben die Rolle der Sonographie als ergänzende Methode zur Mammographie evaluiert. Daten prospektiv randomisierter, klinischer Studien liegen nicht vor. Die ergänzende sonographische Untersuchung nach einer negativen Mammographie bei Frauen mit einer Brustdicke von 2-4 (ACR) ergab bei 0,32 % den Nachweis eines invasiven Mammakarzinoms. Mögliche Risiken der sonographischen Früherkennung entstehen aus der erhöhten Biopsierate [29].

2. 4. 4. Magnetresonanztomographie (Mamma-MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat eine Sensitivität von ≥ 95 % für invasive Mammakarzinome ab einer Größe von 5mm. Bei Hochrisiko-Frauen liegt die Spezifität zwischen 81-97 % [39].

Die hohe Sensitivität steigert das Risiko falsch positiver Ergebnisse. Die Mamma-MRT steigert die Detektionsrate zusätzlicher Läsionen und kann das operative Vorgehen beeinflussen. Sie wird als Ergänzung zur konventionellen Mammographie eingesetzt, vor allem bei (jüngeren) Frauen mit schwerer Beurteilbarkeit aufgrund dichten Brustdrüsengewebes. In zwei randomisierten klinischen Studien fand sich allerdings kein Einfluss der ergänzenden MRT auf die krebspezifische Mortalität [31, 38]. Im Unterschied zur Mammographie fehlt bei der MRT eine international akzeptierte Standardisierung und Validierung.

Die Mamma-MRT ist Bestandteil des intensiven Überwachungsprogramms für Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko, siehe Kapitel 6.

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Die gesetzlichen Voraussetzungen für ein nationales Früherkennungsprogramm wurden im Jahr 2002 geschaffen, das Mammographie-Screening startete 2004. Die Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen umfassen:

- jährliche klinische Untersuchung der Brust durch einen Arzt ab dem 30. Lebensjahr
- zweijährliche Mammographie im Alter zwischen 50 und 69 Jahren.

Die Einladungsrate lag im Jahr 2009 bei 81,9 %, im Jahr 2010 bei 91 %. Die Teilnahmerate blieb konstant bei 54 % [25]. Innerhalb der Europäischen Union schwanken die Teilnahmeraten erheblich [42].

4. Ergebnisse der Früherkennung

4.1. Nutzen

Randomisierte klinische Studien wurden bereits seit den 1960ern in Nordamerika und Europa durchgeführt. Die Zahl von systematischen Reviews und von Metaanalysen ist weit größer als die Zahl klinischer Studien. Die Schlussfolgerungen unterschieden sich in einzelnen Punkten, vor allem aufgrund methodologischer Kriterien in der Beurteilung der Datenqualität [2, 6, 9, 20, 39]. Die aktuelle Metaanalyse durch die Cochrane Collaboration umfasst mehr als 600.000 Frauen im Alter von 39-74 Jahren, siehe Tabelle 1 [19].

Daten großer prospektiver, randomisierter, klinischer Studien zur Sonographie beim Screening asymptomatischer Frauen liegen nicht vor. Studien zur MRT fokussieren auf ihren Einsatz in Ergänzung zur Mammographie. Die Empfehlungen zur Früherkennung bei asymptomatischen Hochrisikofrauen beschränken sich auf Beobachtungsstudien [39].

4.1.1. Inzidenz

Die Inzidenz von Mammakarzinomen liegt in allen Studien signifikant höher als in den Kontrollarmen. In den USA hat sich die Zahl verdoppelt, von 112 auf 234 Fälle/100.000 Frauen. Der größte Anstieg fand sich in der altersadaptierten Inzidenzrate von In-situ-Karzinomen [35]. Die Zahl von Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sank um 8 %.

Der Qualitätsbericht des deutschen Früherkennungsprogramms ergab einen Anstieg des relativen Anteils von Tumoren in den Stadien T1a/b von 14,4 % zwischen 2000 und 2005 auf 30,8 zwischen 2005 und 2007 [24].

4. 1. 2. **Krebsspezifische Mortalität**

Es liegen inzwischen mehrere hochwertige Metaanalysen von unabhängigen Institutionen vor. Das relative Risiko liegt zwischen 0,77 und 0,81 [19]. Die Metaanalyse der Cochrane Collaboration wurde 2013 aktualisiert. Sie unterteilt die randomisierten klinischen Studien anhand der methodischen Qualität der Randomisierung, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Einfluss der Mammographie auf die krebsspezifische Mortalität [19]

Parameter	Untergruppe (Alter)	Studien	N	Relatives Risiko	Konfidenz-Intervall
Krebsspezifische Mortalität 13 Jahre Nachbeobachtung	alle	alle	599.090	0,81	0,74 – 0,87
		angemessen randomisiert	292.958	0,90	0,79 – 1,02
		suboptimal randomisiert	323.369	0,75	0,67-0,83
	< 50 Jahre	alle	329.511	0,84	0,73 – 0,96
		angemessen randomisiert	218.697	0,87	0,73 – 1,03
		suboptimal randomisiert	110.814	0,71	0,61-0,83
	≥ 50 Jahre	alle	268.874	0,77	0,69 – 0,86
		angemessen randomisiert	74.261	0,94	0,77 – 1,15
		suboptimal randomisiert	194.613	0,70	0,62-0,80

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren lag das relative Risiko bei 0,81. Das entspricht einer Senkung der krebsspezifischen Mortalität um 19 % und war statistisch signifikant sowohl für Frauen im Alter < oder ≥ 50 Jahre. Allerdings ergab die Cochrane Analyse von Studien mit qualitativ hochwertiger Randomisierung nur eine Senkung der krebsspezifischen Mortalität um 10 %.

Im norwegischen Früherkennungsprogramm wurde eine detaillierte Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf die krebsspezifische Mortalität vorgenommen. Dabei ergab sich für die Früherkennung ein Anteil von etwa einem Drittel [22]. In den europäischen Staaten korreliert die Senkung der Mortalität nicht zeitlich direkt mit der Installation von Screeningprogrammen [4].

4. 1. 3. Gesamtmortalität

Die mammographische Früherkennung hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Einfluss der mammographischen Früherkennung auf die Gesamtmortalität [19]

Parameter	Subgruppe (Alter)	Studien	N	Relatives Risiko	Konfidenz Intervall
Gesamtmortalität 13 Jahre Nachbeobachtung	alle	angemessen randomisiert	292.958	0,98	0,94 – 1,03
		suboptimal randomisiert	244.868	0,99	0,96-1,02
	< 50 Jahre	angemessen randomisiert	219.324	0,98	0,73 – 1,03
		suboptimal randomisiert	61.344	1,00	0,92-1,10
	≥ 50 Jahre	angemessen randomisiert	73.634	1,00	0,95 – 1,04
		suboptimal randomisiert	98.261	0,99	0,97-1,02

Da die Sterblichkeit am Brustkebs für etwa 2 % aller Todesursachen bei Frauen verantwortlich ist, ist der fehlende Einfluss auf die Gesamtmortalität nicht überraschend.

4. 1. 4. Morbidität

Die Intensität der multimodalen Therapie ist stadienabhängig. Der Nutzen eines mammographischen Screenings kann auch in der Vermeidung intensiver Behandlung zur Erreichung einer identisch guten Überlebensrate liegen. Patientinnen mit Stadien $\geq T_1$ bei Erstdiagnose haben ein höheres Risiko für die Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs (Ablatio mammae vs Brust-erhaltende Operation) oder einer zytostatischen Therapie entweder neoadjuvant (primär) oder adjuvant.

Da das mammographische Screening zu einer Verschiebung zu niedrigeren T und N Stadien führt, kann es zu einer geringeren Therapie-assoziierten Morbidität führen. Allerdings liegen für diese Annahme keine guten, prospektiv erhobenen Daten mit Einsatz moderner Therapiemodalitäten vor.

4. 2. Risiken

4. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchungen

Die Mammographie wird von vielen Frauen als unangenehm empfunden. Bei korrekter Durchführung (technische Anlage, Digitalisierung) ist die Strahlenexposition niedrig. Die Mammographie im Rahmen der Früherkennung kann – abhängig von Organisation und Wohnort – zu einem Arbeitsausfall von bis zu einem halben Tag führen.

4. 2. 1. Unnötige Diagnostik

Im Qualitätsbericht 2012 des deutschen Früherkennungsprogramms wurden Ergebnisse von 4.569.985 Frauen ausgewertet. Bei 5,4 % der Frauen wurde weitere Untersuchungen empfohlen, durchgeführt bei 5,2 % [24]. Biopsieergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse der im Rahmen der mammographischen Früherkennung durchgeführten Biopsien in Deutschland [24]

Biopsie	nicht-maligne	maligne	Quotient
Sonographie-gesteuert	10.627	24.076	1:2,3
Vakuum	13.715	7.791	1:0,6

Die Notwendigkeit einer wiederholten Mammographie aufgrund von Qualitätsmängeln lag bei 0,84 % mit einer breiten Schwankungsbreite zwischen den Zentren von 0,04 – 5,2 %. Die Rate inadäquater Biopsien betrug 1,73 % bei sonographischer Steuerung, 1,72 %, bei Vakuumbiopsien und 5,2 % unter Röntgenkontrolle [24].

4. 2. 2. Überdiagnostik und Übertherapie

Eines der möglichen Risiken der mammographischen Früherkennung ist Überdiagnostik. Positive mammographische Befunde führen zu weiterer, belastender Diagnostik einschließlich Biopsie. Ein zweites Risiko ist die Übertherapie durch Behandlung von Tumoren, die ohne die Früherkennung im Laufe des Lebens der Betroffenen nicht klinisch symptomatisch geworden wären und nicht zum Tod geführt hätten. Überbehandlung kann Operation, Bestrahlung und/oder medikamentöse Therapie bedeuten.

Eine aktuelle Studie auf der Basis der schwedischen Daten aus Malmö und von US Daten hat für 1.000 Frauen im Alter von 50 Jahren folgende Ergebnisse der Früherkennung berechnet [8, 40]. Sie sind in Tabelle 4 zusammengefasst, zusammen mit den Daten aus dem Gutachten des Sachverständigenrates 2001 für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, die Grundlage des Mammographie-Screenings in Deutschland waren.

Tabelle 4: Chancen und Risiken der mammographischen Früherkennung, berechnet auf 1.000 Frauen

Parameter	Ergebnisse	
	Konzertierte Aktion 2001 [23]	Beyer 2013 [8], Welch 2014 [40]
Verhinderung von Tod durch Brustkrebs	1	0,3-3,2
mindestens ein falsch positiver Mammographiebefund	250	490-670
Überdiagnostik und Übertherapie		3-14

Die jeweils niedrigeren Zahlen treffen auf Screening-Intervalle von 18-24 Monaten zu. Die Sensitivität der Mammographie ist seit den 1970er und 1980er Jahren gestiegen. Bei älteren Frauen und bei zweijährlichen Untersuchungsintervallen ist die Rate falsch positiver Ergebnisse niedriger [10]. In einer Analyse der norwegischen Daten wird die Raten überdiagnostizierter Mammakarzinome mit 10-20 % berechnet [17, 27].

4. 2. 3. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen

Falsch positive Ergebnisse führen zu einer seelischen Belastung der Betroffenen, auch des Umfeldes. Diese Belastung kann erheblich sein und bis zu 3 Jahren nach einer falsch positiven Mammographie persistieren [11].

4. 3. Numbers Needed to Screen

Die Berechnung der Anzahl asymptomatischer Frauen, die zur Vermeidung eines krebsspezifischen Todesfalles in der Früherkennung untersucht werden müssen, schwankt erheblich. Diese Varianz ist bedingt durch die angewandte Methodik, Alterskohorten, Untersuchungsabstände, Dauer der Nachbeobachtung, brustkrebsspezifische Mortalität in der jeweiligen Region zum Zeitpunkt der zugrundeliegenden Studie und anderen Faktoren. Als Anzahl asymptomatischer Personen, die zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles untersucht werden müssen, wurden zwischen 519 in einer schwedischen Studie [36] und 2.000 in der aktuellen Metaanalyse der Cochrane Collaboration berechnet [19].

Angesichts der in den letzten Jahren verbesserten Prognose von Brustkrebspatienten durch multimodale Therapie ist aktuell in Deutschland eher von einer Anzahl im höheren Schätzbereich auszugehen.

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

5. 1. Frauen mit hohem Risiko

Die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt folgende Definition zur Identifikation von Frauen mit hohem Risiko:

- kritische Mutationen in den BRCA1-, BRCA2- oder RAD51C-Genen
- heterozygotes Erkrankungsrisiko $\geq 20\%$ oder verbleibendes Lebenszeitrisiko $\geq 30\%$ auf der Basis standardisierter Prädiktionsmodelle
- Überlebende nach kindlichen Tumoren mit therapeutischer Bestrahlung der Brustwand (z. B. Hodgkin Lymphom).

Für Hochrisikofrauen mit genetischer Prädisposition hat das Deutsche Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs ein engmaschiges und intensives Überwachungsprogramm entwickelt [14]. Es steigert die Detektionsrate von Brustkrebs in frühen Stadien. Empfohlen wird eine multimodale Früherkennung unter Einschluss der Mamma-MRT [2]. Für Frauen mit BRCA1-, BRCA2- oder RAD51C-Mutationen ist es eine alternative Strategie zur prophylaktischen, bilateralen Mastektomie [14]. Die Mamma-MRT reduziert auch die Belastung dieser Frauen durch ionisierende Strahlen [32]. Allerdings ist dieses intensive Überwachungsprogramm nicht prospektiv in Bezug auf Endpunkte wie krebsspezifische Mortalität oder Lebensqualität/Patient Reported Outcome validiert.

5. 2. Frauen mit niedrigem Risiko

Auf der Basis der verfügbaren Daten hat der Gesetzgeber in Deutschland ein Altersfenster von 50-69 Jahren für die mammographische Früherkennung festgelegt. Es ist möglich, dass für jüngere Frauen mit langer Lebenserwartung ein stärkerer gesellschaftlicher Nutzen der Früherkennung nach kurativer Therapie und der Chance einer vollständigen Wiedereingliederung in das Arbeitsleben und einen reproduktiven Lebenszyklus besteht. Die aktuelle Metaanalyse der Cochrane Collaboration fand keinen signifikanten Unterschied für Frauen $\leq$ oder ≥ 50 Jahre, obwohl die Reduktion der krebs-

spezifischen Mortalität bei jüngeren Frauen mit einem RR von 0,84 geringer als bei älteren Frauen mit einem RR von 0,77 war [19].

Die Analyse der Daten ist umstritten. Das Ontario Health Technology Assessment fand 2007 keinen Nutzen für eine mammographische Früherkennung bei Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren [28]. Die U.S. Preventive Services Task Force hat im Jahr 2009 ebenfalls empfohlen, asymptomatische Frauen ohne spezifische Risikofaktoren nicht in die Früherkennung aufzunehmen [39].

Das in Deutschland festgesetzte, obere Alterslimit von 69 Jahren sollte angesichts der demographischen Entwicklung überdacht werden. Die U.S. Preventive Services Task Force empfiehlt ein zweijährliches Screening bis zum Alter von 74 Jahren. Sie kommt zu dem Schluss, dass aufgrund fehlender Daten für Frauen im Alter von 75 Jahren und älter keine Evidenz für den Nutzen der Früherkennung besteht [39].

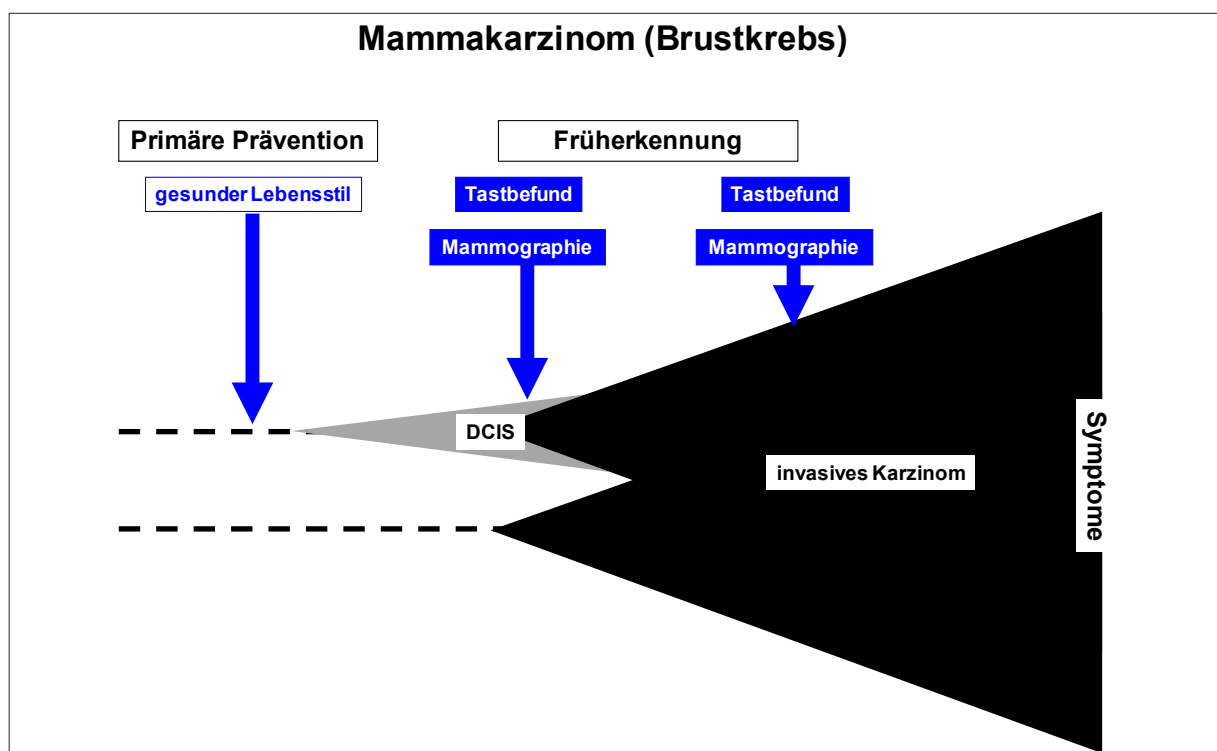
Auf der Basis einer geschätzten, durchschnittlichen Zeit von 10 Jahren zwischen Auftreten eines mammographisch nachweisbaren Brustkrebs und einem möglichen Tod an der Erkrankung wird die Früherkennung nicht bei Frauen mit einer vermutlichen Lebenserwartung unter 10 Jahren empfohlen [26].

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau.
- Die krebsspezifische Mortalität ist in den meisten industrialisierten Ländern seit etwa 1990 gesunken. Dieser Fortschritt korreliert mit der Verfügbarkeit und dem breiten Einsatz multimodaler und gezielter Therapie.
- Etwa ein Drittel der Senkung in der krebsspezifischen Mortalität kann der mammographischen Früherkennung zugeschrieben werden. Die Früherkennung hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität.
- Risiken der mammographischen Früherkennung sind Überdiagnostik, der Umgang mit falsch positiven Befunden und Übertherapie.
- Das mammographische Screening wurde 2004 in Deutschland eingeführt. Die Teilnahmeraten liegen deutlich unterhalb des auch von der EU empfohlenen Qualitätsindikators von 70 %.
- Genetische Analysen und Risiko-Scores ermöglichen die Identifikation von Hochrisikofrauen für intensive und gezielte Überwachungsprogramme. Diese sind in Leitlinien empfohlen, aber bisher nicht auf die Endpunkte krebsspezifische Mortalität und Lebensqualität/Patient-Reported-Outcome validiert.

Der Status beim Mammakarzinom ist graphisch in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Früherkennung beim Mammakarzinom



7. Literatur

- [1.] AGO: Brustkrebsrisiko und Prävention in: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2002_Brustkrebsrisiko%20und%20Pra%CC%88vention.pdf
- [2.] AGO: Früherkennung und Diagnostik in: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2003_Frueherkennung%20und%20Diagnostik.pdf
- [3.] AGO: Prognostische und prädiktive Faktoren in: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf
- [4.] Autier P, Boniol M, Gavin A et al.: Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality Database. *BMJ* 343:d4411, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d4411
- [5.] AWMF: S3 - Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/077-001_S3_Brustkrebs-Frueherkennung_lang_02-2008_02-2011.pdf
- [6.] AWMF: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_L_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf
- [7.] Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 282:1270-1280, 1999. PMID:10517431
- [8.] Bleyer A, Welch HG: Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 367:1998-2005, 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1206809
- [9.] Bobo JK, Lee NC, Thames SF: Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst.* 92:971-976, 2000. PMID:10861308
- [10.] Braithwaite D, Zhu W, Hubbard RA et al.: Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates? *J Natl Cancer Inst.* 2013 Mar 6;105(5):334-41. DOI:10.1093/jnci/djs645
- [11.] Brodersen J, Siersma VD: Long-Term Psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 11:106-115, 2013. DOI:10.1370/afm.1466
- [12.] Chen Y, Brock G, Wu D: Estimating key parameters in periodic breast cancer screening- Application to the Canadian National Breast Screening Study Data. *Cancer Epidemiol* 34:429-433, 2010. DOI:10.1016/j.canep.2010.04.001
- [13.] Connor RJ, Chu KC, Smart CR. Stage-shift cancer screening model. *J Clin Epidemiol* 42: 1083 – 1095, 1989. PMID:2681551
- [14.] Deutsches Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs; <http://www.mammamia-online.de/MMSpezialBuch.pdf>; <http://www.brca-netzwerk.de/>
- [15.] Draisma G, van Rosmalen J: A note on the catch-up time method for estimating lead or sojourn time in prostate cancer screening. *Stat Med* 32:3332-3341, 2013. DOI:10.1002/sim.5750
- [16.] Falk RS, Hofving S, Skaane P et al.: Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *Int J Cancer* 133:705-712. DOI:10.1002/ijc.28052

- [17.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
- [18.] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24:2206-2223, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt303
- [19.] Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD001877, 2013. DOI:10.1002/14651858.CD001877.pub5
- [20.] Independent UK panel on breast cancer screening: The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 380: 1778–1786, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61611-0
- [21.] International Agency for Research on Cancer: IARC Handbooks of Cancer Prevention: Breast Cancer Screening, IARC Press 2002.
- [22.] Kalager M, Zelen M, Langmark F et al.: Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in norway. *N Engl J Med* 363:1203-1210, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1000727
- [23.] Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates, Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Deutscher Bundestag Drucksache 14/6871, 2001.
- [24.] Kooperationsgemeinschaft Mammographie: Berichtszeitraum 2008-2009, 2012.
- [25.] Kooperationsgemeinschaft Mammographie: Evaluationsbericht 2010, 2014. http://www.mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/evaluationsbericht2010_20140220.pdf
- [26.] Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I et al.: Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ* 345:e8441, 2012. DOI:10.1136/bmj.e8441
- [27.] Lund E, Mode N, Waaseth M et al.: Overdiagnosis of breast cancer in the Norwegian Breast Cancer Screening Program estimated by the Norwegian Women and Cancer cohort study. *BMC Cancer* 13:614, 2013. DOI:10.1186/1471-2407-13-614
- [28.] Medical Advisory Secretariat. Screening mammography for women aged 40 to 49 Years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2007; 7:1-32, 2007. PMID:23074501
- [29.] Nothacker M, Duda V, Hahn M et al.: Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 9:335, 2009. DOI:10.1186/1471-2407-9-335
- [30.] Perry N, Broeders M, de Wolf C et al.: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Annals of Oncology* 19: 614–622, 2008. DOI:10.1093/annonc/mdm481
- [31.] Peters NHGM, van Esser S, van den Bosch MAAJ et al.: Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: The MONET – Randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 47: 878-886, 2011. DOI:10.1016/j.ejca.2010.11.035
- [32.] Pijpe A, Andrieu N, Easton DF et al.: Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 345:e5660, 2012. DOI:10.1136/bmj.e5660
- [33.] Ruddy KJ, Winer EP: Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol* 24:1434-1443, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt025
- [34.] Shen Y, Yang Y, Inoue LYT et al.: Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst* 97:1195 – 1203, 2005. DOI: 10.1093/jnci/dji239

- [35.] Surveillance , Epidemiology, and End Results (SEER) Program Research Data (1973–2007), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2010 , based on the November 2009 submission. <http://www.seer.cancer.gov/>.
- [36.] Tabar L, Vitak Chen TH et al.: Swedish two-county trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 260:658-63, 2011. DOI:10.1148/radiol.11110469
- [37.] Taghipour S, Banjevic D, Miller AB et al.: Parameter estimates for invasive breast cancer progression in the Canadian National Breast Screening Study. *British Journal of Cancer* 108, 542–548, 2013. DOI:10.1038/bjc.2012.596
- [38.] Turnbull LW, Brown S, Harvey I et al.: Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 375:563-571. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62070-5
- [39.] U.S. Preventive Services Task Force: Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 151:716-726, 2009. DOI:10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00008
- [40.] Welch HG, Passow HJ: Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med.* 174:448-454, 2014. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.13635
- [41.] Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
- [42.] Wübker A: Explaining variations in breast cancer screening across European countries. *Eur J Health Econ Epub Jun 13, 2013*. DOI:10.1007/s10198-013-0490-3

8. Adressen der Experten

Prof. Dr. med. Ulrich Bick

Charité Campus Virchow Klinikum
Institut für Radiologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel.: 030 450 – 527022
E-Mail: ulrich.bick@charite.de

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Universität zu Lübeck
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie Institut für Krebs epidemiologie e.V.
Ratzeburger Allee 160, Haus 50
23562 Lübeck
Tel.: 0451 5005440
E-Mail: alexander.katalinic@uksh.de

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Charité Campus Benjamin Franklin
Med. Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030 450-513524
E-Mail: diana.lueftner@charite.de

MELANOM DER HAUT (SCHWARZER HAUTKREBS)

Beteiligte Experten:

Jürgen C. Becker, Michael Fluck, Alexander Katalinic

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Hautuntersuchungen durch geschulten Arzt
 2. Selbstuntersuchung der Haut
 3. Weitere Methoden
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Hautuntersuchung durch geschulten Arzt
 1. Nutzen
 1. Inzidenz
 2. Krebspezifische Mortalität
 3. Gesamtmortalität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchung
 2. Nebenwirkungen / Komplikationen
 3. Falsch positive Ergebnisse
 4. Falsch negative Ergebnisse
 5. Überdiagnostik
 6. Kosten
 2. Selbstuntersuchung der Haut
 3. Andere Methoden
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
 1. Teilnahme an der Früherkennung
 2. Personen mit hohem Risiko
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

1. Bedarf

1. 1. Epidemiologie

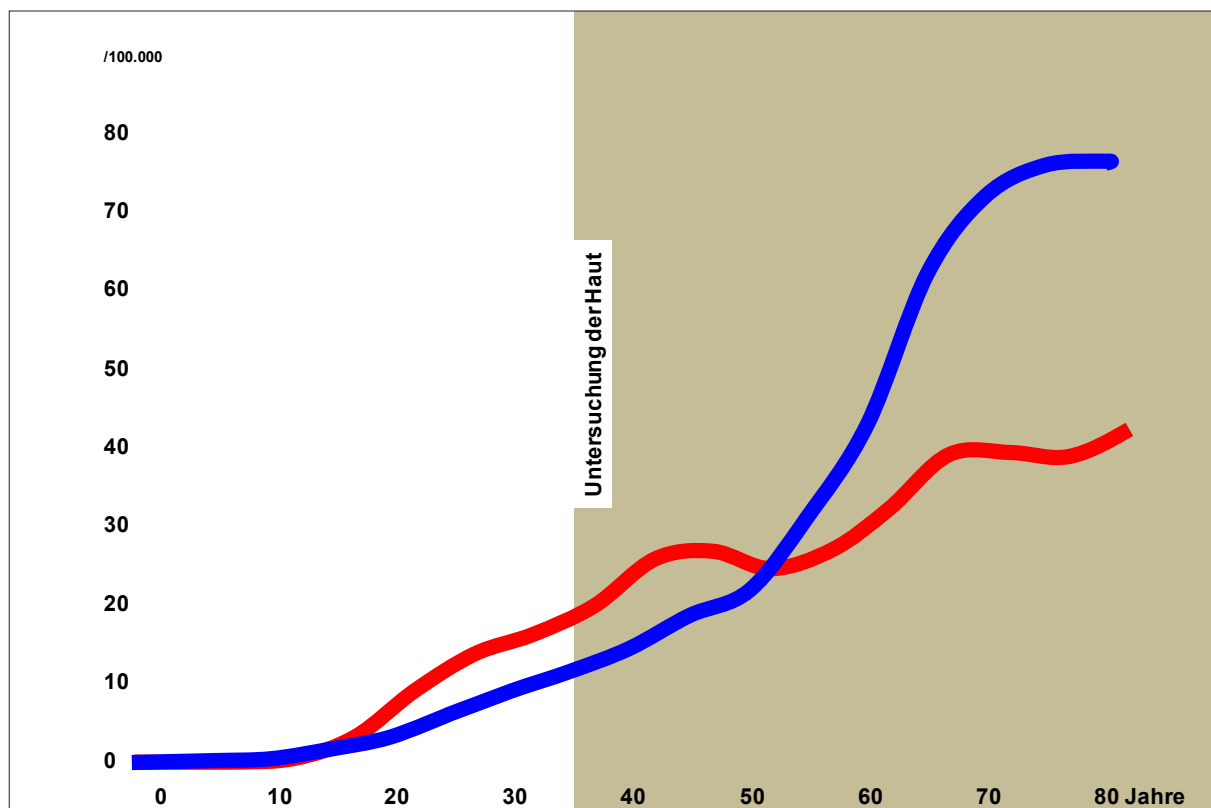
Bösartige Tumore der Haut sind die häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Im Jahr 2010 wurden über 200.000 Neuerkrankte registriert [19]. Schätzungen gehen von noch höheren Zahlen aufgrund unvollständiger Dokumentation aus. Histologisch dominieren die Basalzellkarzinome, gefolgt von den Plattenepithelkarzinomen und den Melanomen. Aufgrund seines aggressiven Wachstums hat das Melanom die größte Bedeutung für die Hautkrebs-spezifische Mortalität.

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2014 werden 19.700 neue Erkrankungsfälle erwartet [19]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20 % bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 59, für Männer bei 66 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom der häufigste, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 94 % für Frauen und bei 89 % für Männer [19]. Die Mortalität ist in den letzten 10-15 Jahren konstant.

Wegen der ungünstigen Prognose fortgeschrittener Melanome ist deren Früherkennung ein wesentliches Ziel des Hautkrebsscreenings. Bei Basal- und Plattenepithelkarzinomen steht Vermeidung von Morbidität durch ausgedehnte lokale Manifestation, Vermeidung von Rezidiven und auch von Kosten im Vordergrund.

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Melanom [19] und Früherkennungsprogramm



Altersspezifische Erkrankungsraten in Deutschland 2009-2010 [7]; **blaue** Kurve für Männer, **rote** Kurve für Frauen

1. 2. Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [3, 23]:

- genetisch / konstitutionell
 - heller Hauttyp als prädisponierender Faktor bei UV Exposition
 - multiple melanozytäre Naevi
 - positive Familienanamnese (≥ 2 Verwandte ersten Grades)
 - hereditäre Prädisposition mit definierten genetischen Aberrationen
- erworben / toxisch
 - UV-Exposition, vor allem im Kindes- und Jugendalter
 - melanozytäre Naevi
 - Immunsuppression
 - nach maligner Erkrankung im Kindesalter

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Melanome gehen von Melanozyten aus. Die Pathogenese wird bestimmt durch ein Zusammenspiel genetischer Prädisposition unterschiedlich hoher Penetranz (z. B. Mutationen von CDKN2A, CDK4), genetisch kontrolliertem Phänotyp (z. B. MC1R-Polymorphismen, helle Haut) und externen Faktoren (vor allem Exposition gegenüber ultravioletten Strahlen in der Kindheit) [8, 31]. Klinisch ist das Melanom ein sehr heterogener Tumor. Das Spektrum der Verläufe reicht von Subtypen wie dem Lentigo-maligna-Melanom, das sich über Jahre aus einer persistierenden Lentigo maligna entwickelt, bis zu rasch progredienten Melanomen mit primär vertikal invasivem Wachstum und früher Neigung zur Metastasierung.

Diese Heterogenität wird zunehmend auch molekularbiologisch entschlüsselt und führt zur Identifikation definierter Signaltransduktionswege. Sie können klinischen Subtypen zugeordnet werden und sind in fortgeschrittenen Stadien bereits prädiktiv für Konzepte der medikamentösen Tumorthherapie [28].

Formen wie das Aderhautmelanom oder Schleimhautmelanome unterscheiden sich auch biologisch von den Melanomen der Haut und sind nicht Gegenstand der auf Hautkrebs ausgerichteten Früherkennungsmaßnahmen.

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose von Patienten mit Melanom ist stadienabhängig. Die relativen 10-Jahresüberlebensraten liegen für Patienten im Stadium IA bei 95 %, im Stadium IB bei 85 %, im Stadium IIA bei 65-70 %, im Stadium IIB bei 55-60 %, im Stadium IIC bei 40 %. Das Stadium IIIA hat eine bessere Prognose mit 10-Jahresüberlebensraten von 70-75 %, im Stadium IIIB aber nur von 40-45 % [4]. Patienten im Stadium IV haben 5-Jahres-Überlebensraten unter 10 %. Von prognostischer Bedeutung ist die Tumordicke bei Erstdiagnose. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland betragen für das Stadium T1 103,2 %, T2 95,1 %, T3 bei 78,6 % und T4 bei 55,7 %. Patienten ohne positive Lymphknoten haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 95,3 %, bei N+ von 56,1 % [12].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

In den letzten Jahrzehnten hat es einige Veränderungen in der Therapie von Patienten mit Melanom gegeben. Standardisierte Stadienerhebung auf der Basis der initialen Tumordicke einschl. des Einsatzes der

Wächterlymphknotenbiopsie verbessert das krankheitsfreie Überleben und reduziert für die Subgruppe der nodal-positiven Patienten mit intermediärer Tumordicke die krebsspezifische Mortalität [27]. Die adjuvante Therapie von Risikopatienten in den Stadien II und III mit IFN-alpha hat die krebsspezifische Mortalität um 11 % und das krankheitsfreie Überleben um 18 % verbessert [26]. Fortschritte der medikamentösen Tumorthherapie für Patienten im metastasierten Stadium sind die gezielte Inhibition bei definierten Mutationen des BRAF Gens und die immunmodulatorische Therapie mit monoklonalen Antikörpern [23]. Sie führen zu einer signifikanten Verlängerung der mittleren Überlebenszeit in der palliativen Situation. Für die Beurteilung ihres Einflusses auf die 5-Jahres-Überlebensrate sind längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

2. 4. Methoden der Früherkennung

2. 4. 1. Hautuntersuchung durch geschulten Arzt

Die visuelle Untersuchung der gesamten Haut von der behaarten Kopfhaut bis zu den Zehenzwischenräumen ist ein Standardvorgehen in der Früherkennung und auch Basis des deutschen Programms. Die Daten zur Sensitivität der Hautuntersuchung liegen zwischen 42 und 100 %, zur Spezifität zwischen 70 und 98 % [1, 9, 32, 36]. Allerdings wurden diese vergleichenden Daten mehrheitlich an Bildern, nicht an Patienten erhoben. Schulung steigert die Detektionsraten [36].

2. 4. 2. Selbstuntersuchung der Haut

Die Mehrzahl von Melanomen wird durch Betroffene selbst oder durch Angehörige entdeckt [25]. Eine Alternative zum Screening durch Ärzte ist die Selbstuntersuchung der Haut nach entsprechender Instruktion. Dieses Vorgehen wurde für definierte Risikogruppen evaluiert. Die Daten zur Sensitivität liegen zwischen 70 und 91 % und zur Spezifität zwischen 51 und 87 % [1, 32, 36]. In Auckland war die Detektionsrate dünner Läsionen höher bei der Untersuchung durch Ärzte als bei Untersuchung durch Nicht-Ärzte [25].

2. 4. 3. Weitere Methoden

Die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) verwendet polarisiertes Licht und mikroskopische Vergrößerung zur besseren Beurteilung von suspekten Hautveränderungen. Die fotografische, z. T. computergestützte Dokumentation potenziell maligner Läsion objektiviert Befunde, deren regelmäßige Beobachtung zur frühzeitigen Entdeckung von Melanomen führen und die Operationsraten nicht-maligner Läsionen reduzieren kann.

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Früherkennung von Hautkrebs gehört in Deutschland seit 2008 zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Sie besteht in

- Inspektion der gesamten Haut durch geschulte Hausärzte oder Dermatologen, und Abklärung auffälliger Befunde durch Dermatologen zweijährlich ab dem 35. Lebensjahr.

4. Ergebnisse der Früherkennung

4. 1. Untersuchung der Haut

Daten prospektiv randomisierter klinischer Studien zum Nutzen der Inspektion der Haut in der Früherkennung des Melanoms liegen nicht vor, entsprechend fehlen auch Metaanalysen.

4. 1. 1. Nutzen

Daten vergleichender Beobachtungsstudien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Inspektion der Haut

Erstautor / Jahr	Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Melanom ² (HR ³)	Melanom-Mortalität ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵
Berwick, 1996 [5]		Z. n. Melanom	keine Selbst-Untersuchung	Selbst-Untersuchung	1.199	0,66 ⁹ (KI 0,44-0,99)	0,37 ⁹ (KI 0,16-0,84)	n.u. ⁸
Katalinic, 2012 [22]	Schleswig-Holstein	≥ 20 Jahre Frauen	kein Screening	Screening	265.306		1,4 vs 0,7 ⁷	n. u.
Katalinic, 2012 [22]	Schleswig-Holstein	≥ 20 Jahre Männer	kein Screening	Screening	94.982		1,9 vs 1,0	n. u.

¹ N - Anzahl Probanden; ² Melanom – kumulative Inzidenz oder Inzidenz pro 1000 Personenjahre; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ Melanom-Mortalität – Melanomspezifische Mortalität; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ n. u. – nicht untersucht; ⁹ Hazard Ratio für Neue Therapie;

4. 2. 1. 1. Inzidenz

In dem in Schleswig-Holstein durchgeführten SCREEN-Projekt stieg die Rate von Melanomen bei Frauen um 8,9 %, bei Männern um 4,0 %, und sank danach wieder ab [34]. Die parallele Auswertung von Patienten ohne Früherkennungsprogramm im Saarland zeigte im selben Zeitraum keine wesentliche Änderung der jährlichen Inzidenz.

Im SCREEN-Projekt wurden maligne Hauttumore bei 0,8 % der Teilnehmer entdeckt. Der relative Anteil von Melanomen lag bei 19 %, von Basalzellkarzinomen bei 63 %, von Plattenepithelkarzinomen bei 13 % [35].

In mehreren Beobachtungsstudien führte die Früherkennung zu einer höheren Rate von Melanomen mit geringerer Dicke [10, 13, 14, 18, 29]. Im SCREEN-Projekt stieg vor allem die Rate der In-situ-Melanome sowie der T1-Tumore [14]. Allerdings fand in dieser Zeit auch eine Änderung der TNM-Klassifikation statt, so dass die Übernahme der Zahlen etwas eingeschränkt ist. Der Anteil von Tumoren im Stadium T4 veränderte sich in der Beobachtungsphase nicht.

4. 1. 1. 2. Krebspezifische Mortalität

Einen Eindruck von der möglichen Wirkung der Früherkennung auf die krebsspezifische Mortalität gibt der Vergleich der schleswig-holsteinischen Daten mit den Daten der benachbarten Bundesländer [22]. Danach sank die spezifische Mortalität um etwa die Hälfte.

4. 1. 1. 3. Gesamtmortalität

In den Beobachtungsstudien wurde der Einfluss des Hautkrebsscreenings auf die Gesamtmortalität nicht untersucht [5, 11, 22].

4. 1. 2. Risiken

4. 1. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung

Die Belastung einer Ganzkörperinspektion der Haut durch Hausärzte oder Dermatologen ist gering, die Untersuchung selbst dauert etwa 15 Minuten.

4. 1. 2. 2. Nebenwirkungen / Komplikationen

In dem SCREEN Projekt wurden Exzisionen bei 4,4 % der Teilnehmer durchgeführt. Bei 19,4 % der Teilnehmer wurde ein maligner Hauttumor entdeckt [35]. Überdurchschnittlich häufig wurden Biopsien bei jungen Teilnehmern veranlasst.

4. 1. 2. 3. Falsch positive Ergebnisse

Als falsch positiv werden Ergebnisse bewertet, bei denen eine Exzision die visuelle Verdachtsdiagnose nicht bestätigt. Die Rate falsch positiver Ergebnisse lag im SCREEN-Projekt für alle Formen von Hautkrebs bei 80,6 % [35]. Bei jüngeren Teilnehmern lag die Rate höher als bei älteren. In Euromelanoma wurde bei 2,8 % der Früherkennungsteilnehmer ein Melanom-verdächtiger Befund erhoben, bei 0,35 % fand sich ein histologisch bestätigtes Melanom [33], entsprechend einer Rate falsch positiver Inspektionsbefunde von 87,5 %. Die Raten schwankten erheblich zwischen den verschiedenen europäischen Staaten. Im Programm der American Academy of Dermatology lag die Detektionsrate von Melanomen bei 0,15 %, die Rate falsch positiver Inspektionsbefunde bei 83 % [18]. Die relativ geringe Belastung einer Hautbiopsie für den Patienten kann die Bereitschaft zur großzügigen Indikationsstellung fördern.

Ein Problem liegt möglicherweise auch im „Goldstandard“ der pathohistologischen Beurteilung. Die Rate von Diskrepanzen zwischen Untersuchern ist relativ hoch. In vergleichenden histologischen Untersuchungen zur Differenzierung eines Melanoms von benignen Veränderungen wurden Kappa-Werte von 0,61 bzw. 0,50 [16] erzielt. Neuere Daten zeigten eine bessere Übereinstimmung mit Werten von über 80 % [30], allerdings schlechtere Raten bei der Differenzierung von Melanomen gegenüber Borderline-Läsionen, bei Biopsien von jüngeren Patienten und von Patienten mit genetischer Belastung [7]. Auch bei der Beurteilung von T1-Tumoren ≤ 1 mm traten bei 15,5 % der Proben klinisch relevante Diskrepanzen auf [15].

4. 1. 2. 4. Falsch negative Ergebnisse

Falsch negative Ergebnisse können durch einen bei der Inspektion der Haut übersehenen Befund, eine histopathologische Fehlbeurteilung oder durch einen Intervalltumor bei rasch progredientem Wachstum entstehen [36]. Daten prospektiver Studien mit sorgfältigen Nachuntersuchungen und ausreichender Nachbeobachtungszeit fehlen.

4. 1. 2. 5. Überdiagnostik

Durch das Screening werden auch Befunde diagnostiziert und potenziell operiert, die während der Lebenszeit der Betroffenen zu keinen Beschwerden und nicht zu einer Verkürzung der Lebenszeit geführt hätten. Das Risiko ist höher bei Formen wie dem Lentigo-maligna-Melanom. Mangels randomisierter Studien kann der Anteil von überdiagnostizierten Melanomen nicht exakt beziffert werden.

4. 1. 2. 6. Kosten

Eine Ganzkörperinspektion der Haut ist weniger apparativ als personalaufwändig. Sie wird von qualifizierten Ärzten durchgeführt. Eine Kostenanalyse aus den USA berechnete den Gewinn an Quality-Adjusted-Life Years (QALY) durch die Früherkennung und deren Kosten [17, 24]. Bei einmaligem Screening würden die Kosten US\$ 7.300/QALY, bei zweijährlicher Untersuchung US\$ 58.000/QALY und bei jährlicher Untersuchung US\$ 450.000/QALY betragen [24, 36].

4. 2. Selbstuntersuchung der Haut

Eine vergleichende Kohortenstudie aus dem Ende der 1980er bei Patienten mit Vorgeschichte eines Melanoms zeigte eine signifikante Reduktion der Melanom-Inzidenz, eine deutliche, aber nicht signifikante Senkung der Rate von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, und eine signifikante Reduktion der krebsspezifischen Mortalität, siehe Tabelle 1. Allerdings war die Rate der Teilnehmer an der Selbstuntersuchung mit 15 % niedrig [5, 6] und die Studie insgesamt nicht umfangreich.

4. 3. Andere Methoden

Prospektiv, randomisierte Untersuchungen zum Wert von Methoden wie Dermoskopie oder fotografischer Dokumentation im Vergleich zur konventionellen Hautuntersuchung mit dem Endpunkt Inzidenz, niedrigeres Tumorstadium und Mortalität fehlen.

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

5. 1. Teilnahme an der Früherkennung

Eine Alternative zum Screening der gesamten Bevölkerung ist die Identifikation von Personen mit hohem Risiko. Dieses Vorgehen berücksichtigt auch, dass die Teilnahmerate an flächendeckenden Früherkennungsmaßnahmen nicht sehr hoch ist und das Kollektiv der Teilnehmer nicht mit dem Kollektiv der Hochrisikopatienten identisch ist. Die Sterblichkeit beim Melanom ist höher bei Männern in höherem Lebensalter. An bisherigen Früherkennungsprogrammen haben vor allem Frauen teilgenommen. Im Programm der American Academy for Dermatology (AAD) der USA lag ihr Anteil bei 62 % [21], im SCREEN-Projekt bei 74 % [34].

Die geschätzten Zahlen über die Teilnahmeraten an der Hautkrebs-Früherkennung in Deutschland liegen zwischen 30 und 38 % [20].

5. 2. Personen mit hohem Risiko

Für Personen mit definierter genetischer Belastung wird eine intensiviertere Früherkennung empfohlen, allerdings bisher ohne Daten klinischer Studien zum optimalen Datum der Erstuntersuchung und/oder zu den Intervallen.

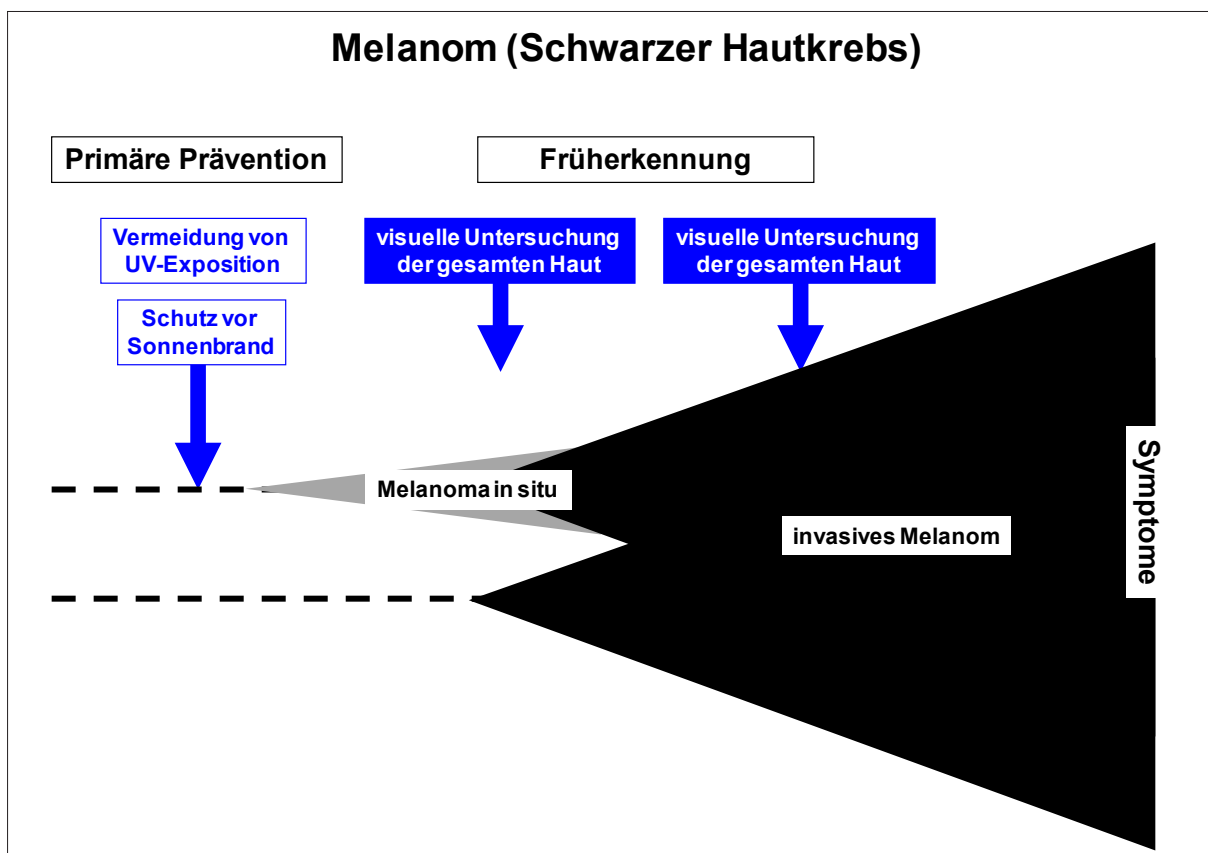
Für Personen ohne hereditäre Belastung wurden unterschiedliche Risikofaktoren identifiziert. Dazu gehören Vorgeschichte eines Melanoms, männliches Geschlecht, Alter über 50 Jahre und Veränderungen existierender Hautläsionen. Im Screening-Programm der American Academy of Dermatology der USA wurde auch die Nicht-Betreuung durch Dermatologen als Risikofaktor identifiziert [21].

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Tumore der Haut sind die häufigsten Neoplasien in Deutschland.
- Während Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome eine höhere Inzidenz haben, wird die hautkrebspezifische Mortalität fast ausschließlich durch das Melanom verursacht. Ziel des Hautkrebscreenings zur Detektion von Melanomen ist die Senkung der Mortalität. Ziel des Hautkrebscreenings zur Detektion von Basalzell- und Plattenepithelkarzinom ist die Vermeidung von Morbidität und die Senkung der Kosten für die Behandlung fortgeschrittener Tumore.
- Es gibt keine prospektiv randomisierten, klinischen Studien, die einen positiven Einfluss der Früherkennung von Hautkrebs auf die Mortalität zeigen.
- Das SCREEN-Projekt, eine Beobachtungsstudie aus Schleswig-Holstein, zeigte eine gesteigerte Inzidenz von Melanomen durch Früherkennung mit indirekten Hinweisen auf eine Senkung der krebsspezifischen Mortalität. Sie sind Grundlage des jetzigen, bundesweiten Früherkennungsprogramms mit Untersuchung der Haut durch geschulte Ärzte.
- Risiken der Früherkennung sind falsch positive und falsch negative Ergebnisse, Überdiagnostik und Übertherapie. Im Vergleich zu anderen Krebsfrüherkennungsprogrammen sind die Risiken als gering bzw. wenig schwerwiegend einzustufen.
- Das 2008 gestartete Früherkennungsprogramm in Deutschland ist weltweit einzigartig.

Der Status beim Melanom ist graphisch in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Früherkennung beim Melanom



7. Literatur

- [1.] Aitken JF, Janda M, Elwood M et al.: Clinical outcomes from skin screening clinics within a community-based melanoma screening program. *J Am Acad Dermatol* 54:105–114, 2006. DOI:10.1016/j.jaad.2005.08.072
- [2.] Albert LS, Rhodes AR, Sober AJ (1990) Dysplastic Balch M, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging classification. *J Clin Oncol* 27:6199-6206, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799
- [3.] AWMF S3 - Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Konsultationsfassung 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-024.html>
- [4.] Balch M, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging classification. *J Clin Oncol* 27:6199-6206, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799
- [5.] Berwick M, Begg CB, Fine JA et al.: Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 88:17–23, 1996. DOI: 10.1093/jnci/88.1.17
- [6.] Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L et al.: Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 97:195-199, 2005. DOI: 10.1093/jnci/dji019
- [7.] Braun RP, Gutkowitz-Krusin D, Rabinovitz H et al.: Agreement of dermatopathologists in the evaluation of clinically difficult melanocytic lesions: how golden is the ‚gold standard‘? *Dermatology* 224:51-58, 2012. DOI:10.1159/000336886
- [8.] Chatzinasiou F, Lill CM Kypreou K et al.: Comprehensive field synopsis and systemic meta-analysis of genetic association studies in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 103:1227-1235, 2011. DOI:10.1093/jnci/djr219
- [9.] Chen SC, Bravata DM, Weil E et al.: A comparison of dermatologists’ and primary care physicians’ accuracy in diagnosing melanoma: a systematic review. *Arch Dermatol* 137:1627-1634, 2001. PMID: 11735713
- [10.] Curiel-Lewandrowski C, Gim CC, Swetter SM et al.: Survival is not the only valuable endpoint in melanoma screening. *J Invest Dermatol* 132:1332-1337, 2012. DOI: 10.1038/jid.2012.3
- [11.] Curiel-Lewandrowski C, Chen SC, Swetter SM et al.: Screening and prevention measures in melanoma: is there is survival advantage. *Curr Oncol Rep* 14:458-467, 2012. DOI:10.1007/s11912-012-0256-6
- [12.] Eisemann N, Jansen L, Holleczek B et al.: Up-to-date results on survival of patients with melanoma in Germany. *Brit J Dermatol. BJD* 167:606-612, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2133.2012.11039.x
- [13.] Eisemann N, Waldmann A, Geller AC et al.: Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Impact of Skin Cancer Screening on Incidence. *Journal of Investigative Dermatology* 134, 43–50, 2014. DOI:10.1038/jid.2013.304
- [14.] Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A: Inzidenz des malignen Melanoms und Veränderung der stadienspezifischen Inzidenz nach Einführung eines Hautkrebsscreenings in Schleswig-Holstein. *Bundesgesundheitsbl* 57:77–83, 2014. DOI: 10.1007/s00103-013-1876-1
- [15.] Eriksson H Frohm-Nilsson M, Hedblad MA et al.: Interobserver variability of histopathological prognostic parameters in cutaneous malignant melanoma: impact on patient management. *Acta Derm Venereol* 93:411-416, 2013. DOI:10.2340/00015555-1517
- [16.] Farmer ER, Gonin R, Hanna MP: Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. *Hum Pathol* 27:528-531, 1996. PMID: 8666360
- [17.] Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, et al. Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol* 41:738–745, 1999. PMID: 10534637
- [18.] Geller AC, Zhang Z, Sober AJ et al.: The first 15 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening programs: 1985-1999. *J Am Acad Dermatol* 48:34-41, 2003. PMID: 12522368

- [19.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
- [20.] GBE kompakt, August 2012: Inanspruchnahme der Hautkrebs-Früherkennung. http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=15219::Hautkrebs
- [21.] Goldberg, MS, Doucette JT, Lim HW et al.: Risk factors for presumptive melanoma in skin cancer screening: American Academy of Dermatology National Melanoma/Skin Cancer Screening Program experience 2001-2005. *J Am Acad Dermatol* 57:60-6, 2007. DOI:10.1016/j.jaad.2007.02.010
- [22.] Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA et al.: Does skin cancer screening save lives? An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer* 118:5395–5402, 2012. DOI:10.1002/cncr.27566
- [23.] Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
- [24.] Losina E, Walensky RP, Geller A, et al. Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol* 43:21–28, 2007. DOI: 10.1001/archderm.143.1.21
- [25.] McPherson M, Elwood M, English DR et al.: Presentation and detection of invasive melanoma in a high-risk population. *J Am Acad Dermatol* 54:783-792, 2006. DOI:10.1016/j.jaad.2005.08.065
- [26.] Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102:493-501, 2010. DOI: 10.1093/jnci/djq009
- [27.] Morton DL, Thompson, Cochran AJ et al.: Final trial report of sentinel-node biopsies versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 370:599-609, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460
- [28.] Romano E, Schwartz GK, Chapman PB et al.: Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol* 12:913-922, 2011. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70274-6
- [29.] Schneider JS, Moore II DH, Mendelsohn ML: Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. *J Am Acad Dermatol* 58:741–749, 2008. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.10.648
- [30.] Shoo BA, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M: Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma at a melanoma referral center. *J Am Acad Dermatol* 62:751-756, 2010. DOI:10.1016/j.jaad.2009.09.043
- [31.] Udayakumar D, Mahato B, Gabree M et al.: Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. *Semin Cutan Med Surg* 29:190-195, 2010. DOI: 10.1016/j.sder.2010.06.002
- [32.] U.S. Preventive Services Task Force: Screening for Skin Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 150:188-193, 2009. PMID:19189908
- [33.] Van der Leest RJT, de Vries E, Bulliard JL et al.: The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010. *JEADV* 2011, 25, 1455–1465, 2011. DOI:10.1111/j.1468-3083.2011.04228.x
- [34.] Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA et al.: Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany – an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer* 106:970–974, 2012. DOI: 10.1038/bjc.2012.22
- [35.] Waldmann A, Nolte S, Geller AC et al.: Frequency of excisions and yields of malignant skin tumors in a population-based screening intervention of 360288 whole-body examinations. *Arch Dermatol* 148:903–910, 2012. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.893

[36.] Wolff T, Miller T: Screening for Skin Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 150:194-198, 2009. DOI: 10.7326/0003-4819-150-3-200902030-0000

8. Adressen der Experten

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen C. Becker

LKH - Universitätsklinikum Graz
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie
Klinische Abteilung für Allgemeine Dermatologie
Auenbruggerplatz 8
8036 Graz
Tel.: 0043 316 385 72808
E-Mail: juergen.becker@medunigraz.at

Dr. med. Michael Fluck

Fachklinik Hornheide
Fachabteilung Internistische Onkologie
Dorbaumstraße 300
48157 Münster
Tel.: 0251 32 87- 431
michael.fluck@fachklinik-hornheide.de

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Universität zu Lübeck
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie Institut für Krebs Epidemiologie e.V.
Ratzeburger Allee 160, Haus 50
23562 Lübeck
Tel.: 0451 5005440
E-Mail: alexander.katalinic@uksh.de

MULTIPLES MYELOM (PLASMOZYTOM)

Beteiligte Experten:

Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Ralph Naumann, Hans Salwender

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Eiweißelektrophorese
 2. Weitere Methoden
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Nutzen
 2. Umgang mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
 3. Risiken
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
6. Literatur
7. Adressen der Experten

1. Bedarf

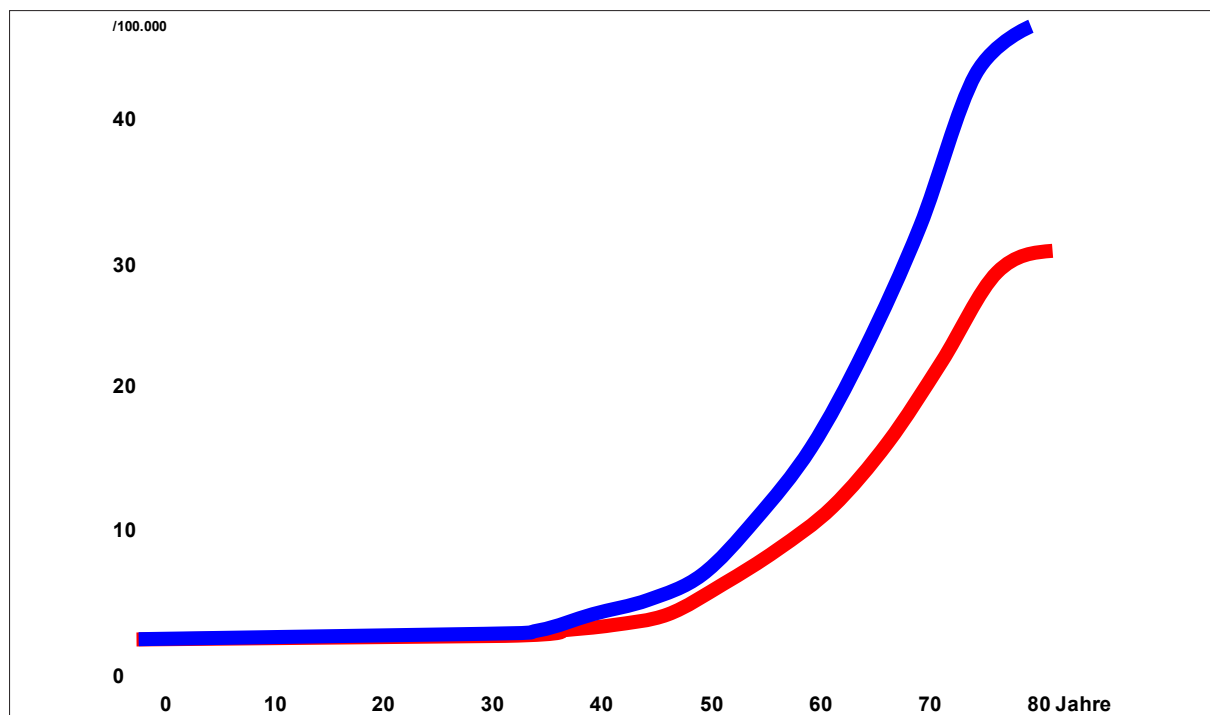
Das Multiple Myelom ist ein Paradebeispiel für maligne Erkrankungen mit hoher krebspezifischer Mortalität, bei denen eine Früherkennung, mittels Eiweißelektrophorese, durch wenig belastende Laboruntersuchungen möglich ist. Da bisher ungenügende Daten vorliegen, die den Nutzen einer antineoplastischen Therapie in einem frühen Stadium gegenüber einem fortgeschrittenen Stadium belegen, gibt es kein Früherkennungsprogramm bei asymptomatischen Personen. Andererseits führt die routinemäßige Durchführung von Eiweißelektrophoresen sehr häufig zur Verdachtsdiagnose eines Multiplen Myeloms oder verwandter Erkrankungen mit konsekutiver, unterschiedlich intensiver und belastender Diagnostik und ist repräsentativ für die Diskussion über den Umgang mit inzidentellen Malignomverdachtsbefunden.

1.1. Epidemiologie

Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1 % aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr 2014 auf 3.600 Männer und 3.000 Frauen geschätzt [7]. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 74 Jahre bei Frauen. Die altersstandardisierte Inzidenzrate hat sich in den letzten Jahren kaum verändert, während die Fallzahlen – der demographischen Entwicklung folgend – leicht angestiegen sind.

Die relative, krebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 45 %. Die relative, krebspezifische Mortalität ist den letzten Jahren leicht rückläufig [7]. Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Multiplen Myelom [7]



Altersspezifische Erkrankungsraten in Deutschland 2009-2010 [7]; blaue Kurve für Männer, rote Kurve für Frauen

1. 2. Risikofaktoren

Bei der großen Mehrzahl von Patienten ist die Ätiologie nicht geklärt. Eine familiäre Häufung ist selten, für Verwandte ersten Grades konnte jedoch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Produkten der Petrochemie/Gummiverarbeitung, sowie Adipositas und chronische Infektionen werden, neben anderen, als mögliche Risikofaktoren diskutiert [10, 16, 22].

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Das Multiple Myelom ist eine klinisch und biologisch heterogene Erkrankung. Sie entsteht vermutlich durch maligne Transformation von Vorläuferzellen in Keimzentren und schreitet fort durch Vermehrung transformierter Zellen in Nischen des Knochenmarks. Die Analyse der zahlreichen genetischen Aberrationen hat inzwischen zur Identifikation unterschiedlicher, onkogener Signalübertragungswege und klinisch distinkter Subgruppen geführt [1, 6]. Der Erkrankung geht regelhaft eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus [12, 17, 23].

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose des Multiplen Myeloms ist stadienabhängig, aber auch im niedrigen Stadium für die große Mehrzahl der Patienten nicht kurativ behandelbar. Mit der 1975 eingeführten Stadieneinteilung nach Salmon und Durie war eine grobe Abschätzung der vorhandenen Tumormasse möglich. Eine neue Einteilung zur Prognoseabschätzung wurde 2005 von der International Myeloma Working Group mit dem International Staging System (ISS) eingeführt [8]. Patienten im Stadium I haben eine mittlere Überlebenszeit von 62 Monaten, im Stadium II von 44 Monaten und im Stadium III von 29 Monaten [8]. Diese Daten stammen aus der Zeit vor Einführung der neuen Substanzen zur Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom. Neuere Daten deuten darauf hin, dass die Prognose einschließlich des Ansprechens auf spezifische Therapie vor allem von den biologischen Subtypen determiniert wird [9].

Die aktuellen Behandlungsalgorithmen orientieren sich nicht an Stadien, sondern an der Behandlungsbedürftigkeit und dem Allgemeinzustand [9].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Standard in der Therapie symptomatischer, behandlungsbedürftiger Patienten seit vielen Jahren ist die Kombination von hochdosierten Steroiden und Zytostatika, bei gutem Allgemeinzustand gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation. Seit der Mitte der 2010er Jahre sind mit den immunmodulatorisch wirkenden Medikamenten und Proteasomen-Inhibitoren neue Substanzen als Arzneimittel zugelassen worden, die die progressionsfreie und auch die Gesamtüberlebenszeit der Patienten signifikant verbessern. Für Subgruppen von jüngeren Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation die Prognose weiter verbessern, auch mit kurativem Anspruch [9].

2. 4. Methoden der Früherkennung

2. 4. 1. Eiweißelektrophorese

Die Eiweißelektrophorese gehört in vielen Krankenhäusern und auch in hausärztlichen sowie internistischen Praxen zum Routineprogramm der laborchemischen Analytik. Sie wird eingesetzt zur

Differenzierung des Gesamteiweißes und kann Hinweise z. B. auf Entzündungsprozesse und Defizite der Eiweißproduktion liefern. Sie erlaubt auch die Identifikation monoklonaler Immunglobuline innerhalb der Fraktion der Gammaglobuline. Dadurch werden viele Personen mit monoklonaler Gam-mopathie unklarer Signifikanz (MGUS) diagnostiziert. MGUS ist definiert durch den laborchemischen Nachweis kompletter oder inkompletter, monoklonaler Immunglobuline im Serum von Personen ohne klinische Symptomatik. Die MGUS hat per se keinen Krankheitswert. Bei Erstdiagnose muss sie differenzialdiagnostisch von einem Multiplen Myelom, einem anderen malignen Lymphom oder einer Amyloidose abgegrenzt werden.

Die MGUS-Prävalenz bei asymptomatischen Personen liegt in Deutschland in der Altersgruppe zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr bei 3,5 % [5]. In den USA liegt die Prävalenz bei Personen ≥ 50 Jahre bei 3,2 %. Die Inzidenz steigt mit dem Alter auf 5,3 % für Personen ≥ 70 Jahre und auf 8,9 % für Personen ≥ 85 Jahre [14, 21].

Die Eiweißelektrophorese ist eine gut validierte Methode der Labordiagnostik.

2. 4. 2. Weitere Methoden

Untersuchungen zur Sicherung der Verdachtsdiagnose eines Multiplen Myeloms beinhalten die Immunfixationselektrophorese zur Differenzierung der Immunglobulinklasse, die validierte Quantifizierung des pathologischen Immunglobulins, die Bestimmung des Quotienten der freien Leichtketten und die bildgebende Diagnostik des Skelettsystems. Diese Untersuchungen werden als weiterführende Diagnostik eingesetzt.

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Es gibt in Deutschland kein Programm zur Früherkennung des Multiplen Myeloms. Die Daten zum Nutzen der Behandlung asymptomatischen Patienten sind ungenügend. Ergebnisse größerer randomisierter klinischer Studien stehen aus [4].

4. Ergebnisse der Früherkennung

4. 1. Nutzen

Die Eiweißelektrophorese ist eine geeignete Methode zur Früherkennung von Patienten mit Multiplen Myelom oder verwandten Erkrankungen. Es liegen inzwischen Ergebnisse von prospektiv randomisierten klinischen Studien zur Therapie asymptomatischer Patienten vor. Die Therapie mit immunmodulatorischen und/oder knochenmodifizierenden Substanzen führte z. T. zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und in einer Studie auch zur Verbesserung des Gesamtüberlebens [19], siehe Tabelle 1. Allerdings ist die Zahl der Studienpatienten niedrig, und es fehlt eine differenzierte Analyse von Langzeiteffekten.

Tabelle 1: Therapie asymptomatischer Patienten mit Multiplem Myelom

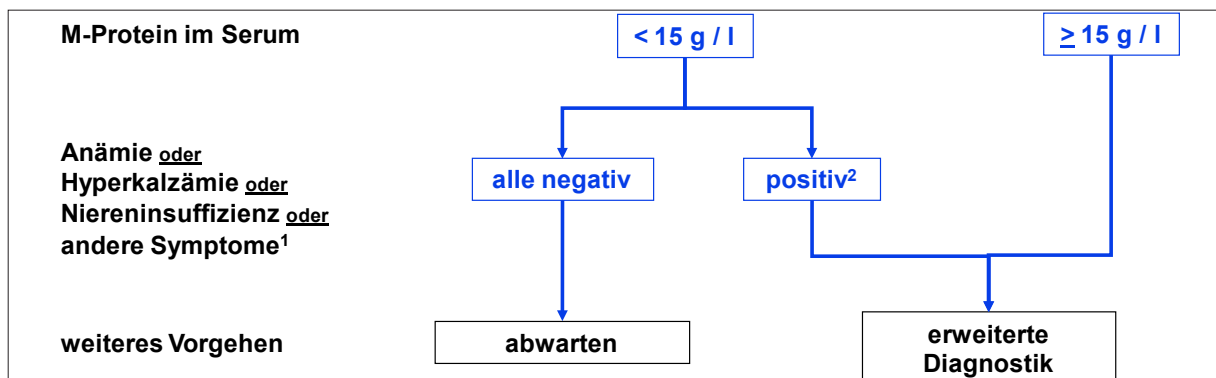
Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
D'Arena, 2011 [2]	Beobachtung	Pamidronat	180	48 vs 46 ⁵ n. s. ⁶	n. s.
Witzig, 2013 [24]	Zoledronat	Zoledronat + Thalidomid	68	14,4 vs 18,8 p = 0,02	n. s.
Mateos, 2013 [19]	Beobachtung	Lenalidomid + Dexamethason	119	21 vs n.e. ⁸ 0,18 ⁶ p ≤ 0,0001	80 vs 94 ⁹ 0,32 p = 0,03

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² PFÜ – progressionsfreies Überleben oder Zeit bis zur Progression in % nach 5 Jahren, außer wenn anders gekennzeichnet; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. s. - nicht signifikant; ⁷ n. e. - nicht erreicht; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ % Überlebende nach 3 Jahren;

4. 2. Umgang mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Das Risiko für das Vorliegen eines Multiplen Myeloms bei MGUS ist abhängig von der Menge und der Immunglobulin-Klasse des pathologischen Eiweißes. Empfehlungen internationaler und deutscher Leitlinien zum Vorgehen bei IgG-MGUS sind in Abbildung 2 dargestellt [10].

Abbildung 2: Algorithmus zur weiteren Diagnostik bei IgG-MGUS [10]



¹ andere Symptome – Symptome, die auf ein therapiebedürftiges Multiples Myelom hinweisen; ² damit ist ein MGUS bereits ausgeschlossen;

Bei Personen mit einem M-Protein ≤15g/l ist das Risiko für das Vorliegen eines Multiplen Myeloms sehr niedrig. Das Progressionsrisiko und damit die Überwachung richten sich nach der Menge des M-Proteins. Personen mit einem M-Protein ≥25g/l haben ein Progressionsrisiko von etwa 50 % nach 20 Jahren, verglichen mit einem Risiko von etwa 15 % bei einem M Protein ≤5 g/l [3, 11, 12, 13, 15, 25]. Bei Niedrigrisiko-Personen werden keine regelmäßigen Nachuntersuchungen empfohlen [18, 20].

4. 3. Risiken

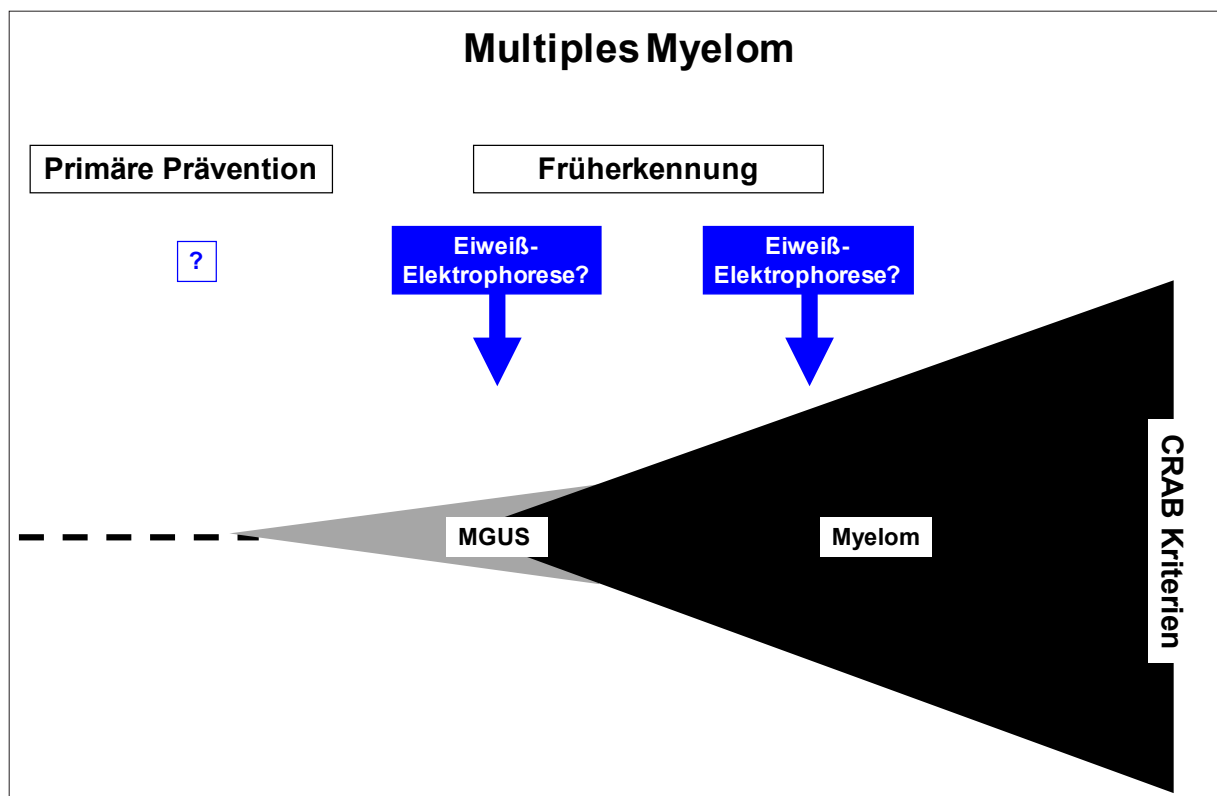
Das Risiko der weiteren Abklärung einer MGUS liegt in der Durchführung einer Knochenmarkbiopsie zum Ausschluss einer Infiltration durch ein Multiples Myelom und/oder bildgebender Diagnostik zum Ausschluss von Osteolysen, Osteopenie oder Osteoporose. Bei Personen mit einem M-Gradienten $\leq 15\text{g/l}$ wurde nur bei 7,3 % eine Knochenmarkinfiltration $\geq 10\%$ Plasmazellen gefunden [18]. Daten zu den Kosten weiterführender, nicht-leitliniengerechter Diagnostik bei Niedrigrisiko-Personen fehlen.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Multiple Myelom ist die dritthäufigste maligne hämatologische Erkrankung in Deutschland.
- Die krebspezifische Mortalität ist hoch. Bei der großen Mehrzahl von Patienten verläuft die Erkrankung chronisch. Da es bisher nur ungenügende Daten gibt, die den Nutzen einer antineoplastischen Therapie in einem frühen Stadium gegenüber einem fortgeschrittenen Stadium belegen, ist ein Früherkennungsprogramm bei asymptomatischen Personen außerhalb von Studien nicht sinnvoll.
- Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ist eine Präkanzerose. Sie ist häufig, allerdings beträgt die Rate von Übergängen zum Multiplen Myelom nur etwa 1%/Jahr.
- Das Risiko der weitverbreiteten Durchführung der Eiweißelektrophorese ist die Überdiagnostik bei MGUS. Leitlinien-gerechte Algorithmen erlauben eine Risiko-adaptierte Diagnostik und Nachuntersuchung auf der Basis der Immunglobulinklasse und der Menge des M-Proteins.
- Die Adhärenz an die Empfehlungen der Leitlinien ist unklar.

Der Status der Früherkennung beim Multiplen Myelom ist graphisch in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Früherkennung beim Multiplen Myelom



6. Literatur

- [1.] Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC: Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun* 5:2997, 2014. DOI: 10.1038/ncomms3997
- [2.] D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C et al.: Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 52:771-775, 2011. DOI:10.3109/10428194.2011.553000
- [3.] Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al.: Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 375:1721-1728, 2010. PMID: 20472173
- [4.] Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A: Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood* 122:4172-4181, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-08-520890
- [5.] Eisele L, Dürig J, Hüttmann A et al.: Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Annals of Hematology* 91:243-248, 2012. DOI: 10.1007/s00277-011-1293-1
- [6.] Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al.: International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia* 23:2210-2221, 2009. DOI: 10.1038/leu.2009.174
- [7.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Auflage:120 – 123, 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
- [8.] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.: International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242
- [9.] Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
- [10.] Kortüm M, Einsele H, Naumann R et al.: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2010. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus>
- [11.] Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM et al.: Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 94:1714-1720, 2009. DOI: 10.3324/haematol.2009.010066
- [12.] Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Med* 1978;64:814-826. PMID: 645746
- [13.] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al.: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-569. PMID: 11856795
- [14.] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362-1369. PMID: 16571879
- [15.] Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors on progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:121-1127. DOI: 10.1038/leu.2010.60
- [16.] Landgren O, Linet MS, McMaster ML et al.: Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study. *International Journal of Cancer* 118:3095-3098, 2006. DOI: 10.1002/ijc.21745
- [17.] Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* 113:5412-5417, 2009. DOI: 10.1182/blood-2008-12-194241

- [18.] Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *European Journal of Haematology* 91:356–360, 2013. DOI:10.1111/ejh.12172
- [19.] Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 369:438-447, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1300439
- [20.] Rajan AM, Rajkumar SV: Diagnostic evaluation of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *European Journal of Haematology* 91:561–562, 2013. DOI:10.1111/ejh.12198
- [21.] Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-817. DOI 10.1182/blood-2005-03-1038
- [22.] Wallin A, Larsson SC: Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 47:1606-1615, 2011. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.01.020
- [23.] Weiss BM, Abadie J, Verma P et al.: A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 113:5418-5422, 2009. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195008
- [24.] Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ et al.: A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 27:220-225, 2013. DOI: 10.1038/leu.2012.236
- [25.] Zingone A, Kuehl WM: Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Seminars in Hematology* 48:4-12, 2011. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.003

7. Adressen der Experten

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-40001
E-Mail: einsele_h@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Medizinische Klinik V
Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 / 56-8003
E-Mail: hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Ralph Naumann

Zentrum für Innere Medizin
Stiftungsklinikum Mittelrhein gGmbH, Evangelisches Stift Sankt Martin
Johannes-Müller-Str. 7
56068 Koblenz
Tel.: 0261/137-3403
E-Mail: ralph.naumann@stiftungsklinikum.de

Dr. med. Hans Salwender

Abteilung für Hämatologie, Onkologie, Stammzelltransplantation
Asklepios Klinik Altona
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
Tel.: 040/18 18 81-1211
E-Mail: h.salwender@asklepios.com

PROSTATAKARZINOM

Beteiligte Experten:

Carsten Bokemeyer, Axel Heidenreich, Reinhold M. Schaefer

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Digitale Rektale Untersuchung (DRU)
 2. Prostata-Spezifisches Antigen (PSA)
 3. Bildgebende Verfahren
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Nutzen
 1. Inzidenz
 2. Krebspezifische Mortalität
 3. Gesamtmortalität
 4. Morbidität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchung
 2. Überdiagnostik
 3. Übertherapie
 3. Numbers Needed to Screen
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
 1. Personen mit hohem Risiko
 2. Personen mit niedrigem Risiko
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

1. Bedarf

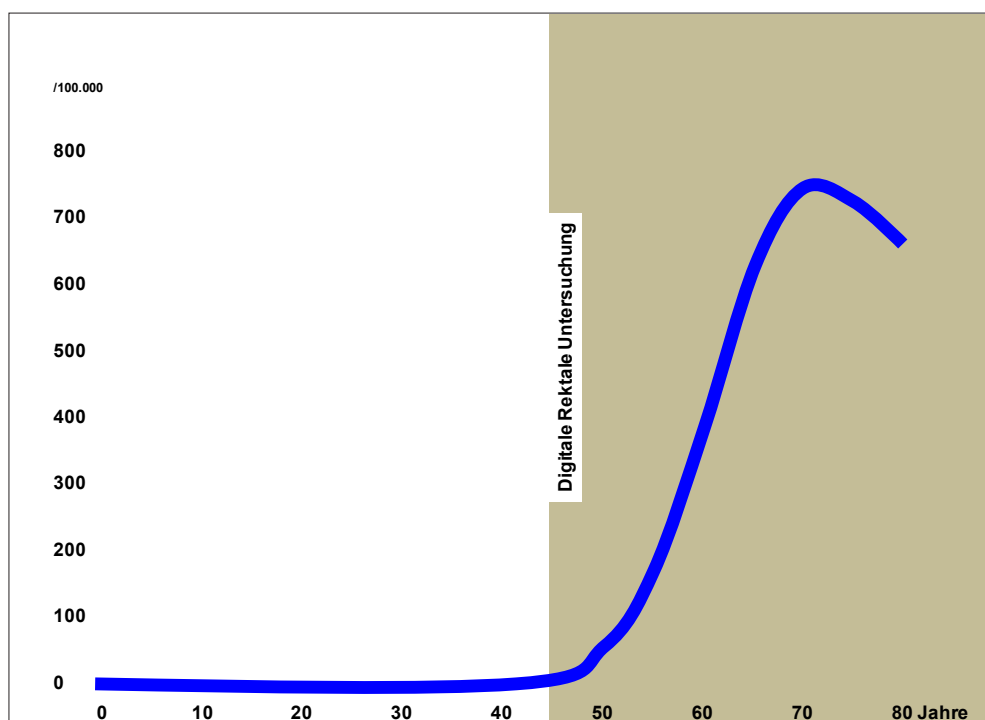
1. 1. Epidemiologie

Prostatakrebs ist in Deutschland der mit Abstand häufigste bösartige Tumor des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr auf 74.100 geschätzt [8]. Prostatakrebs macht 26,1% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern aus. Das mediane Alter liegt bei 70 Jahren. Die Zahl der Neuerkrankten ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen. Auch die altersadaptierte Inzidenz stieg über etwa 2 Jahrzehnte, ist aber seit 2003 stabil. Ähnliche Tendenzen werden in anderen industrialisierten Ländern beobachtet.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom beträgt 93%. Die Mortalität ist seit der Mitte der 1990er kontinuierlich gesunken [8]. Der Rückgang der krebsspezifischen Mortalität korreliert zeitlich mit der breiten Anwendung des PSA-Tests, aber auch mit der Verfügbarkeit und Anwendung multimodaler Therapie.

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Prostatakarzinom [8] und Früherkennungsprogramm



1. 2. Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [2, 3, 10]:

- zunehmendes Alter
- Afroamerikaner
- hereditär
 - positive Familienanamnese
 - Träger von BRCA1- und BRCA2-Mutationen
- hohe Aufnahme von Vitamin E

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Histologisch handelt es sich bei über 98 % der Patienten um Adenokarzinome. Prostatakarzinome sind androgensensitiv, die Tumorzellen exprimieren Androgenrezeptoren. Die Zeitspanne zwischen dem ersten Nachweis histologischer Veränderungen und dem Auftreten klinischer Symptome beträgt mehrere Jahre. Unterschiedliche mathematische Modelle berechnen diese Zeitspanne (sojourn time) zwischen 9,4 und 15,9 Jahren [7].

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose des neu diagnostizierten Prostatakarzinoms ist stadienabhängig. Heilungsraten sind am höchsten bei Männern mit niedriger Tumorlast und lokal begrenztem Tumor. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom liegt die krebsspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren bei 90-97 % [1, 2, 10].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Eine wesentliche therapeutische Innovation der letzten 20 Jahre war die Einführung verschiedener Formen der Bestrahlung in die Erstlinientherapie. Neue Operationstechniken reduzieren die Rate belastender Langzeitnebenwirkungen. Die Innovationen in der lokalen Therapie ermöglichen dem Patienten eine Wahl zwischen verschiedenen Verfahren, haben die Prognose aber nicht verbessert [2, 10].

Eine weitere Veränderung war die Einführung und breite Anwendung langdauernder antiandrogener Therapie in der primären, der adjuvanten und der palliativen Therapie. Randomisierte Studien zum Einsatz der antiandrogenen Therapie in den verschiedenen Indikationen zeigen jeweils signifikante Verbesserung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [2, 3, 10].

2. 4. Methoden der Früherkennung

Die lange Vorlaufzeit zwischen ersten histologischen Veränderungen und klinischer Symptomatik eröffnet die Chance zur Früherkennung.

2. 4. 1. Ärztliche Tastuntersuchung (Digitale Rektale Untersuchung (DRU))

In der dorsalen Peripherie der Prostata lokalisierte Tumore können durch eine digitale rektale Untersuchung (DRU) entdeckt werden. Ein wesentlicher Teil der Tumore in kurativ behandelbaren Stadien wird aber durch die Palpation nicht erfasst [10]. Eine Metaanalyse von 2003 hat für die DRU eine Sensitivität von 53,2 % und eine Spezifität von 83,6 % für den Nachweis eines Prostatakarzinoms errechnet [16]. Eine frühere Metaanalyse mit stringenterer Auswahl aussagekräftiger Studien hatte eine Sensitivität von 64 % und eine Spezifität von 97 % errechnet [13].

Prospektive randomisierte klinische Studien haben die PSA-Testung mit der DRU kombiniert. In der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) triggerte ein PSA Wert ≥ 3.0 ng/ml die Durchführung einer DRU [23]. In Männern mit erhöhten PSA Werten beim initialen Screening lag der positive prädiktive Wert einer verdächtigen DRU bei 48,6 % im Vergleich zu 22,4 % für Männer mit einer normalen DRU [9]. Der prädiktive Wert nahm bei Folgeuntersuchungen ab. DRU hat das Potenzial zur Begrenzung invasiver Überdiagnostik. Gezielte randomisierte Studien mit diesem Endpunkt fehlen.

Die aktualisierte S3-Leitlinie von 2013 zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms hat die Stärke der Empfehlung zum Einsatz der DRU in der Früherkennung gegenüber der Version von 2009 von ‚soll‘ auf ‚sollte‘ herabgestuft [2].

2. 4. 2. Prostata-Spezifisches Antigen (PSA)

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die von den Epithelzellen der Prostata produziert wird. Die quantitative PSA-Bestimmung ist ein geeigneter Parameter für die Überwachung von Patienten mit Prostatakrebs. Die Tests sind nicht standardisiert. Ergebnisse variieren zwischen den verschiedenen Testverfahren.

Über mehr als 20 Jahre wurde die PSA-Testung inzwischen zur Früherkennung bei asymptomatischen Männern eingesetzt. Der PSA-Wert ist ein kontinuierlicher Parameter. Seine Sensitivität und Spezifität für die Früherkennung hängt von der Definition der Schwellenwerte ab [10]. Bei PSA-Schwellenwerten von 3, 4 bzw. 5 ng/ml liegen die Schätzungen zur Sensitivität bei 59 %, 44 % bzw. 33 %, die Spezifität bei 87 %, 92 % bzw. 95 % [12]. Schwellenwerte in den prospektiven, randomisierten, klinischen Studien lagen bei 3 bzw. 4 ng/ml [1, 23].

Die Spezifität des Tests sinkt mit dem Alter. Eine Berechnung des Quotienten aus freiem und gesamtem PSA kann die Spezifität bei Werten zwischen 4 und 10 ng/ml erhöhen. Andere Methoden sind die Quantifizierung des PSA-Anstiegs im intraindividuellen Vergleich oder der PSA-Verdopplungszeit auf der Basis fester Messintervalle. Diese beiden Berechnungsmethoden haben einen höheren prädiktiven Wert zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms als Einzelmessungen. Allerdings sind sie nicht in prospektiven, randomisierten klinischen Studien validiert. Eine Metaanalyse der bisher verfügbaren Daten zur PSA-Verdopplungszeit als Parameter der Früherkennung zeigte keine positive Korrelation zur Detektion von Prostatakarzinomen [18, 25].

2. 4. 3. Bildgebende Verfahren

Der transrektale Ultraschall (transrectal ultrasound (TRUS)) mit Hochfrequenzschallköpfen und die TRUS-gesteuerte Biopsie sind ergänzende Verfahren zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Zu den ergänzenden Verfahren gehört auch die Magnetresonanztomographie. Sie wird empfohlen, wenn trotz TRUS-gesteuerter, negativer Biopsie weiterhin der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms besteht [10].

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebs - Früherkennung für Männer gehört

- jährliche, digitale rektale Untersuchung (DRU) ab dem 45. Lebensjahr.

Die Kosten für eine PSA-Testung sind vom Betroffenen selbst zu tragen.

4. Ergebnisse der Früherkennung

Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Früherkennung des Prostatakarzinoms – Einzelstudien

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Prostatakarzinom ² (HR ³)	PK Mortalität ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Andriole, 2009 [2]	männlich, 55 – 74 Jahre	Beobachtung	DRU + PSA ⁶ alle 4 Jahre	76.693	6,1 vs 7,4 ^{7, 12}	1,09 ⁹ n. s. ⁸	n. s.
Schröder, 2009, 2012 [23, 24]	männlich, 55 – 69 Jahre	Beobachtung	PSA ⁷ alle 4 Jahre	162.243	4,8 vs 8,2 ¹¹	0,80 ⁹ p = 0,04	n. s.
Hugusson, 2010 [14]	männlich, 50 – 64 Jahre	Beobachtung	PSA alle 2 Jahre	20.000	8,2 vs 12,7 ¹² p ≤ 0,0001	0,56 p = 0,002	n. s.
Sandblom, 2011 [22]	männlich, 50 – 69 Jahre	Beobachtung	DRU + PSA alle 3 Jahre	1.494	3,9 vs 5,7 ¹³	n.s.	

¹ N – Anzahl Patienten; ² Prostatakarzinom – kumulative Inzidenz; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PK-Mortalität – Prostatakrebs-spezifische Mortalität; ⁵ ÜL – Gesamt mortalität; ⁶ Neue Methode: PSA – Prostata – spezifisches Antigen, DRU – Digitale Rektale Untersuchung; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ Hazard Ratio für Kontrolle, Hazard Ratio für Neue Methode; ¹⁰ nach 7 Jahren; ¹¹ nach 9 Jahren; ¹² nach 14 Jahren; ¹³ nach 20 Jahren;

4.1. Nutzen

Randomisierte klinische Studien zu DRU und PSA Testung sind in Nordamerika und Europa seit den frühen 1980ern durchgeführt. Die Zahl von Metaanalysen und von Übersichtsartikeln ist viel höher als die Zahl qualitativ hochwertiger klinischer Studien. Eine Darstellung einzelner Studienergebnisse findet sich in Tabelle 1. Die Schlussfolgerungen aus den Studiendaten sind allerdings unterschiedlich, vor allem aufgrund unterschiedlicher Interpretation der Einschlusskriterien, des Studiendesigns und methodischer Kriterien zur Beurteilung der Studienqualität [2, 5, 10, 15, 17, 26]. Daten der aktuellen Metaanalyse der Cochrane Collaboration sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Früherkennung des Prostatakarzinoms - Metaanalyse[15]

Parameter	N	Vergleich der Häufigkeiten		Relatives Risiko	Konfidenzintervall
		Kontrolle	Screening		
Prostatakarzinom diagnostiziert	294.856	68/1.000	88/1.000	1,3	1,02 – 1,65
Lokalisierte Erkrankung (T1/2, No, Mo)	247.954	6/100	10/100	1,79	1,19 – 2,7
Fortgeschrittene Erkrankung (T3/4, N1, M1)	247.954	11/1.000	9/1.000	0,8	0,73 – 0,87
Krebsspezifische Mortalität	341.342	7/100	7/100	1	0,86 – 1,17
Gesamt mortalität	294.856	21/100	21/100	1	0,96 – 1,03

Diese Metaanalyse beruht auf 5 randomisierten oder quasi-randomisierten klinischen Studien mit insgesamt 341.342 Teilnehmern im Alter von 45-80 Jahren und Nachbeobachtungszeiten von 7-20 Jahren [15].

In der größten Studie, der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), wurden 82,2 % der Männer in der Früherkennungsgruppe mindestens einmal untersucht [23]. In der zweitgrößten Studie, dem nordamerikanischen US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) lag die Compliance bei 85 % für die PSA-Testung und bei 86 % für die DRU [2].

4. 1. 1. Inzidenz

In allen Studien steigt die Rate von Prostatakarzinomen durch die Früherkennung. In der ERSPC lag die Inzidenz neu diagnostizierter Karzinome bei 4,8 % in der Kontroll- und bei 8,2 % in der Früherkennungsgruppe [23]. In der Metaanalyse der Cochrane Collaboration stieg die Detektionsrate um 30 %, von 68/100.000 auf 88/1.000 Männer [15]. Der größte Anstieg fand sich jeweils in der Gruppe von Patienten mit lokalisierter Erkrankung (T_{1/2} und No und Mo). Der relative Anteil von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T_{3/4} und/oder N₁ und/oder M₁) war signifikant niedriger in der Früherkennungs- verglichen mit der Kontrollgruppe (RR 0,80, 95 % KI 0,73-0,87).

4. 1. 2. Krebspezifische Mortalität

In der Metaanalyse der Cochrane Collaboration zeigte sich keine Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität [15]. Die ERSPC war die einzige der fünf ausgewerteten Studien, in der eine signifikante Reduktion der krebspezifischen Mortalität um 20 % (RR 0,80; KI 0,65-0,98, p=0,04) in der vorher definierten Subgruppe von Männern im Alter zwischen 55-69 Jahren auftrat [23]. In der zeitgleich publizierten PLCO Studie fand sich kein Vorteil der Früherkennung, siehe [2].

Die Interpretation der Daten aller, auch in die Metaanalysen aufgenommen, Studien wird erschwert durch relevante Unterschiede in Bezug auf die untersuchten Altersgruppen, die Definition der PSA-Grenzen und durch die Screening-Intervalle. In der ERSPC- und in der PLCO-Studie wurden PSA-Tests auch in den Kontrollgruppen durchgeführt. Die „Verunreinigungsrate“ wurde in der ERSCP Studie auf 30,7 % geschätzt [21]. In der PLCO-Studie war bei 45 % der Teilnehmer ein PSA-Test in den drei Jahren vor der Randomisierung, und bis zum 6.Jahr der Studie bei 52 % der Männer in der Kontrollgruppe durchgeführt worden [2].

4.1. 3. Gesamtmortalität

Früherkennung mittels PSA und DRU hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität [2, 15, 23].

4. 1. 4. Morbidität

Die Intensität multimodaler Behandlung ist stadienabhängig. Patienten in fortgeschrittenen Stadien sterben möglicherweise nicht am Prostatakrebs, benötigen aber intensivere Behandlung zur Kontrolle der malignen Erkrankung durch z. B. radikale Prostatektomie plus Lymphadenektomie statt alleiniger radikaler Prostatektomie, Bestrahlung mit Einschluss der Lymphabflusswege statt fokussierter Bestrahlung oder Brachytherapie, längerfristige antiandrogene Behandlung in der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation [2, 3, 10]. Die durch die Früherkennung erreichte Stadienverschiebung zu einer höheren Detektionsrate lokalisierter Karzinome kann die Therapie-assoziierte

Morbidität reduzieren. Allerdings gibt es keine Daten neuerer Studien mit den heute gültigen multi-modalen Therapien zur Validierung dieser Annahme.

4. 2. Risiken

4. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung

Die Belastung der Männer durch die Früherkennungsuntersuchungen ist gering. Die PLCO-Studie hat die mit der Blutentnahme für die PSA Testung assoziierten Komplikationen für den Patienten quantifiziert [2]. Bei 26,2/10.000 Untersuchungen wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert: Schwindelgefühl, Hauteinblutung, Hämatom, Kollaps. Für die DRU wurden bei insgesamt 0,3/10.000 Untersuchungen Komplikationen wie Blutung oder Schmerzen dokumentiert.

Die große Mehrzahl der Biopsiekomplikationen ist nicht interventionsbedürftig. Als Folge von Biopsien zur Abklärung erhöhter PSA-Werte hat die ERSPC die Raten von Personen mit Hämaturie über länger als 3 Tage und von Hämatospermie erfasst. Sie lagen bei 22,6 % bzw. 50,4 % [19]. Schwerere Komplikationen traten seltener auf. 3,5 % der Studienteilnehmer entwickelten Fieber nach der Biopsie, 0,4 % hatten einen Harnverhalt, bei 0,5 % war eine Hospitalisierung erforderlich. In der PLCO-Studie traten schwere Komplikationen bei 68/10.000 diagnostischen Eingriffen zur Abklärung erhöhter PSA Werte auf [2].

4. 2. 2. Überdiagnostik

Überdiagnostik und Übertherapie sind wahrscheinlich die wichtigsten negativen Folgen der Früherkennungsmaßnahmen zum Prostatakarzinom. Die Rate der klinisch insignifikanten Malignome ist deutlich höher als bei den Früherkennungsprogrammen zum Mamma-, Kolorektal- oder Zervixkarzinom [23]. Ein Teil der durch die Früherkennung entdeckten Prostatakarzinome wird nicht zum Tod des Patienten führen. Die Schätzungen zur Überdiagnostik schwanken erheblich, auch abhängig von den jeweils angewandten Definitionen. Auf der Basis der SEER-Datenbank und der PLCO-Studiendaten wurde der Anteil überdiagnostizierter Karzinome in den USA auf 23-42 % geschätzt [7]. Hier wurde ein PSA Schwellenwert von 4 ng/ml angesetzt. Die ERSPC hatte einen Schwellenwert von 3 ng/ml definiert. Mit unterschiedlichen Methoden wurde die Rate überdiagnostizierter Prostatakarzinome mit 54-66 % berechnet [6, 7, 20].

Ein mathematisches Modell auf der Basis der ERSPC-Daten hat Überdiagnostik und Übertherapie bei 45/1.000 untersuchten Männern und einen Verlust von 1.134 Prostatakrebs-freien Lebensjahren durch die Früherkennung berechnet [11].

4. 2. 3. Übertherapie

Überdiagnostik kann zu Übertherapie führen. In frühen Stadien des Prostatakarzinoms bestehen heute unterschiedliche, prognostisch gleichwertige Behandlungsstrategien [2, 3, 10]. Sie reichen von Abwarten über aktive Überwachung (Active Surveillance) zu radikaler Prostatektomie oder strahlentherapeutischen Maßnahmen. Die Mehrzahl der Prostatakarzinompatienten mit niedrigem Progressionsrisiko verstirbt aus anderer Ursache, bevor die maligne Grundkrankheit symptomatisch wird [4]. Kurzfristige Risiken einer Übertherapie in Form einer radikalen Prostatektomie liegen in der Belastung durch die Operation selbst, dem Blutungsrisiko während der Operation, infektiösen Komplikationen und Verletzung des Rektums. Die am stärksten belastenden Langzeitriskien sind erektile Dysfunktion, Urethrastriktur und Inkontinenz. Häufige frühzeitig auftretende Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Dysurie, Stuhlunregelmäßigkeit und Diarrhoe. Art und Intensität

dieser Nebenwirkungen hängen auch von der gewählten Bestrahlungsform ab, d. h. perkutan mit Linearbeschleuniger oder als interstitielle Brachytherapie. Die am stärksten belastenden Langzeits Risiken der Bestrahlung sind erektile Dysfunktion, rektale Blutung und Urethrastrikturen. Ionisierende Bestrahlung kann das Risiko für die Entstehung von Zweitneoplasien steigern.

Übertherapie kann auch endokrine Behandlung mit Androgensuppression beinhalten. Typische Nebenwirkungen dieser medikamentösen Tumorthherapie sind metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankung, Gynäkomastie, Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Fatigue, Stimmungsschwankungen, Osteoporose und Anämie.

4. 3. Numbers Needed to Screen

Die Berechnungen zur Anzahl asymptomatischer Männer, die zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles untersucht werden müssen, schwanken erheblich. In der ERSPC wurde die erforderliche Zahl mit 1.410 Männern beziffert. Ein anderes mathematisches Modell auf der Basis der ERSPC Daten schätzt die Zahl verhinderter krebsspezifischer Todesfälle auf 9 von 1.000 Männern, die zwischen dem 55. und dem 69. Lebensjahr jährlich am Screening teilnehmen. Die Zahl gewonnener Lebensjahre wurde mit 73/1.000 Männer berechnet [11].

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebsfrüherkennung für Männer gehört nur die DRU ab dem 45. Lebensjahr. Darüber hinaus gehende Empfehlungen von Fachgesellschaften variieren. Die aktuelle, deutsche „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ empfiehlt, dass alle „Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden sollen. Sie sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen wie die Biopsie der Prostata sowie die Behandlungsoptionen und deren Risiken.“ [2] Die europäischen Urologen empfehlen die Bestimmung eines PSA-Basiswertes und darauf basierend eine stratifizierte Früherkennung [10].

5. 1. Personen mit hohem Risiko

Die Erforschung der molekularen Grundlagen genetischer Prädisposition hat beim Prostatakarzinom bisher nicht zur Identifikation prädiktiver genetischer Aberrationen geführt. Entsprechend gibt es bisher keine Empfehlungen für das Screening von Hochrisikopersonen auf der Basis molekularbiologischer Testung.

Die Identifikation von Männern mit hohem Risiko beruht zurzeit ausschließlich auf der Analyse der Familienanamnese. Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie empfiehlt in genetisch belasteten Familien, die Früherkennung im Alter von 40 Jahren zu beginnen [2].

Der aktuelle Konsens der Europäischen Gesellschaft für Urologie empfiehlt die Bestimmung eines PSA-Basiswertes im Alter von 40-45 Jahren, um in Abhängigkeit von der Höhe der PSA-Serumkonzentration eine risikoadaptierte Früherkennung zu betreiben [10]. Ist der Basis-PSA-Wert ≥ 1.0 ng/ml gelegen, deutet diese Serumkonzentration auf ein erhöhtes Erkrankungs-, Metastasierungs- und tumorspezifisches Sterberisiko hin, so dass engmaschige Vorsorgeintervalle mit frühzeitiger TRUS-

gesteuerter Biopsie empfohlen werden. Daten prospektiv randomisierter, klinischen Studien zur Validierung der Empfehlung für die Erhebung eines PSA-Basiswertes und bezüglich der Kontrollintervalle liegen bisher nicht vor.

5. 2. Personen mit niedrigem Risiko

Das Alter der in die Früherkennungsstudien eingeschlossenen Männer lag bei 45-80 Jahren. Die meisten Daten gibt es für Männer zwischen 55 und 69 Jahren. In der ERSPC- und in der Göteborg-Studie zeigte sich ein positiver Effekt des Screenings nur für Männer bis zum 65. Lebensjahr [14, 23].

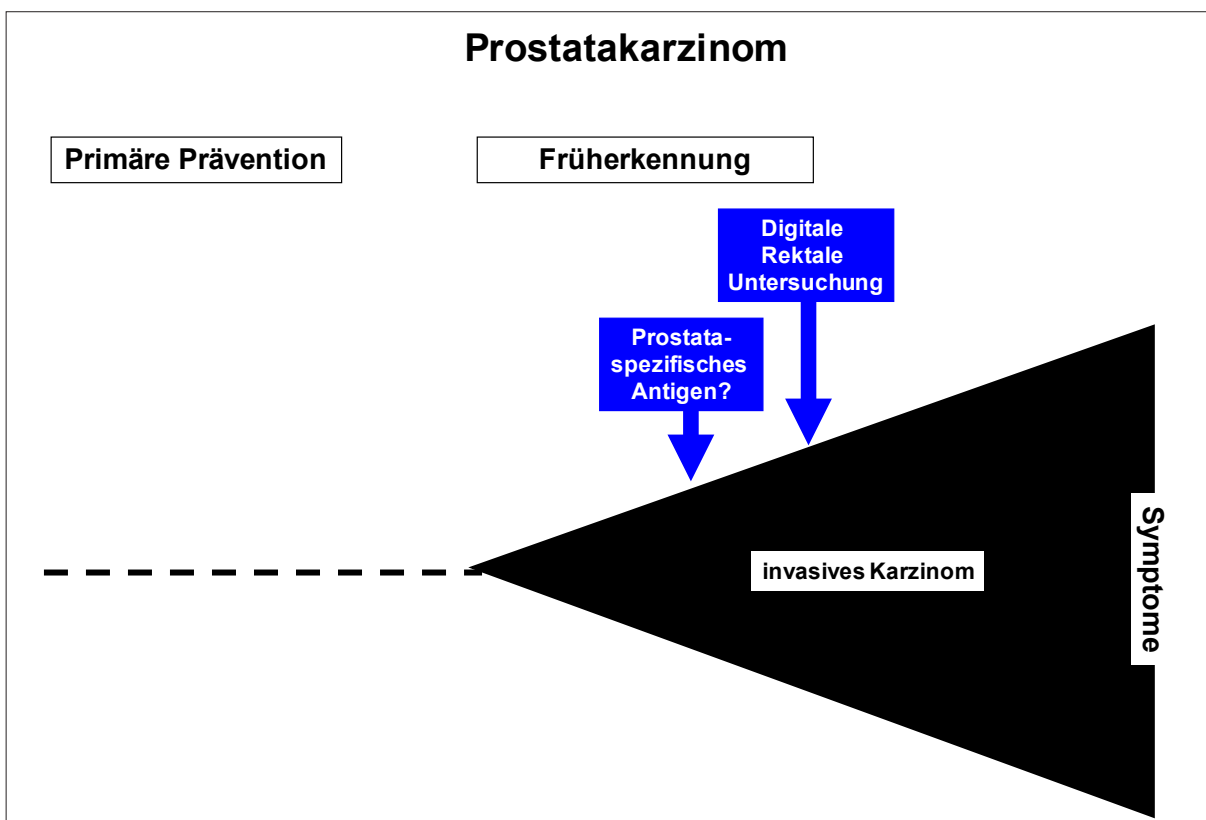
Männer mit einem PSA-Basiswert $\leq 1,0$ ng/ml im Alter von 40-45 Jahren, mit einem PSA-Wert $\leq 2,0$ ng/ml im Alter von 60 Jahren und/oder einem PSA-Wert $\leq 3,0$ ng/ml im Alter von 75 Jahren haben ein sehr geringes Risiko, an einem klinisch relevanten Prostatakarzinom zu erkranken [10]. Diesen Personen werden lange Kontrollintervalle empfohlen. Daten prospektiver Studien zur exakten Rate von Intervallkarzinomen und zur Länge der Intervalle liegen nicht vor.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes.
- Die krebsspezifische Mortalität ist seit den 1990ern kontinuierlich gesunken.
- Früherkennung mithilfe des PSA Tests steigert die Detektionsrate.
- In Metaanalysen werden die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität durch die Früherkennungsmaßnahmen nicht signifikant gesenkt. Allerdings waren Design und Durchführung der ausgewerteten Studien sehr unterschiedlich, was zu einer kontroversen Bewertung der Ergebnisse führt.
- Ein Risiko-adaptiertes Konzept ist die Stratifikation von Früherkennung anhand der Bestimmung des individuellen PSA-Basiswertes.
- Risiken der PSA-Früherkennung sind Überdiagnostik und Übertherapie. Sie wirken sich beim Prostatakarzinom stärker als bei anderen Krebsfrüherkennungsprogrammen aus.

Der Status der Früherkennung beim Prostatakarzinom ist graphisch in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Früherkennung beim Prostatakarzinom



7. Literatur

- [1.] Andriole GL, Crawford ED, Grubb R, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310-1319m 2009. DOI:10.1056/NEJMoao810696
- [2.] AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2013/2014, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLL_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf
- [3.] Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
- [4.] Brooks DD, Wolf A, Smith RA et al.: Prostate cancer screening 2010: updated recommendations from the American Cancer Society. *J Natl Med Assoc* 102:423-429, 2010. PMID:20533778
- [5.] Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM et al.: Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341:c4543, 2010. DOI:10.1136/bmj.c4543
- [6.] Draisma G , Boer R , Otto SJ , et al.: Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:868–878, 2003. DOI: 10.1093/jnci/95.12.868
- [7.] Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A et al.: Lead times and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 101:374-383, 2009. DOI: 10.1093/jnci/djp001
- [8.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
- [9.] Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S et al.: The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 54:581-588, 2008. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.104
- [10.] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al.: EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] DOI: S0302-2838(13)01199-8. 10.1016/j.eururo.2013.11.002
- [11.] Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, et al.: Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 367:595-605, 2012. DOI: 10.1056/NEJMo1201637
- [12.] Holmström B, Johansson M, Bergh A et al.: Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 339:b3537, 2009. DOI: 10.1136/bmj.b3537
- [13.] Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC.: The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 16:621-626, 1999. PMID:10625141
- [14.] Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al.: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncology* 11:725–732, 2010. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7
- [15.] Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004720 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>, DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3
- [16.] Mistry K, Cable G: Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 16:95–101, 2003. DOI:10.3122/jabfm.16.2.95
- [17.] Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 157:120-34, 2012. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459
- [18.] O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al: Pretreatment prostatespecific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 27:3591–3597, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9794

- [19.] Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ et al.: Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 60:826-830, 2002. PMID:12429309
- [20.] Roemeling S, Roobol MJ, Kattan MW et al.: Nomogram use for the prediction of indolent prostate cancer: impact on screen detected populations. *Cancer* 110:2218–2221, 2007. DOI: 10.1002/cncr.23029
- [21.] Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH et al.: Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology* 56:584–591, 2009. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.018
- [22.] Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J et al.: P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539. DOI: 10.1136/bmj.d1539
- [23.] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320-1328, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoao810084
- [24.] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 366:981-990, 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1113135
- [25.] Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398–403, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1685
- [26.] Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB et al.: American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer. Update 2010. *CA Cancer J Clin* 60:70-98, 2010. DOI: 10.3322/caac.20066

8. Adressen der Experten

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
Zentrum für Innere Medizin
Onkologie/Hämatologie/Knochenmark
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel.: 040 7410-53962
E-Mail: c.bokemeyer@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Urologie
Pauwelsstr. 30
50274 Aachen
Tel.: 0241 808-9374
E-Mail: aheidenreich@ukaachen.de

Dr. med. Reinhold M. Schaefer

Praxis Bad Godesberg
Theaterplatz 18
53177 Bonn - Bad Godesberg
Tel.: 0228/95737-0
E-Mail: rmschaefer@telemed.de

ZERVIXKARZINOM

Beteiligte Experten:

Hans-Joachim Hindenburg, Hardy Müller und Karl Ulrich Petry

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Zytologie (Papanicolaou (Pap) Test
 2. HPV Test
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Zytologie
 1. Nutzen
 1. Inzidenz und krebsspezifische Mortalität
 2. Gesamtmortalität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchungen
 2. Falsch negative Ergebnisse
 3. Falsch positive Ergebnisse
 4. Überdiagnostik und Übertherapie
 5. Numbers Needed to Screen
 2. HPV Test
 1. Nutzen
 1. Inzidenz und krebsspezifische Mortalität
 2. Gesamtmortalität
 3. Vermeidung von unnötigen Früherkennungsmaßnahmen
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchungen
 2. Überdiagnostik und Übertherapie
 3. Numbers Needed to Screen
 4. Kosten
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
 1. Personen mit hohem Risiko
 2. Personen mit niedrigem Risiko
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

1. Bedarf

1.1. Epidemiologie

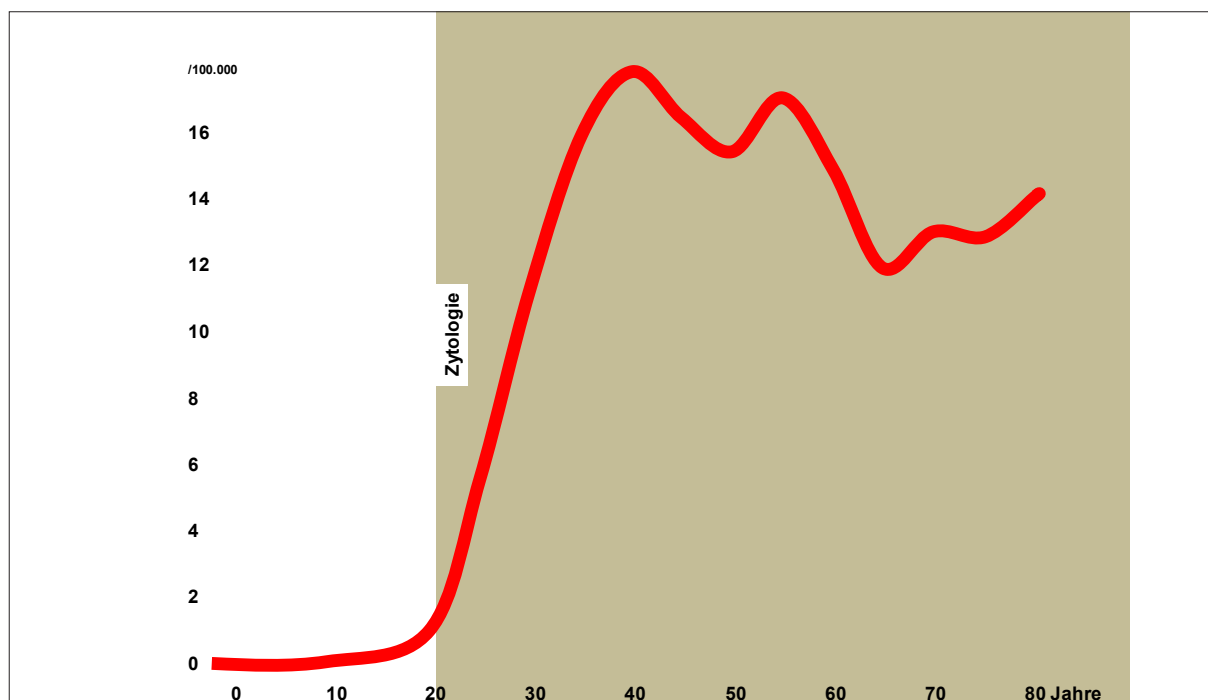
In Deutschland ist das Zervixkarzinom nach dem Mammakarzinom (Brustkrebs), dem Endometriumkarzinom (Krebs des Gebärmutterkörpers) und dem Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) die vierthäufigste gynäkoonkologische Neoplasie. Die Zahl von Neuerkrankungen wird für das Jahr auf 2014 auf 4.600 geschätzt [15]. Damit macht das Zervixkarzinom 2,1% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen bei Frauen aus. Die Zahl von In-situ-Karzinom wird drei- bis zehnfach höher geschätzt. Das mediane Erkrankungsalter für invasive Karzinome liegt in Deutschland bei 53 Jahren, für In-situ-Karzinome bei 34 Jahren [15]. Bis zu den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts war das Zervixkarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau. Seitdem ist die altersstandardisierte Inzidenz von etwa 20/100.000 im Jahr 1980 auf 9,3 im Jahr 2010 gesunken [14, 15]. Seit den späten 90er Jahren waren die Erkrankungsraten stabil. Auch in den anderen „alten“ Mitgliedsstaaten der Europäischen Union sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten seit den 70er Jahren signifikant gesunken. Die Reduktion der Inzidenz und der krebsspezifischen Sterblichkeit in der EU, in Nordamerika und anderen Teilen der Welt korreliert zeitlich mit der Etablierung nationaler und regionaler Früherkennungsprogramme auf der Basis des zytologischen (Papanicolaou, Pap) Screenings [2, 32].

Weltweit ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste maligne Tumor der Frauen und steht an erster Stelle in Zentralamerika, Südost- und Zentralasien, im westlichen und in Zentralafrika. Es wird geschätzt, dass weltweit 530.000 neue Fälle pro Jahr diagnostiziert werden und dass 275.000 jährlich am Zervixkarzinom versterben [4].

Die relative 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 69% [15]. Zwischen 2002 und 2006 hat sich diese Rate nochmals um 4,7% verbessert. Die Steigerung war am deutlichsten bei der Altersgruppe zwischen 55-64 Jahren (54,2 auf 65,6%) und zwischen 65-74 Jahren (50,0 auf 58,1%).

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Zervixkarzinom [15] und Früherkennungsprogramm



1. 2. Risikofaktoren

So gut wie alle Zervixkarzinome sind durch die persistierende Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) verursacht, übertragen durch sexuelle Kontakte [6, 10, 38]. Inzwischen wurden etwa 100 verschiedene Genotypen des Virus identifiziert. Der Genotyp bestimmt die Karzinogenität. Eine aktuelle Metaanalyse bei 115.789 HPV-positiven Frauen hat die Prävalenz der häufigsten Genotypen zusammengestellt, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: HPV-Genotypen in präkanzerösen Veränderungen (Bethesda-Klassifikationen) und bei invasivem Karzinom [15]

Genotyp	normal*	High-grade Squamous Lesion (HSIL)	Cervical intraepithelial Neoplasia 3 (CIN3)	Invasives Zervixkarzinom (ICC)
HPV16	20,4 ± 3,6	47,5 ± 5,5	58,2 ± 4,1	62,6 ± 2,2
HPV18	8,4 ± 1,1	9,6 ± 1,6	7,4 ± 1,2	15,7 ± 2,9
HPV45	4,8 ± 0,9	4,5 ± 1,3	3,6 ± 1,0	5,3 ± 0,7

Legende: *Rate HPV-positiver Befunde in %

Andere karzinogene Genotypen sind HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, und 59, sowie der potenziell karzinogene Genotyp 68. Tabelle 1 zeigt, dass die Prävalenz von HPV-Positivität in Korrelation zur Malignität der pathohistologischen Veränderungen steigt. Weitere Kofaktoren steigern das Erkrankungsrisiko [6, 16, 17, 18]:

- Rauchen
- Langzeitige Einnahme hormoneller Antikonzeptiva
- Multiparität
- HIV-Infektion.

HPV-negative Frauen jenseits des Altersgipfels für eine HPV-Infektion (d. h. 30 Jahre und älter) oder Frauen, die vom Status der HPV-Positivität zur –Negativität konvertieren, haben ein sehr niedriges Risiko für prämaligne Veränderungen des Gebärmutterhalses oder ein invasives Karzinom [32].

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Kohortenstudien haben gezeigt, dass die meisten prämaligen Veränderungen der Zervix (HSIL) 5-10 Jahre nach einer HPV-Infektion auftreten [31]. Die Zeitspanne von der HPV-Infektion bis zur Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms liegt bei mindestens 7-10 Jahren, kann aber auch bis zu drei Jahrzehnte betragen.

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose von Patienten mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom ist stadienabhängig. Eine Auswertung der GEKID Cancer Survival Working Group ergab für den Zeitraum von 2002-2006 eine relative, altersadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate für lokal begrenzte Stadien von 84,6 %, für lokal fortgeschrittene Stadien von 48,2 % und von 17,9 % für metastasierte Stadien [9].

2. 3. Neue Erkenntnisse

2. 3. 1. Änderung der Häufigkeit

Der größte Fortschritt der letzten Jahre beim Zervixkarzinom ist die Verfügbarkeit wirksamer HPV-Impfstoffe. Zwei Präparate wurden von der European Medicines Agency zugelassen, der bivalente Impfstoffe Cervarix® und der quadrivalente Impfstoff Gardasil®. Beide Arzneimittel führen zu einer langdauernden Immunisierung gegen die Ziel-Genotypen und auch zu einer Kreuzimmunisierung gegen ähnliche Genotypen. Sie decken etwa 80 % der karzinogenen HPV-Genotypen ab. Eine Kohortenstudie aus Australien zeigte einen signifikanten Rückgang von zytologischen Auffälligkeiten bei jungen Frauen ≤ 18 Jahre von 0,80 auf 0,42 % innerhalb einer Beobachtungszeit von 3 Jahren [8]. Daten der Zulassungsstudien der beiden Impfstoffe zu den beiden wichtigsten Endpunkten „Rate invasiver Karzinome“ und „krebsspezifische Mortalität“ liegen noch nicht vor.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert-Koch-Instituts empfiehlt die HPV-Impfung bei Mädchen und jungen Frauen zwischen 11 und 17 Jahren. Einige Krankenkassen bezahlen die Impfung über eine Satzungsleistung auch Versicherten im Alter von 18-26 Jahren. Daten aus dem Jahr 2011 zeigten einen Durchimpfungsgrad in Deutschland von 39 %. Dieser Wert variiert erheblich zwischen den Bundesländern.

2. 3. 2. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Nervensparende und fertilitätserhaltende Techniken haben die postoperative Morbidität reduziert, aber nicht die Prognose verbessert. Standard-verändernd war zuletzt im Jahr 1999 die Publikation von 5 unabhängigen, randomisierten klinischen Studien, die eine signifikante Verbesserung der Prognose beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom durch den Einsatz der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zeigten (Hazard Ratio zwischen 0,52 – 0,72) [36].

2. 4. Methoden der Früherkennung

2. 4. 1. Zytologie (Papanicolaou (Pap)-Test)

Der Nachweis zytologischer Veränderungen in Vaginal- und Zervixabstrichen wurde in den 1940er Jahren eingeführt [34]. Papanicolaou entwickelte ein System zur Einteilung der Veränderungen von I–V. Grad I und II entsprechen normalem Gewebe, V einem Karzinom. Die zytologische Mikroskopie wird an Zellen durchgeführt, die per Abstrich mit Spatel oder Bürste bei einer vaginalen Untersuchung gewonnen wurde. Die Auswertung der Exfoliativzytologie wird von Pathologen und Gynäkologen durchgeführt.

Eine Weiterentwicklung der konventionellen Ausstriche ist die Dünnschichtzytologie (Flüssigzytologie, liquid-based cytology). Vergleichende Studien ergaben Hinweise auf eine geringere Rate falsch positiver Ergebnisse und eine Reduktion der nicht auswertbaren Abstriche, allerdings sind die Ergebnisse uneinheitlich [36]. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat der Einführung der Dünnschichtzytologie als erstattungsfähige Leistung nicht zugestimmt [13], in anderen Ländern ist sie eine Standardmethode.

Die erste European Guideline for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening wurde 1993 publiziert. Seitdem sind Leitlinien zu den verschiedenen Stufen eines Screening-Programms publiziert worden, von Organisation, Qualitätskontrolle der Pathologie, Algorithmen für den Umgang mit pathologischen Befunden, Dokumentation bis zur Erfolgskontrolle des Screenings [3].

2.4.2. HPV-Test

Die Prävalenz von HPV korreliert mit den zytologischen Veränderungen und erreicht mehr als 99 % beim invasiven Zervixkarzinom [35]. Allerdings bilden sich die meisten HPV-Infektionen spontan zurück. Frauen mit persistierenden Infektionen durch karzinogene Viren haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung präkanzeröser Läsionen oder eines invasiven Zervixkarzinoms.

Die HPV-Testung wird an Abstrich- oder Biopsiematerial der Zervixschleimhaut durchgeführt. Die meisten Testverfahren zum Nachweis von HPV nutzen Methoden der Genamplifikation. Die am häufigsten eingesetzten Testverfahren sind

- Hybrid Capture 2: er testet auf 13 Hochrisiko-HPV-Genotypen, differenziert aber nicht zwischen den unterschiedlichen Genotypen
- Cobas HPV Test: er testet auf HPV 16 und 18, entdeckt aber auch 12 andere Hochrisiko-Genotypen.

Die molekularbiologischen HPV-Tests sind gut reproduzierbar, erlauben eine einfache Überwachung der Patienten und haben ein objektives Laborergebnis. Ausreichend validierte Tests können im Screening eingesetzt werden.

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Die Früherkennung des Zervixkarzinom gehört in Deutschland seit 1972 zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Bezahlt wird

- jährliche vaginale Zervixuntersuchung einschließlich eines Papanicolaou (PAP) Abstriches ab 20. Lebensjahr.

Das Screening in Deutschland unterscheidet sich von anderen Früherkennungsprogrammen zum Zervixkarzinom in der Europäischen Union vor allem in den Zeitintervallen. Die EU Guidelines empfehlen ein Screening alle 3-5 Jahre, nicht jährlich [3]. Das Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz aus dem Jahr 2013 sieht vor, dass der Gemeinsame Bundesausschuss innerhalb von drei Jahren ein organisiertes Screening-Programm nach den Vorgaben von EU-Empfehlungen in Deutschland etabliert.

Die Teilnahme am Früherkennungsprogramm ist in Deutschland freiwillig. Eine strukturierte Einladung findet, anders als beim Mammakarzinom, nicht statt. Allerdings erhöht sich die Zuzahlung im Krankheitsfall, sollten Versicherte nicht nachweisen, dass sie sich über Früherkennungsmaßnahmen informiert haben. Die jährlichen Teilnehmeraten lagen in den 1990er Jahren etwas über 50 % [30]. Regelmäßige und aktuelle Qualitätsberichte liegen nicht vor.

4. Ergebnisse der Früherkennung

Die Früherkennung beim Zervixkarzinom hat eine duale Funktion:

- Früherkennung invasiver Karzinome
- Früherkennung und Entfernung präkanzeröser Läsionen.

4.1. Zytologie

4.1.1. Nutzen

Die Einführung der zytologischen Früherkennungsprogramme in Europa und Nordamerika fußte auf Kohortenstudien. Es gibt nur eine aktuellere, große, prospektive, randomisierte klinische Studie zum Vergleich unterschiedlicher Früherkennungsstrategien. Sie wurde in einem ländlich strukturier-

ten Distrikt des indischen Bundesstaates Maharashtra mit insgesamt 131.746 Frauen im Alter von 30-59 Jahren durchgeführt [28].

4. 1. 1. 1. Inzidenz und krebsspezifische Mortalität

Zum Zeitpunkt der Einführung der Früherkennung gab es keine Grad IA-Evidenz aus in Europa oder Nordamerika durchgeführten, randomisierten klinischen Studien mit den Endpunkten Inzidenz, krebsspezifische oder Gesamtmortalität. Die verfügbare Evidenz basierte auf Beobachtungsstudien. Allerdings stimmten Übersichten und Leitlinien dahingehend überein, dass flächendeckendes und gut organisiertes Screening asymptomatischer Frauen in Zeitintervallen von 3-5 Jahren die Inzidenz des Zervixkarzinoms senkte [23].

Seit den 1970ern sanken Inzidenz des Zervixkarzinoms und krebsspezifische Mortalität sowohl in Nord- und Zentraleuropa als auch in Nordamerika erheblich, mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folge des zytologischen Screenings [2, 7, 11]. Nach Berechnungen der US Preventive Services Task Force reduzierte die Einführung der flächendeckenden Früherkennung die Inzidenz des Zervixkarzinoms von mindestens 60 %, die krebsspezifische Mortalität um 20-60 % [20].

In der Zeit der Einführung des Screenings haben keine Prognose-verändernden Umstellungen der Behandlung früher Stadien stattgefunden. Das steigert die Wahrscheinlichkeit, dass die Reduktion von Inzidenz und Sterblichkeit des Zervixkarzinom wirklich auf das Screening zurückzuführen ist.

In einer randomisierten indischen Studie zeigte die einmalig durchgeführte, zytologische Früherkennung (32.058 Frauen) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (31.488 Frauen) nach 8 Jahren keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von Zervixkarzinom $\geq$ Stadium II und auch nicht in der krebsspezifischen Mortalität [28].

4. 1. 1. 2. Gesamtmortalität

Es gibt keine Daten, dass die Früherkennungsmaßnahmen mittels Zytologie einen Einfluss auf die Gesamtmortalität haben.

4. 1. 2. Risiken

4. 1. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung

Die Belastung der vaginalen Untersuchung wird von den Frauen unterschiedlich erlebt. Die Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung kann mit Arbeitsausfall von bis zu einem halben Tag belastet sein.

4. 1. 2. 2. Falsch negative Ergebnisse

Die Sensitivität der Zytologie für den Nachweis intraepithelialer neoplastischer Veränderungen oder invasiver Karzinome schwankt in den Studien zwischen 30-87 % und einem Median zwischen 51-53 % [21]. Automatisierte, zytologische Auswertungen haben bisher keine Überlegenheit gegenüber konventionellen Verfahren gezeigt [1].

4. 1. 2. 3. Falsch positive Ergebnisse

In Deutschland wurde eine Rate falsch positiver Resultate von 2-3 % berechnet. In einer Kohortenstudie von HPV-negativen Frauen hatten 14,4 % der Teilnehmerinnen innerhalb von 5 Jahren mindestens einen falsch positiven Befund [24, 26]. Verdachtsbefunde bringen die Betroffenen bis zur Abklärung in eine psychische Ausnahmesituation.

4. 1. 2. 4. Überdiagnostik und Übertherapie

CIN1- und CIN2-Läsionen können sich spontan zurückbilden. Bei Vorliegen dieser Veränderungen werden zytologische Kontrollen oder die Durchführung eines HPV-Tests empfohlen. In Deutschland wird bei Frauen mit CIN2-Läsionen, auch bei Frauen mit CIN1-Läsionen eine invasive Abklärung durchgeführt. Eine weiterführende, minimal invasive Diagnostik mittels Kolposkopie und Biopsie ist bei persistierend auffälligen Befunden indiziert. Die Entscheidung über das weitere Vorgehen obliegt dem behandelnden Gynäkologen.

Eine Übersicht der Techniker Krankenkasse zeigte im Zeitraum von 2007-2009 einen erheblichen Anstieg der Anzahl von Konisationen ohne Hinweise auf eine Änderung der Häufigkeit des Zervixkarzinoms oder präkanzeröser Läsionen. Gleichzeitig wurde in den untersuchten Regionen eine erhebliche Schwankungsbreite in der altersstandardisierten Rate von Konisationen in den deutschen Bundesländern mit Zahlen zwischen 60 bis 290/100.000 Frauen beobachtet [21]. Konisationen sind belastend für die Patientinnen, kostenintensiv und führen zu einem erhöhten Risiko für spätere perinatale Mortalität und einer erhöhten Rate von Frühgeburten [19, 25].

In Deutschland ist für die Abklärung verdächtiger Befunde kein Algorithmus auf nationaler Ebene etabliert, der auch als Grundlage einer qualitätsgesicherten Überwachung der Früherkennung dienen kann. Die geplante „Neubewertung der Zervixkarzinomprävention auf S3-Niveau unter besonderer Berücksichtigung des HPV-Nachweises im Rahmen der Vorsorge und der Abklärung auffälliger Befunde“ im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie kann diese Lücke füllen.

4. 1. 2. 5. Numbers Needed to Screen

Mangels randomisierter Studie kann die Anzahl asymptomatischer Frauen, die zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles untersucht werden müssen, nicht zuverlässig berechnet werden.

4. 2. HPV-Test

Aktuelle Studien haben die HPV-Testung allein oder in Kombination mit Zytologie mit Zytologie-Screening verglichen. Die oben zitierte indische Studie ist die einzige, große prospektive klinische Studien zum Vergleich der HPV-Testung gegenüber einer Beobachtungsgruppe [28].

4. 2. 1. Nutzen

4. 2. 1. 1. Inzidenz und krebsspezifische Mortalität

Mindestens 6 randomisierte Studien haben die HPV-Testung gegenüber konventionellem Zytologie-Screening verglichen. Die HPV-Testung hatte eine substanziell und statistisch signifikant höhere Sensitivität von etwa 95 % gegenüber der Zytologie mit 50-55 % [32]. Allerdings ist die Spezifität mit 95 % etwas geringer als die 96-98 % der Zytologie [5]. Die Kombination von HPV-Testung und Zytologie erreichte eine Sensitivität von bis zu 100 %.

In einer aktuellen Metaanalyse von 4 europäischen Studien zum Vergleich von Zytologie und HPV-Testung zeigte sich unter Hinzuziehung nationaler Register- und Screeningdaten eine um 60-70 % bessere Prävention von Zervixkarzinomen durch HPV-Testung im Vergleich zum zytologischen Screening [27].

In der randomisierten Studie aus dem Südwesten Indiens führte das Screening mittels HPV-Testung (34.126 Frauen) zu einer signifikanten Senkung der krebsspezifischen Mortalität nach 8 Jahren mit einem Hazard Ratio von 0,47 (0,32-0,69) im Vergleich zur Kontrollgruppe (31.488 Frauen) [28].

4. 2. 1. 2. Gesamt mortalität

Es gibt keine Daten, dass die Früherkennungsmaßnahmen mittels HPV-Testung einen Einfluss auf die Gesamt mortalität haben.

4. 2. 1. 3. Vermeidung von unnötigen Früherkennungsmaßnahmen

Die "Joint European Cohort Study on the long term predictive value of cytology and HPV testing" zeigte bessere prädiktive Ergebnisse für die HPV Testung. Frauen mit einem negativen HPV Test bei der Erstuntersuchung hatten eine kumulative Inzidenz von CIN₃ nach 6 Jahren von 0,27 % (0,12-0,45 %), substanziell und signifikant niedriger als die kumulative Inzidenz von 0,97 % (0,53-1,34 %) bei Frauen mit initial negativer Zytologie. Bei Frauen mit negativer Zytologie, aber positivem HPV-Befund, stieg die Rate von CIN₃ Befunden kontinuierlich und erreicht 10 % nach 6 Jahren [12]. Ein negativer HPV-Test ergibt eine höhere Sicherheit gegen die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms als ein negativer Pap-Test. Auf der Basis der aktuellen europäischen Metaanalyse wird ein Beginn der Früherkennung mittels HPV-Testung ab dem 30. Lebensjahr und in Abständen von 5 Jahren und länger empfohlen.

4. 2. 2. Risiken

4. 2. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung

Die subjektive Belastung entspricht der Abstrichuntersuchung zur Gewinnung von Material für die zytologische Untersuchung (Kapitel 4.1.2.1).

4. 2. 2. 2. Überdiagnostik und Übertherapie

Ein positiver HPV-Test kann nicht zwischen einer transienten und einer persistierenden Infektion differenzieren. Auch liefern nicht alle Testverfahren eine Differenzierung der relevanten, karzinogenen Genotypen. Wenn sich Entscheidungen zu invasiver Diagnostik nur auf die Ergebnisse eines positiven HPV-Tests stützen, können Überdiagnostik und Übertherapie resultieren (siehe Kapitel 4. 1. 2. 2. und 4. 1. 2. 3.).

4. 2. 2. 3. Numbers Needed to Screen

Durch die Impfung wird in den nächsten 10 Jahren ein signifikanter Abfall des Zervixkarzinoms erwartet, möglicherweise auch anderer HPV-assoziiierter Malignome von Penis, Vulva, Vagina, Anus und im Oropharynx-Bereich. Bei nicht vorhersehbarer Inzidenz sind bezüglich des Zervixkarzinoms aktuell keine zuverlässigen Berechnungen der Numbers Needed to Screen möglich.

4. 2. 2. 4. Kosten

Es gibt nur wenige Berechnungen zur Kosteneffektivität der Früherkennung zum Zervixkarzinom in Deutschland [33]. Eine differenzierte Analyse unter Berücksichtigung der aktuellen Kosten für Zytologie, HPV-Test und Nachfolgeuntersuchungen liegt für Deutschland nicht vor. Kosten für den HPV-Test werden in Deutschland nach Konisation und als Triagetest bei gering auffälligem, zytologischem Befund übernommen.

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

Die dominierende Bedeutung von HPV in der Pathogenese des Zervixkarzinoms bietet eine exzellente Basis für Risiko-adaptierte Früherkennung [18, 32].

5. 1. Personen mit hohem Risiko

Die HPV Testung kann die Früherkennung auf die etwa 10 % aller Frauen mit einer persistierenden Infektion durch karzinogene HPV-Genotypen konzentrieren. Die internationalen Empfehlungen können für Deutschland angepasst werden [3, 20, 29, 32]:

21 – 29 Jahre Zytologie, Intervall 3-5 Jahre

30 – 65 Jahre HPV Testung plus Zytologie, Intervall 5 Jahre

Die Früherkennung in Deutschland benötigt eine formale Struktur mit Evidenz-basierten Algorithmen für weiterführende Diagnostik und regelmäßiger Überprüfung der Effektivität des Früherkennungsprogramms.

5. 2. Personen mit niedrigem Risiko

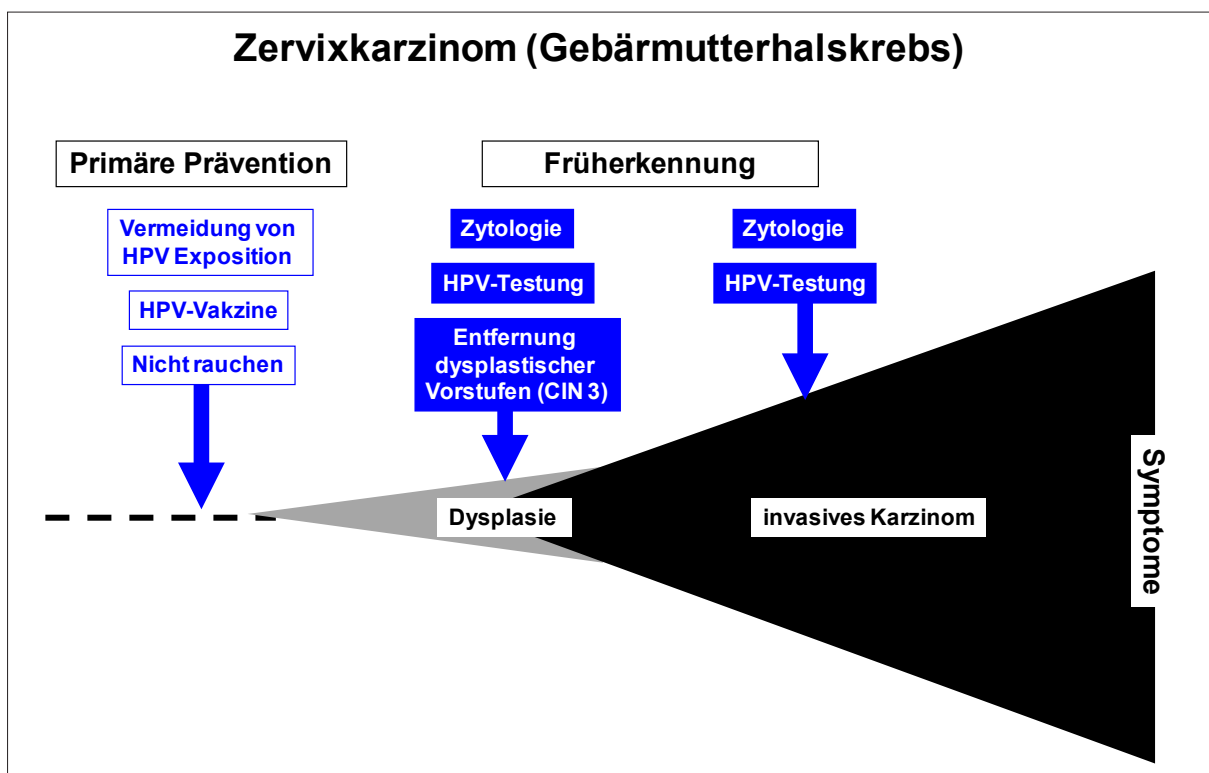
Das Risiko für die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms ist sehr niedrig bei Frauen mit HPV-Negativität nach dem Gipfel der Ansteckung (i. e. 30 Jahre und älter). Das Risiko ist unabhängig davon, ob sie sich niemals mit HPV infiziert haben oder ob sie eine transiente Infektion hatten. Die HPV-Testung kann Frauen identifizieren, die über 5 oder mehr Jahre keine Früherkennungsuntersuchungen benötigen. Bei den geimpften Frauen ist das Früherkennungsrisiko niedriger. Das Screening kann später beginnen und in größeren Intervallen durchgeführt werden.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Zervixkarzinom steht in Deutschland an 12. Stelle in der Inzidenz maligner Tumore der Frau.
- Die krebsspezifische Mortalität ist in vielen Ländern seit den 1970ern gesunken, in zeitlichem Zusammenhang mit der Einführung der flächendeckenden Früherkennung mittels zytologischer Untersuchungen von Abstrichen.
- Das zytologische Screening hat eine Sensitivität von etwas über 50 % und eine Spezifität ≥ 95 %.
- Das Zervixkarzinom wird so gut wie immer durch persistierende Infektion mit karzinogenen Genotypen des Human Papillomvirus verursacht. HPV-Testung erlaubt die Differenzierung zwischen Hoch- und Niedrigrisikopersonen. Sie ist sensitiver als die Zytologie.
- Die im Rahmen des neuen „Gesetzes zur Entwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KFRG vom 3. April 2013)“ vorgesehene Anpassung von Früherkennungsmaßnahmen an europäische Leitlinien betrifft auch das Zervixkarzinom. Die erforderliche Neuregelung ermöglicht die Integration der HPV-Testung und die Etablierung eines Qualitätssicherungsprogramms.
- Die Risiko-Nutzen-Bewertung zukünftiger Früherkennungsprogramme wird wesentlich durch die Einführung der HPV-Impfung von Mädchen und jungen Frauen beeinflusst.

Der Status beim Zervixkarzinom ist graphisch in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Früherkennung beim Zervixkarzinom



7. Literatur

- [1.] Anttila A, Pokhrel A, Kotaniemi-Talonen L et al.: Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study. *Int J Cancer* 128:1204-1212, 2011. DOI: 10.1002/ijc.25677
- [2.] Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E et al.: Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 45:2640-2648, 2009. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.07.018
- [3.] Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al.: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol* 21:448-458, 2010. DOI:10.1093/annonc/mdp471
- [4.] Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S et al.: Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol.* 22:2675-2686, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr015
- [5.] Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al.: Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 20 Suppl 5:F88-F99, 2012. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.06.095
- [6.] Bosch FX, Broker TR, Forman D et al.: Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 315:H1-H31, 2013. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.07.026
- [7.] Bray F, Loos AH, McCarron P et al.: Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14:677-86, 2005. PMID:15767349
- [8.] Brotherton JM, Fridman M, May CL et al.: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecologic study. *Lancet* 377:2085-2092, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60551-5
- [9.] Chen T, Jansen L, Gondos A et al.: Survival of cervical cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, and stage. *Acta Oncol* 51:915-921, 2012. DOI:10.3109/0284186X.2012.708105
- [10.] Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 382:889-899, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
- [11.] Devesa SS, Silverman DT, Young JL et al.: Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. *J Natl Cancer Inst* 79:701-770, 1987. PMID:3309421
- [12.] Dillner J, Rebolj M, Birembaut P et al.: Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 337:a1754, 2008. DOI: 10.1136/bmj.a1754
- [13.] Früherkennung des Zervixkarzinoms; Teilbericht: neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings und Qualitätssicherung. Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2007. <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-367/2007-06-05-Abschluss-Zervix.pdf>
- [14.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: 7. Auflage:60 – 73, 2010.
- [15.] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Auflage:76 – 79, 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
- [16.] Guan P, Howell-Jones R, Li N et al.: Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 131:2349-2359, 2012. DOI: 10.1002/ijc.27485
- [17.] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 370:1609-1621, 2007. PMID: 17993361

- [18.] Kitchener HC, Denton K, Soldan K et al.: Developing role of HPV in cervical cancer prevention. *BMJ* 347:f4781. DOI: 10.1136/bmj.f4781
- [19.] Kyrgiou M, Arbyn N, Martin-Hirsch P et al.: Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *BMJ* 345:e5847, 2012. DOI: 10.1136/bmj.e5847
- [20.] Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 156:880-91, 2012. DOI:10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424
- [21.] Müller H: Modernes Gesundheitsmanagement und physische Anthropologie. *Bulletin der Schweizerischen Gesellschaft für Anthropologie* 16:35-46, 2010.
- [22.] Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 132:810-819, 2000. PMID:10819705
- [23.] Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D et al.: Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2:35, 2013. <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/2/1/35>
- [24.] Petry KP, Menton S, Menton M et al.: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer* 88:1570 – 1577, 2003. DOI:10.1038/sj.bjc.6600918
- [25.] Petry KU: Sekundärprävention des Zervixkarzinoms. *Onkologe* 18:27–34, 2012. DOI:10.1007/s00761-011-2098-5
- [26.] Petry KP, Rinnau F, Böhmer G et al.: Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. *BMC Cancer* 13:379-384, 2013. DOI: 10.1186/1471-2407-13-379
- [27.] Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al.: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 383:524-532, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7
- [28.] Sankaranarayanan R, Nene MB, Shastri SS et al.: HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *N Engl J Med* 360:1385-94, 2009. DOI:10.1056/NEJMoao808516
- [29.] Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 62:147-172, 2012. DOI: doi:10.3322/caac.21139
- [30.] Schenck U, von Karsa L: Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer* 36:2221-2226, 2000. PMID: 11072208
- [31.] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370:890-907, 2007. PMID: 17826171
- [32.] Schiffman M, Solomon D: Cervical-cancer screening with Human Papillomavirus and cytologic contesting. *N Engl J Med* 369:2324-2331, 2013. DOI: 10.1056/NEJMcp1210379
- [33.] Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N et al.: Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany – a decision analysis. *Eur J Cancer* 47:1633-1646, 2011. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.03.006
- [34.] Traut HF, Papanicolaou GN: Cancer of the uterus: the vaginal smear in its diagnosis. *Cal West Med* 59:121-122, 1943. PMID: 18746585
- [35.] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189:12-19, 1999. PMID:10451482
- [36.] Whitlock EP, Vesco KK, Eder M et al.: Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 155:687-697, 2011. DOI:10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00376

- [37.] Wörmann B: Zervixkarzinom: Systemische Therapie in einem kurativen multimodalen Konzept. Onkologe 18:56-60, 2012. DOI: 10.1007/s00761-011-2189-3
- [38.] Zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 92:690-698, 2000. PMID: 10793105

8. Adressen der Experten

Dr. med. Hans-Joachim Hindenburg

Praxisklinik Krebsheilkunde für Frauen

Pichelsdorfer Str. 105

13595 Berlin

Tel.: 030 3314054

E-Mail: dr.hindenburg@mac.com

Hardy Müller

WINEG (Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen)

Aktionsbündnis Patientensicherheit e. V.

Bramfelder Straße 140

22305 Hamburg

Tel.: 040 6909 2439

E-Mail: hardy.mueller@wineg.de

Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry

Frauenklinik

Leiter Brustzentrum und gynäkologisches Krebszentrum

Klinikum Wolfsburg

Sauerbruchstraße 7

38440 Wolfsburg

Tel: 05361 801270

E-Mail: k.u.petry@Klinikum.Wolfsburg.de

