

„Krebsvorsorge“

- **Einleitung: Nutzen und Risiko**
- **Teil 1: Vorbeugen**
- **Teil 2: Früherkennung = „Screening“**

Prof Dr. med. Stefan Krause

Medizinische Klinik 5, Hämatologie und Internistische Onkologie

Nutzen und Risiko

**Bei jeder medizinischen Maßnahme werden „zuviele“
Menschen behandelt**

Kopfschmerztablette

- wirkt
-

- wirkt nicht
- Kopfschmerzen verschwinden auch ohne Tablette (oder mit Plazebo)
- Nebenwirkungen (z.B. Magenulcus, Blutung)

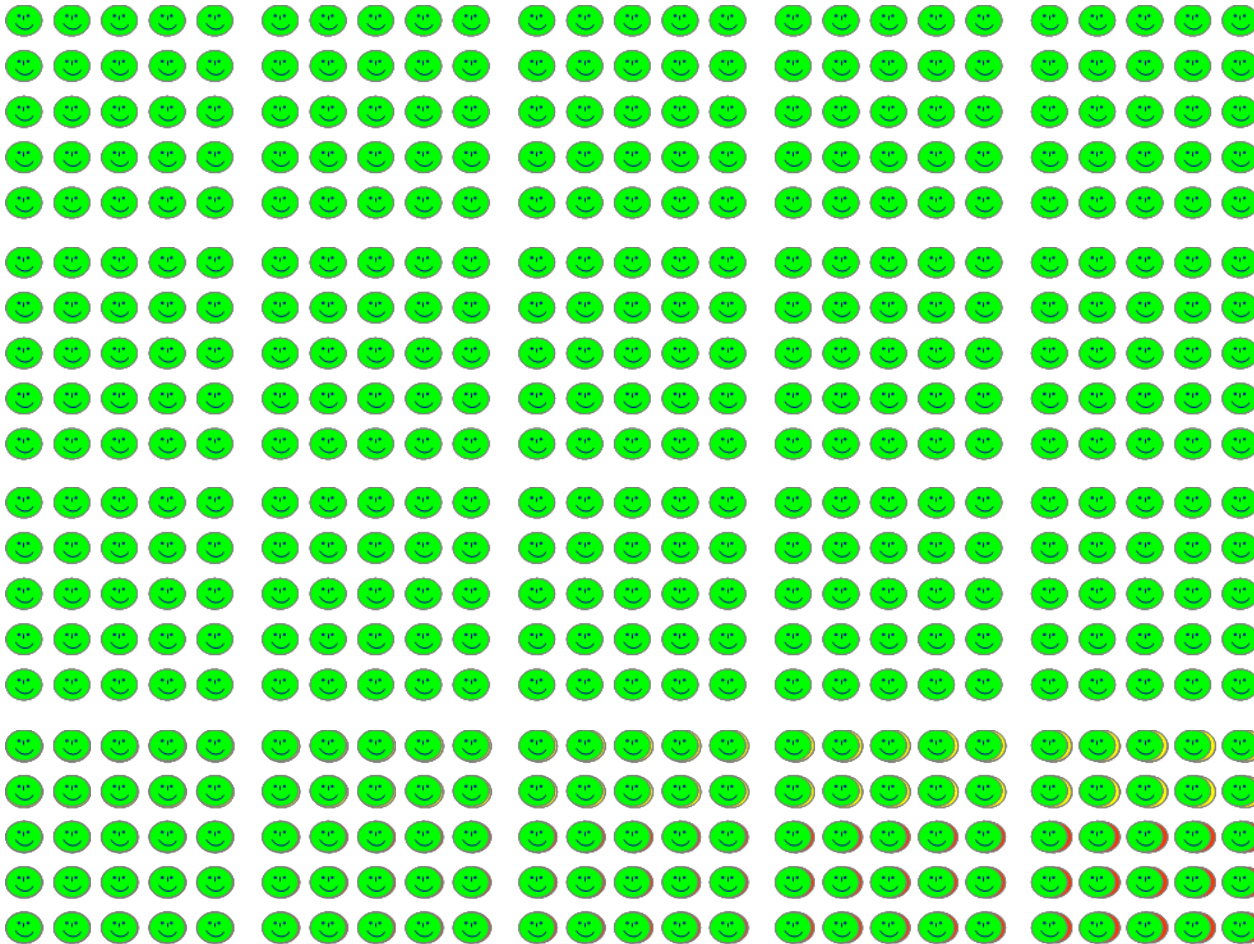
Nutzen und Risiko

Bei jeder medizinischen Maßnahme werden „zuviele“ Menschen behandelt

- Nutznießer (Krankheit gebessert, Komplikation verhindert)
-
- Erfolglos behandelte
 - Unnütz behandelte (wären auch ohne Behandlung gesund)
 - Geschädigte

% Nutzen sehr unterschiedlich

Nutzen von vorbeugenden Interventionen



Gesund



Krankheit
durch
Intervention
verhindert



Wird krank

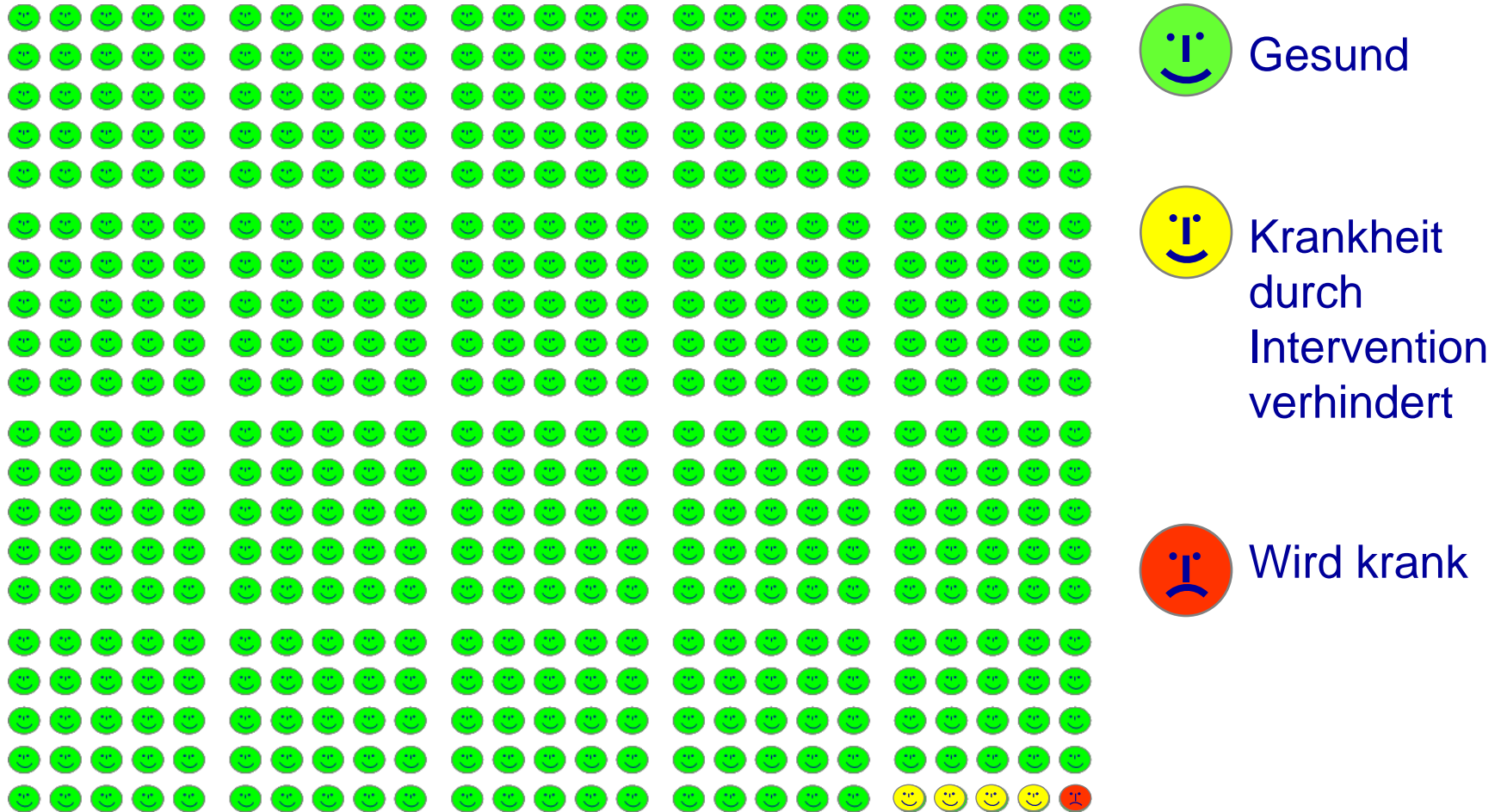
Ausgangsrisiko: 25%

Absolute Risikoreduktion: 10%

Relative Risikoreduktion: 40%

Number needed to treat: 10

Nutzen von vorbeugenden Interventionen



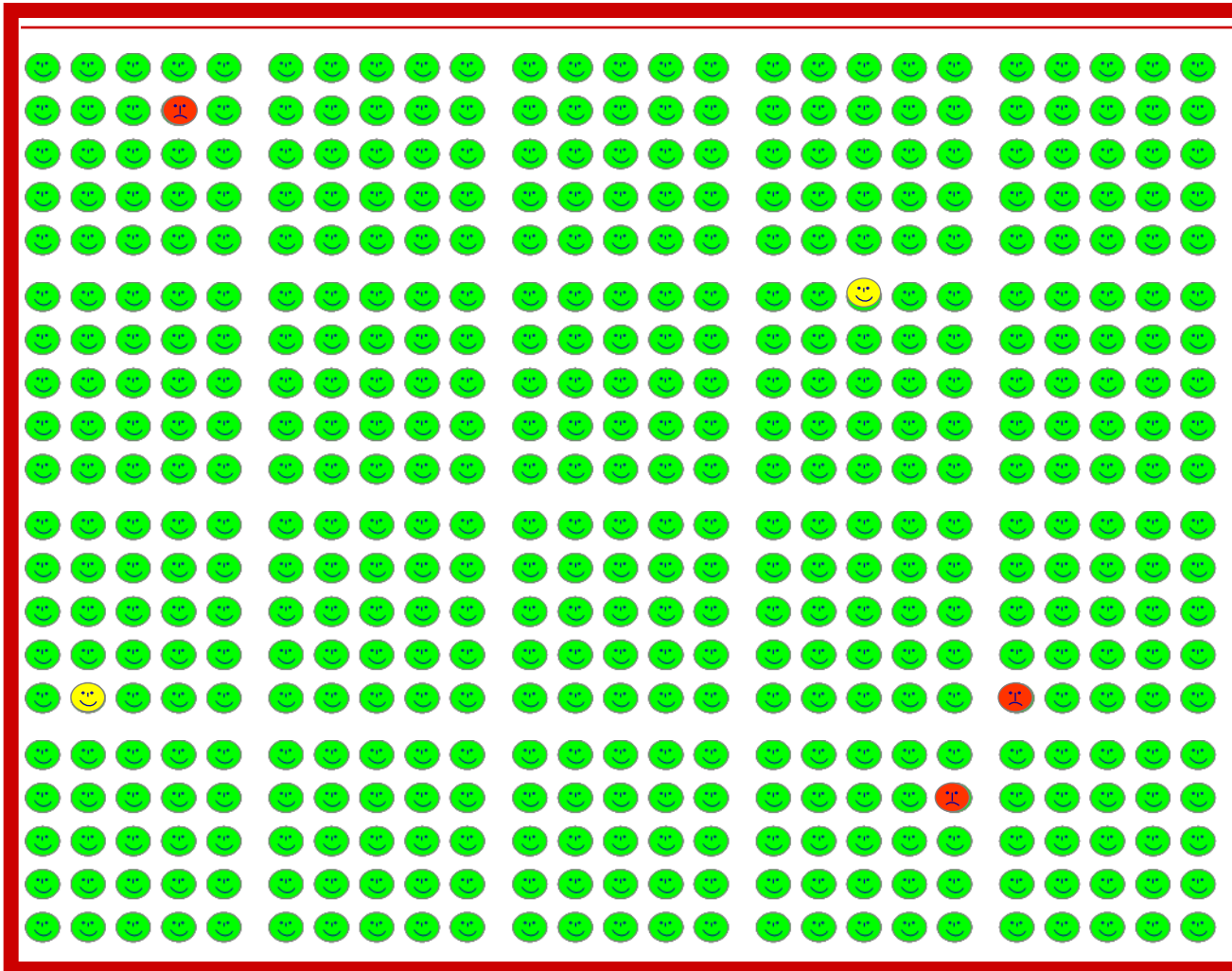
Ausgangsrisiko: 1%

Absolute Risikoreduktion: 0,8%

Relative Risikoreduktion: 80%

Number needed to treat: 125

Wer wird krank?



Gesund



Krankheit
durch
Intervention
verhindert



Krank

Risiken verstehen

- Relative Risikoreduktion

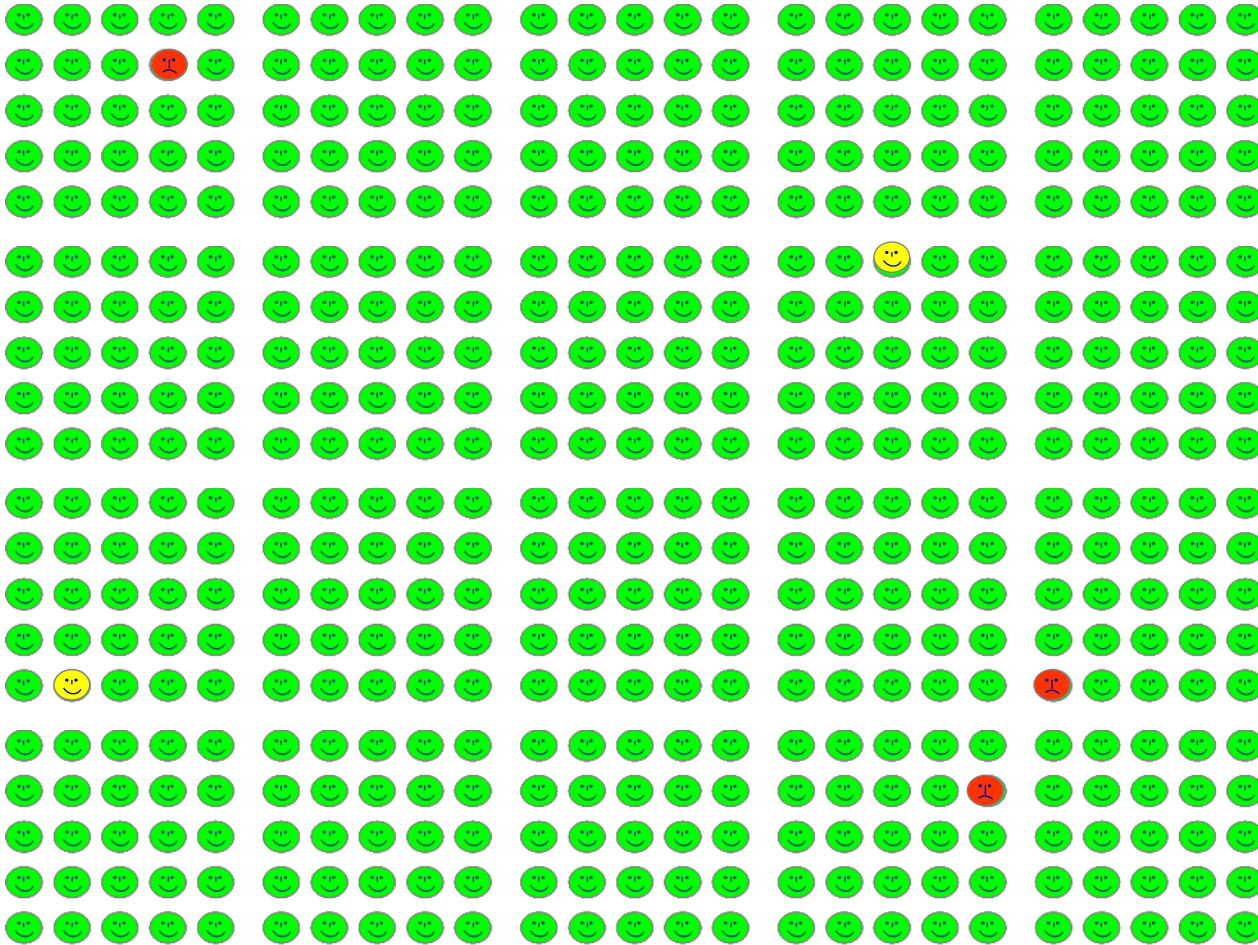
- Aussage über die Effektivität der Maßnahme an sich
-

- Absolute Risikoreduktion

- Number needed to treat

- Ausgangsrisiko entscheidend
- Aussage über den möglichen Nutzen für den Patienten und über die Effizienz der Maßnahme

Häufigkeiten darstellen!



Gesund



Krankheit
durch
Intervention
verhindert



Krank

Art der Darstellung beeinflusst die Entscheidung von Patienten und Ärzten

**Erläuterung einer fiktiven Entscheidungssituation
(Adjuvante Chemotherapie bei Mammakarzinom)**

Art der Darstellung beeinflusst die Entscheidung von Patienten und Ärzten

Erläuterung einer fiktiven Entscheidungssituation (Adjuvante Chemotherapie bei Mammakarzinom)

über relative
Riskoreduktion

Zustimmung 70%

Risikoabschätzung 2%

verstanden

Art der Darstellung beeinflusst die Entscheidung von Patienten und Ärzten

Erläuterung einer fiktiven Entscheidungssituation (Adjuvante Chemotherapie bei Mammakarzinom)

	über Relative Riskoreduktion	über Absolute Risikoreduktion
Zustimmung	70%	45%
Risikoabschätzung verstanden	2%	55%

Krebstodesfälle verhindern, Methode 1

Prävention

=

Vermeidung von Riskofaktoren

=

Erkrankungen verhindern

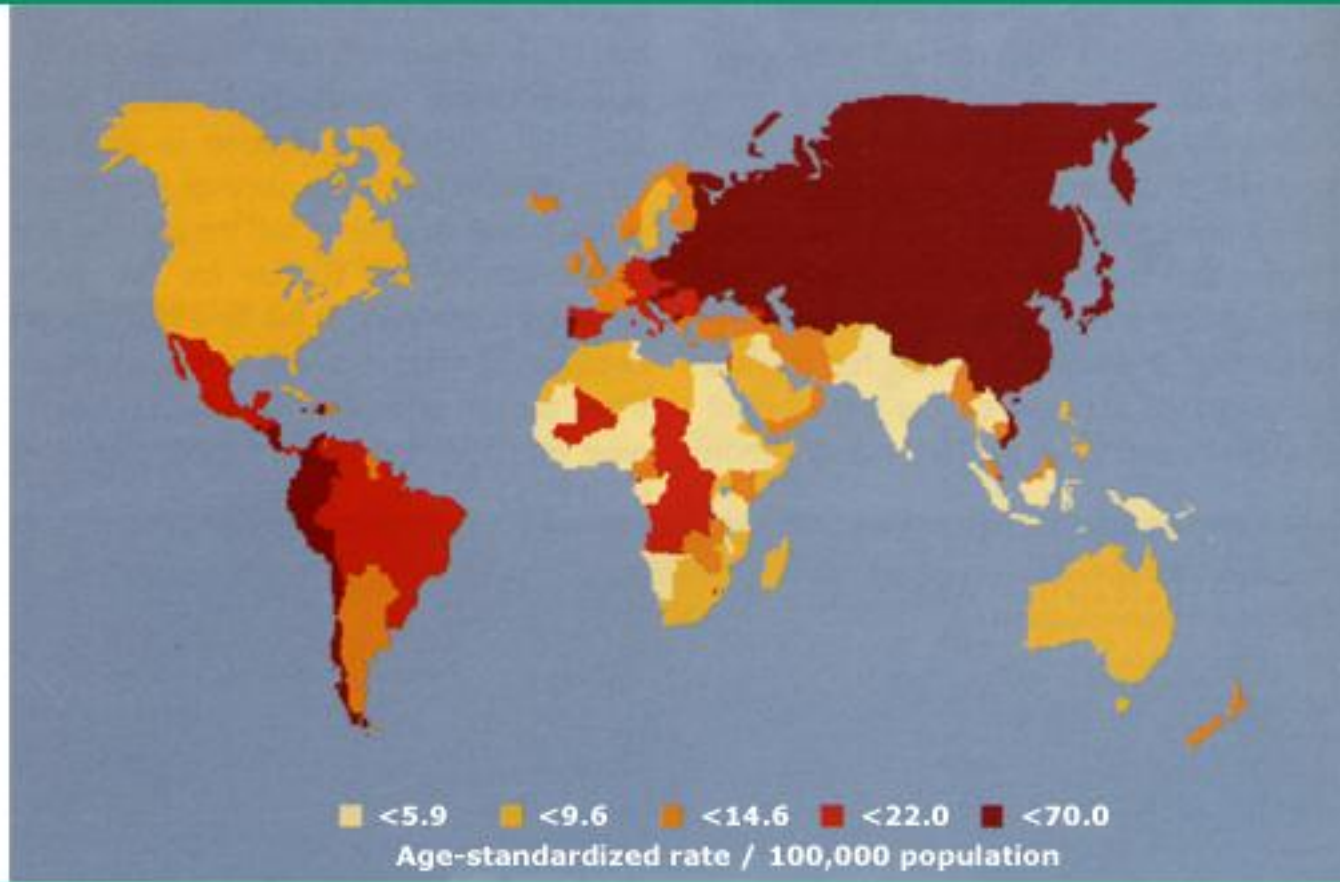
Risikofaktoren für Krebs

- **Genetische Faktoren**
- **Umweltfaktoren**
 - individuell - „Lifestyle“
 - „Umwelt“ im engeren Sinn, bevölkerungsbezogen

Inzidenz Magenkarzinom

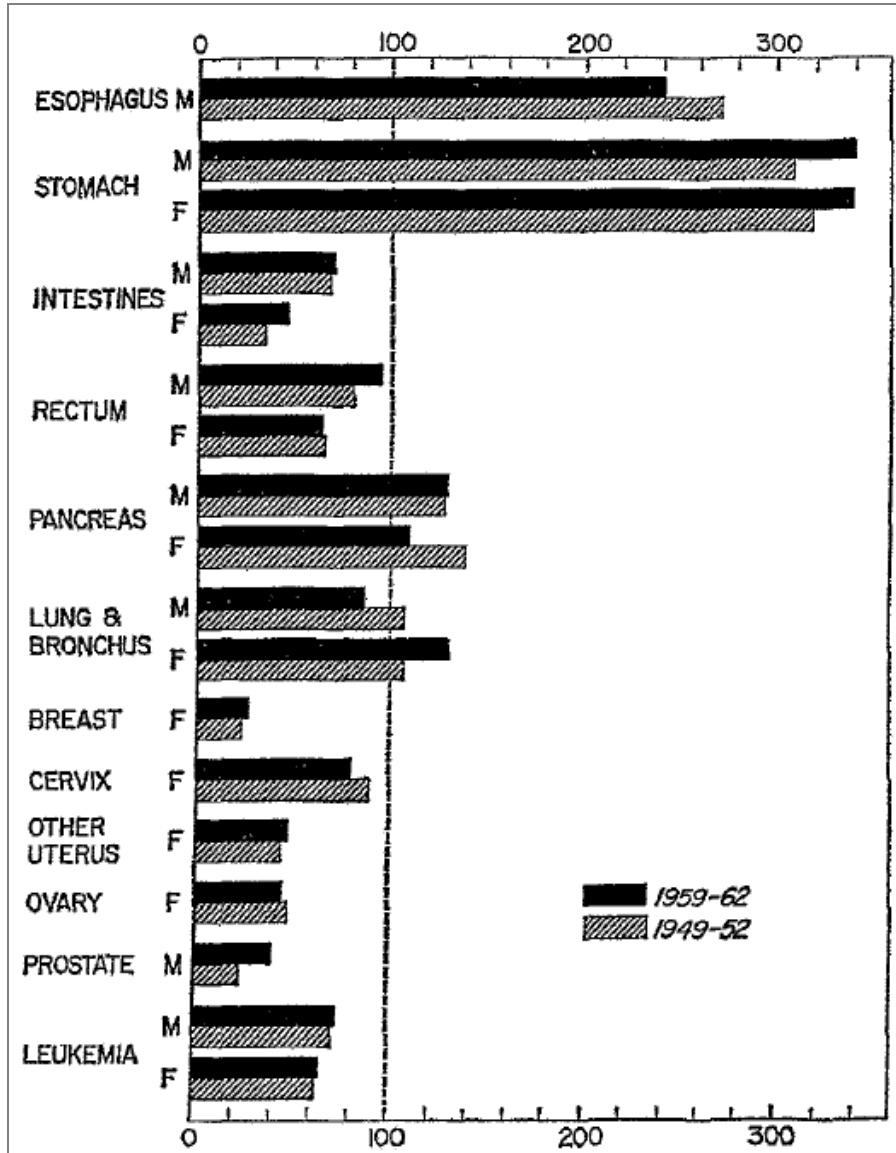
In Japan höher als in Europa und USA

Inzidenz des Magenkarzinoms



Stewart, B, Keihues, P. World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer Press, Lyon France 2003. p. 194.

Japaner in den USA

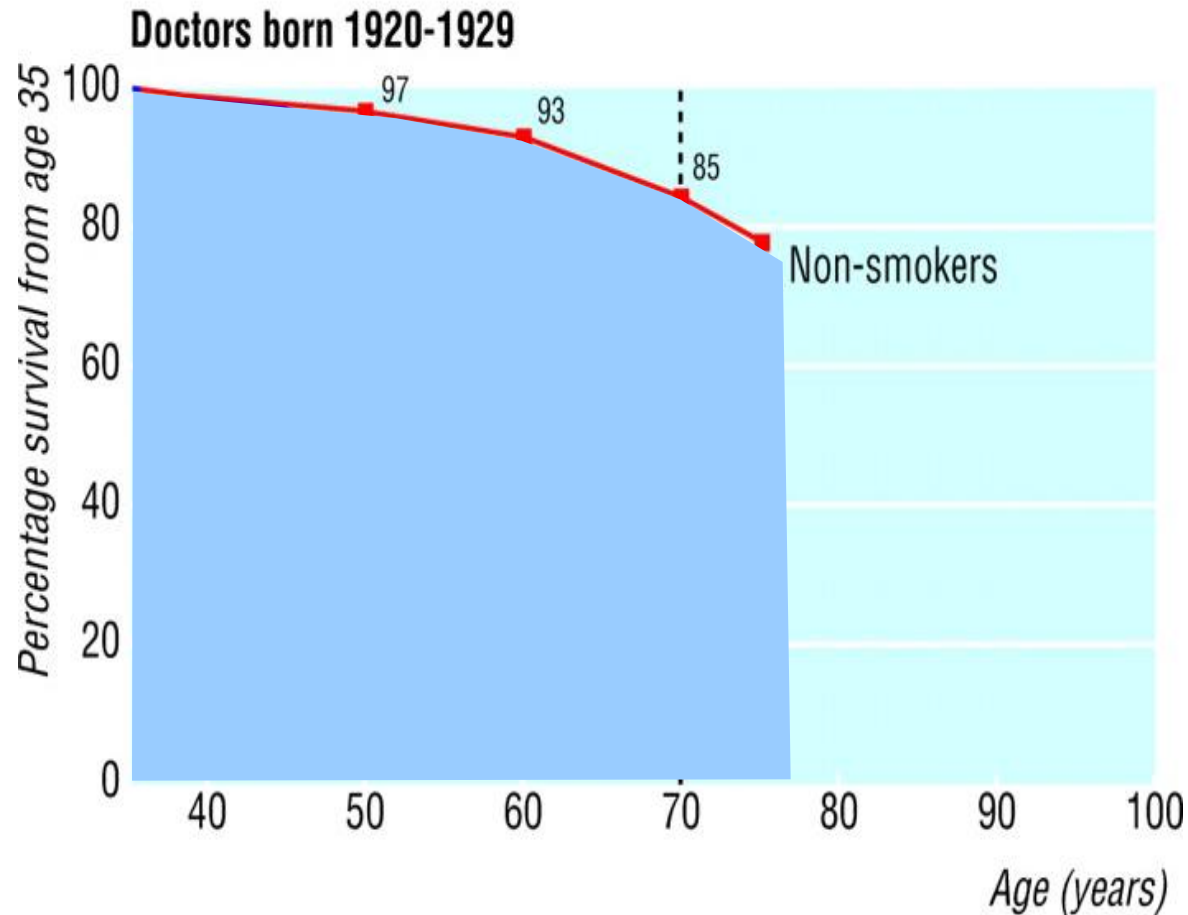


- Altersadjustierte Mortalitätsdaten für Japanische Immigranten in den USA (Kaukasier = 100)
- mehr Magen- und Ösophaguskarzinome
- Weniger Karzinome von Mamma, Dickdarm, Ovar, Prostata
- hier nicht dargestellt: Risiken gleichen sich über die Jahrzehnte an

Rauchen

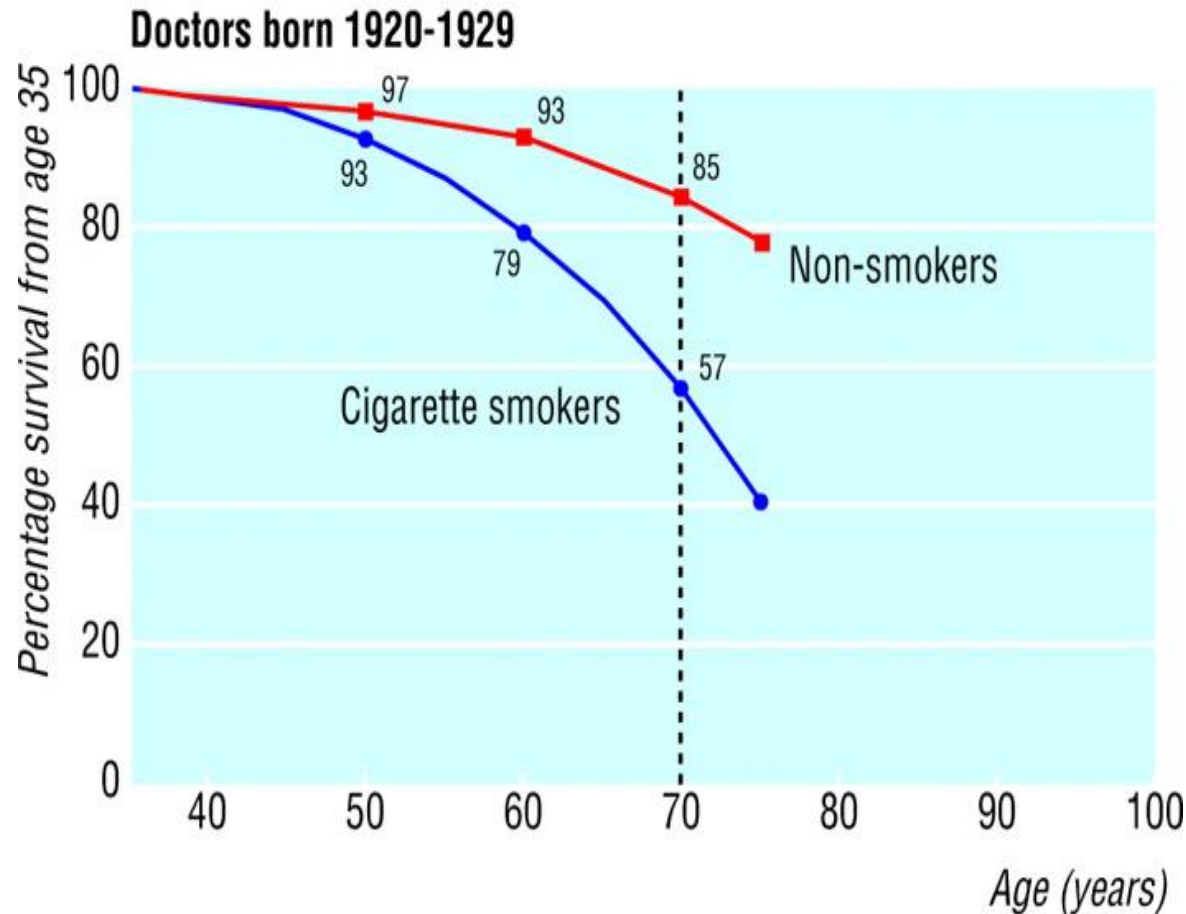
**Wie stark steigt das Risiko für Raucher,
früher zu sterben?**

Streblichkeitsrisiko durch Rauchen



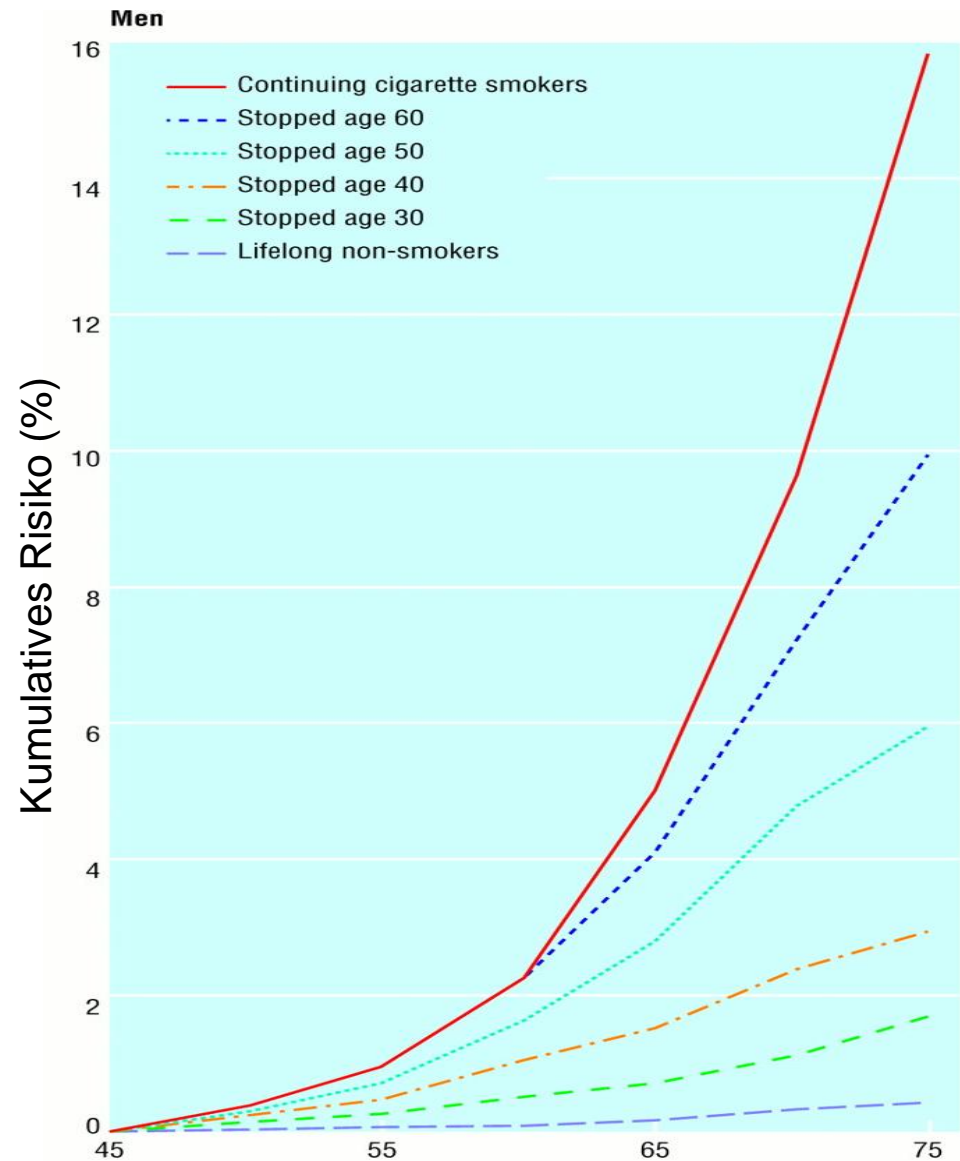
- Analyse von männlichen britischen Ärzten

Sterblichkeitsrisiko durch Rauchen



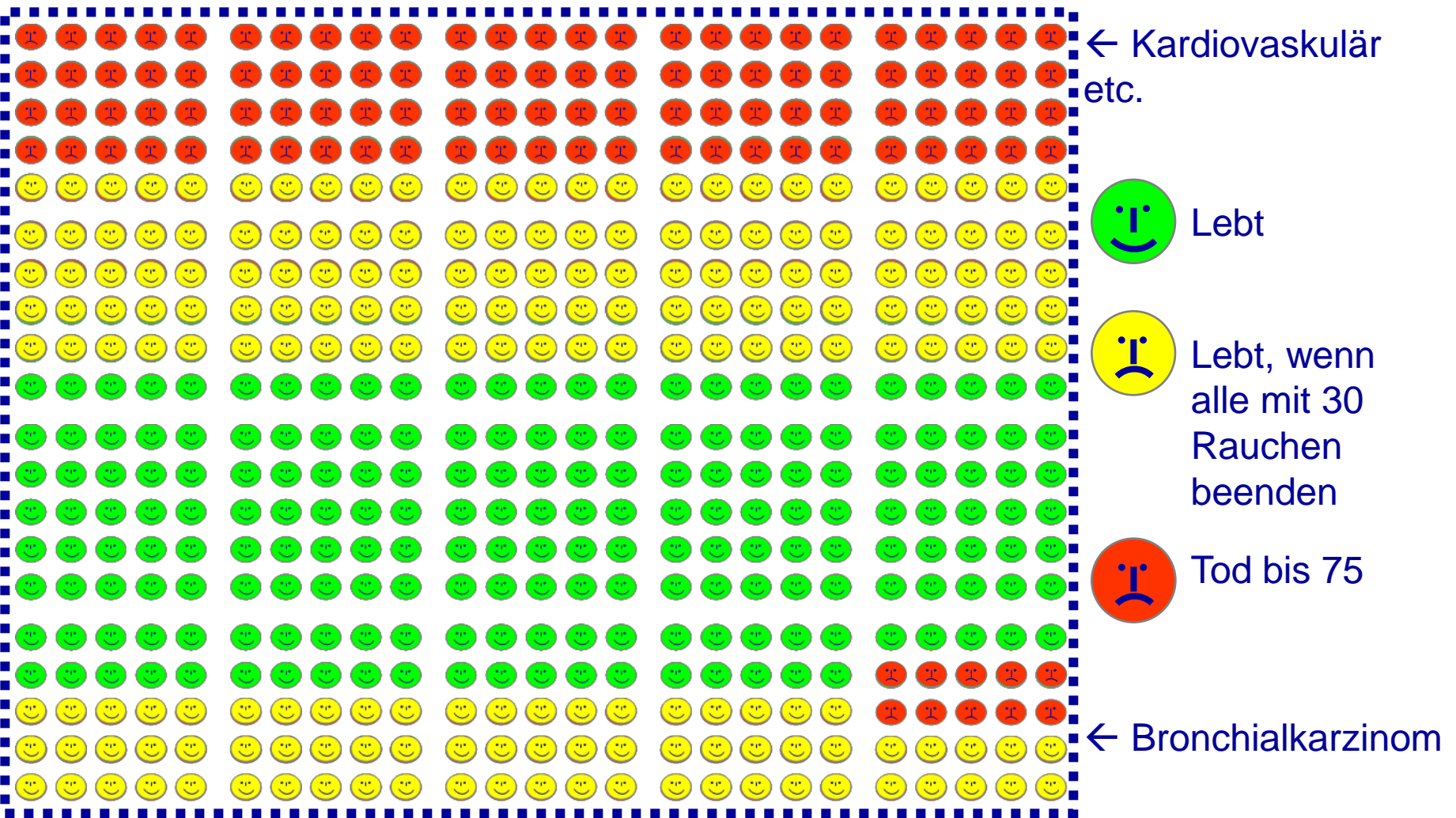
- Analyse von männlichen britischen Ärzten
- Bei Rauchern: Nahezu Verdreifachung des Risikos, zwischen 35 und 70 zu sterben!

Rauchen: Bronchialkarzinom-Risiko nach Rauch-Karenz



Das Risiko sinkt erheblich,
wenn das Rauchen
aufgegeben wird

500 Männer hören mit 30 auf zu rauchen



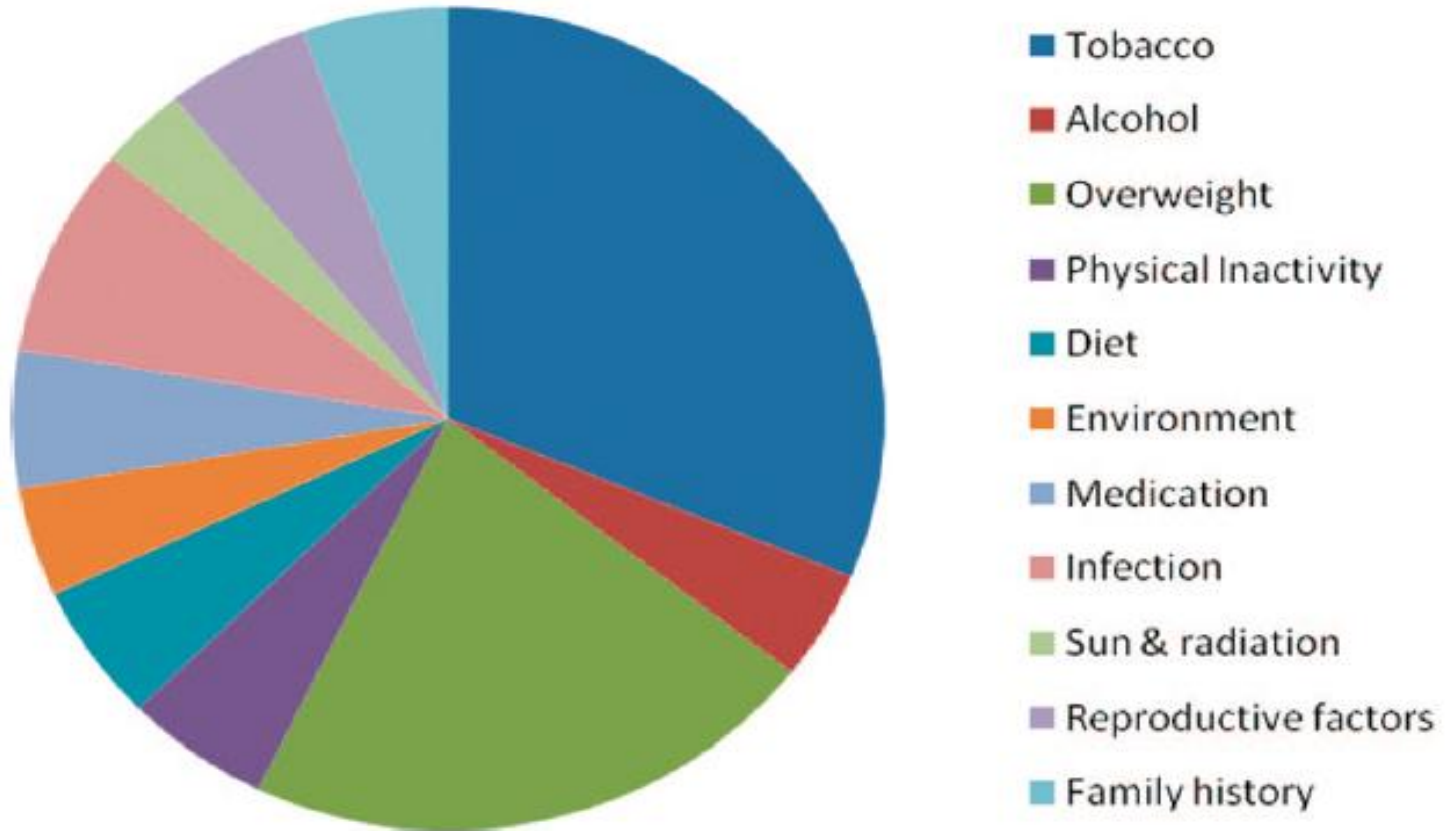
Kumulatives Todesrisiko für Männer 30. bis 75. Lebensjahr

Umweltfaktoren für Krebserkrankungen

- Rauchen
 - Karzinogene (z. B. Asbest, Radon)
 - Infektionen (z.B. Hepatitis B, Papillomaviren)
 - UV-Strahlen
 - Alkohol
 - Übergewicht
 - mangelnde Bewegung
 - Ernährung
-
- Geschätzter Anteil der Mortalität, der einer Prävention zugänglich wäre (Umwelt und Lifestyle): > 50%
 - Realistisches Ziel: 30% Verringerung

Krebsursachen USA, Schätzung

Causes of Cancer



Krebstodesfälle verhindern, Methode 2

Früherkennung

=

Screening

früh erkannt - Gefahr gebannt

Screening: mögliche Nachteile

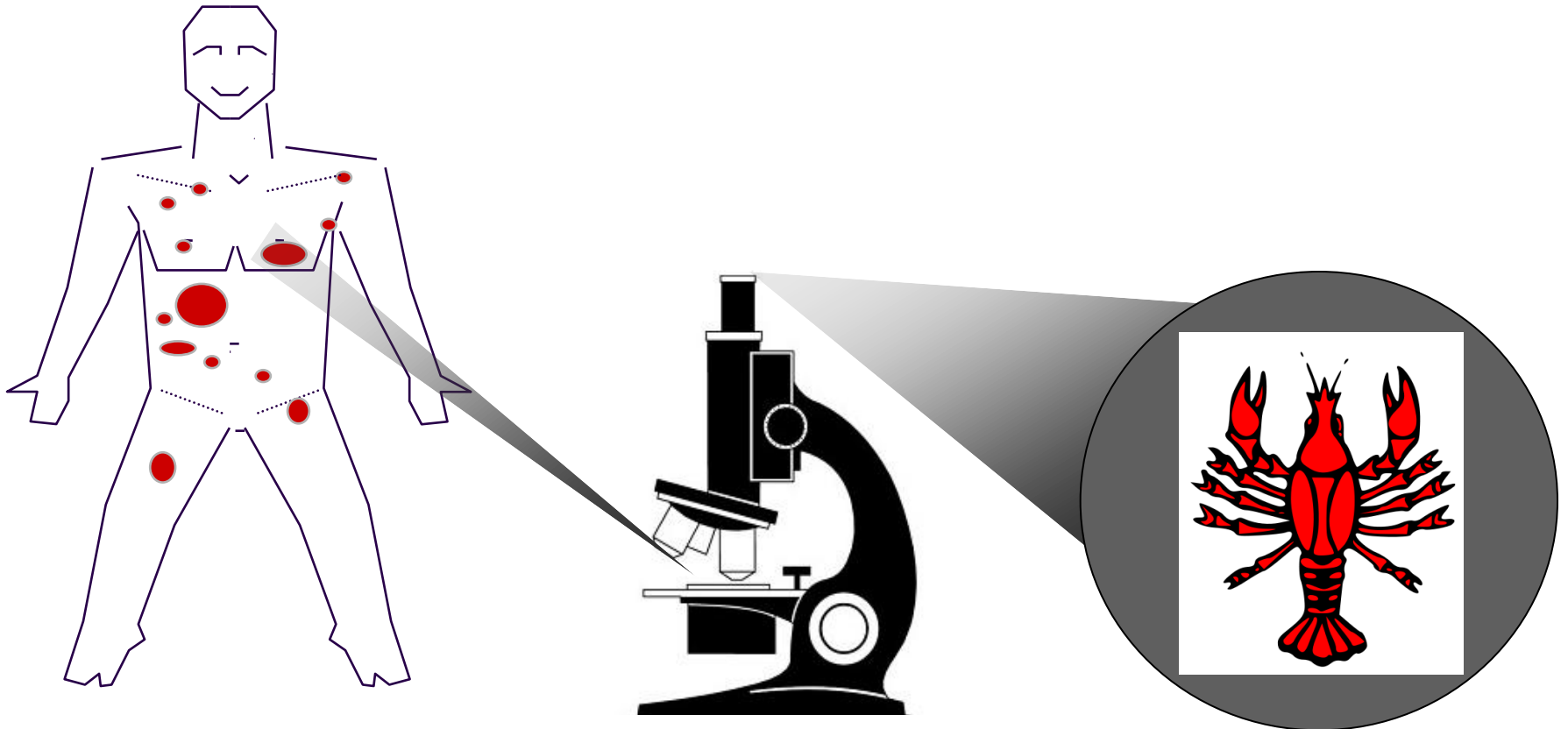
?

Screening: mögliche Nachteile (1)

- **Kosten**
- **Unannehmlichkeiten**
- **Falsch positive Screening Untersuchungen**
 - Angst
 - Folgeuntersuchungen, evtl. mit höherem Risiko (weitere Bildgebung, Biopsie, Operation)
 - Weitere Kosten, Verdienstaufschlag

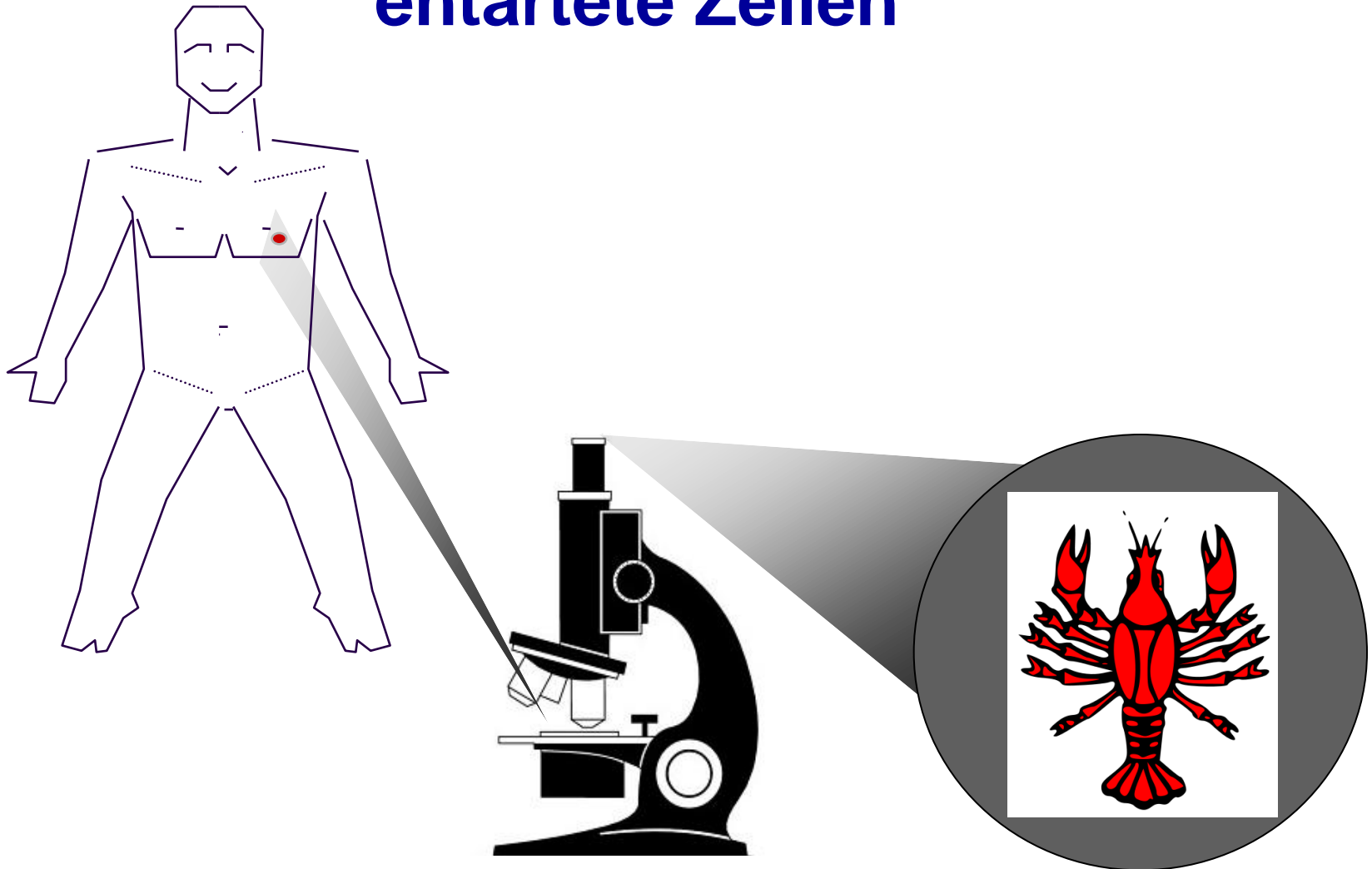
Was ist Krebs?

tödliche Krankheit

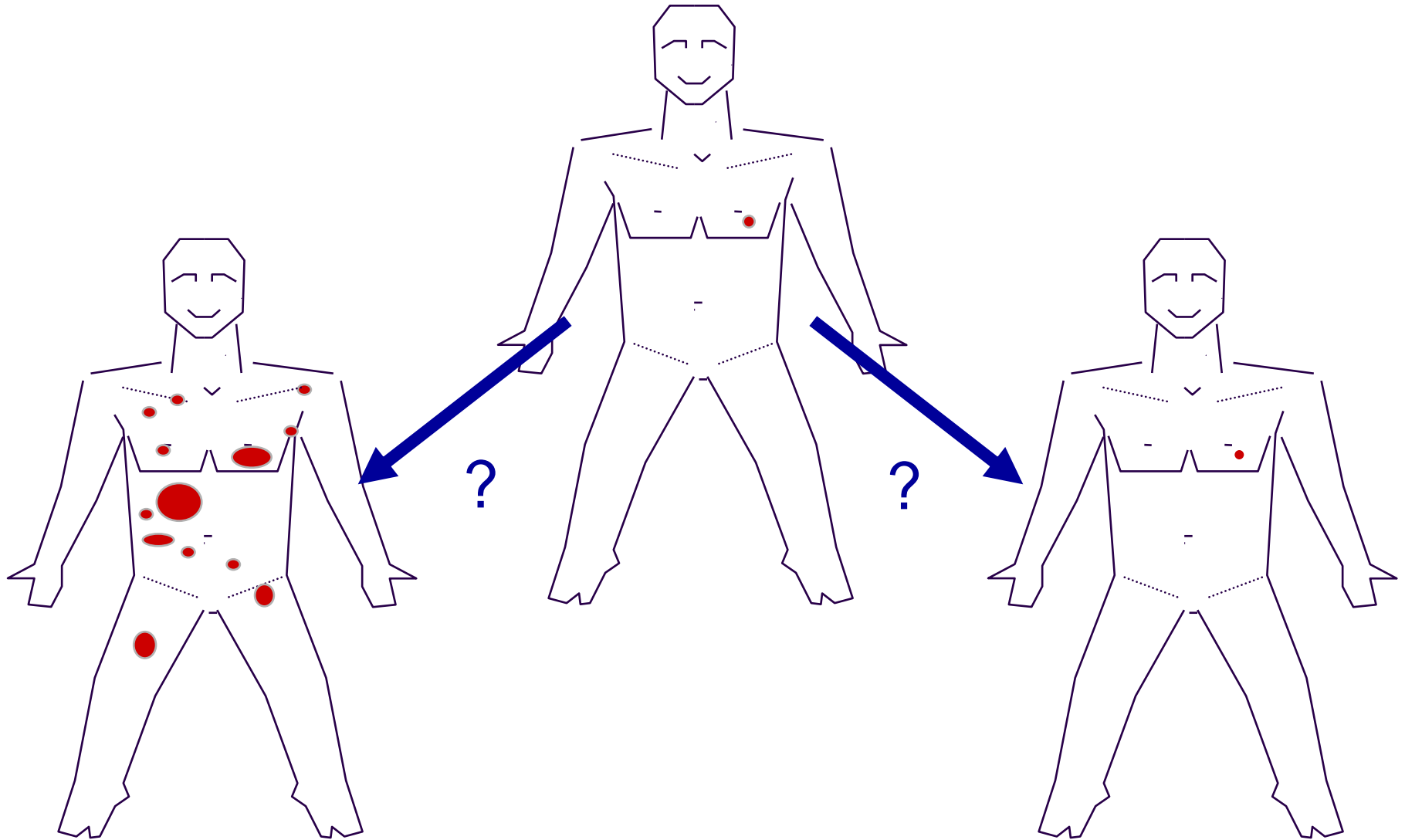


Was ist Krebs?

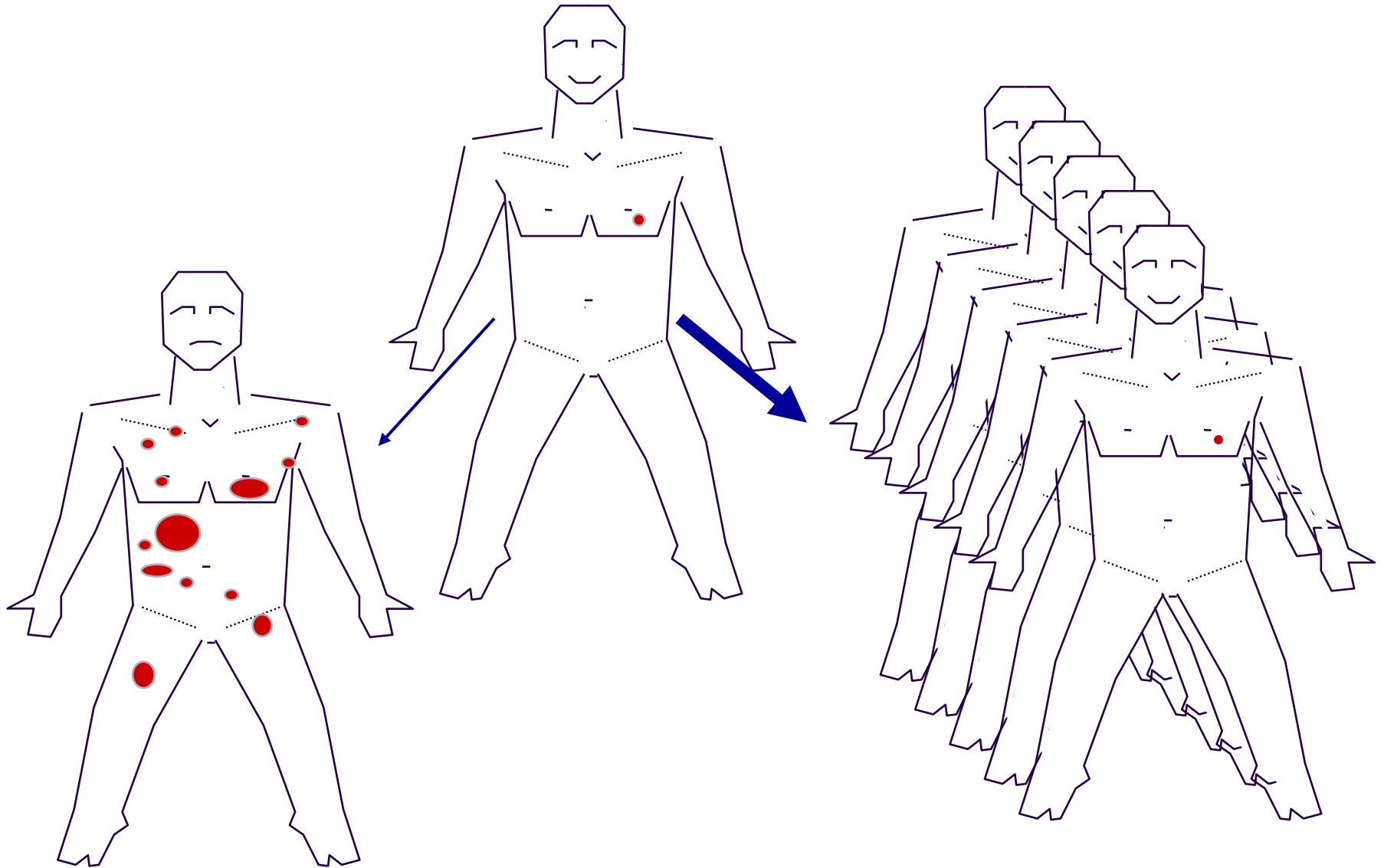
entartete Zellen



Prognose?



Prognose?



Cancer

traditionell

- a neoplastic disease the natural course of which is fatal

heute richtig:

- cellular abnormalities with widely variable natural courses
- less a prediction about disease dynamics and more a pathological description made at a single point in time

Mögliche Nachteile (2)

Im Unterschied zur echten Prävention...

... produziert Krebs-Screening **in der Regel zusätzliche Krebsfälle**

- Patienten, deren Tumordiagnose ohne Screening nie gestellt worden wäre (= **Overdiagnosis**)
- Patienten werden behandelt (= **Overtreatment**)

Ausnahme: Entdeckung und Ausheilung von Präkanzerosen

Overdiagnosis ist häufig, wenn...

... Ein erheblicher Teil der entdeckten Tumoren wenig maligne ist, d.h.

- spontan rückläufig
- größenstabil
- sehr langsam wachsend
- keine Metastasierung

Der negative Effekt von Overdiagnosis ist klinisch relevant wenn...

... Häufigkeit hoch

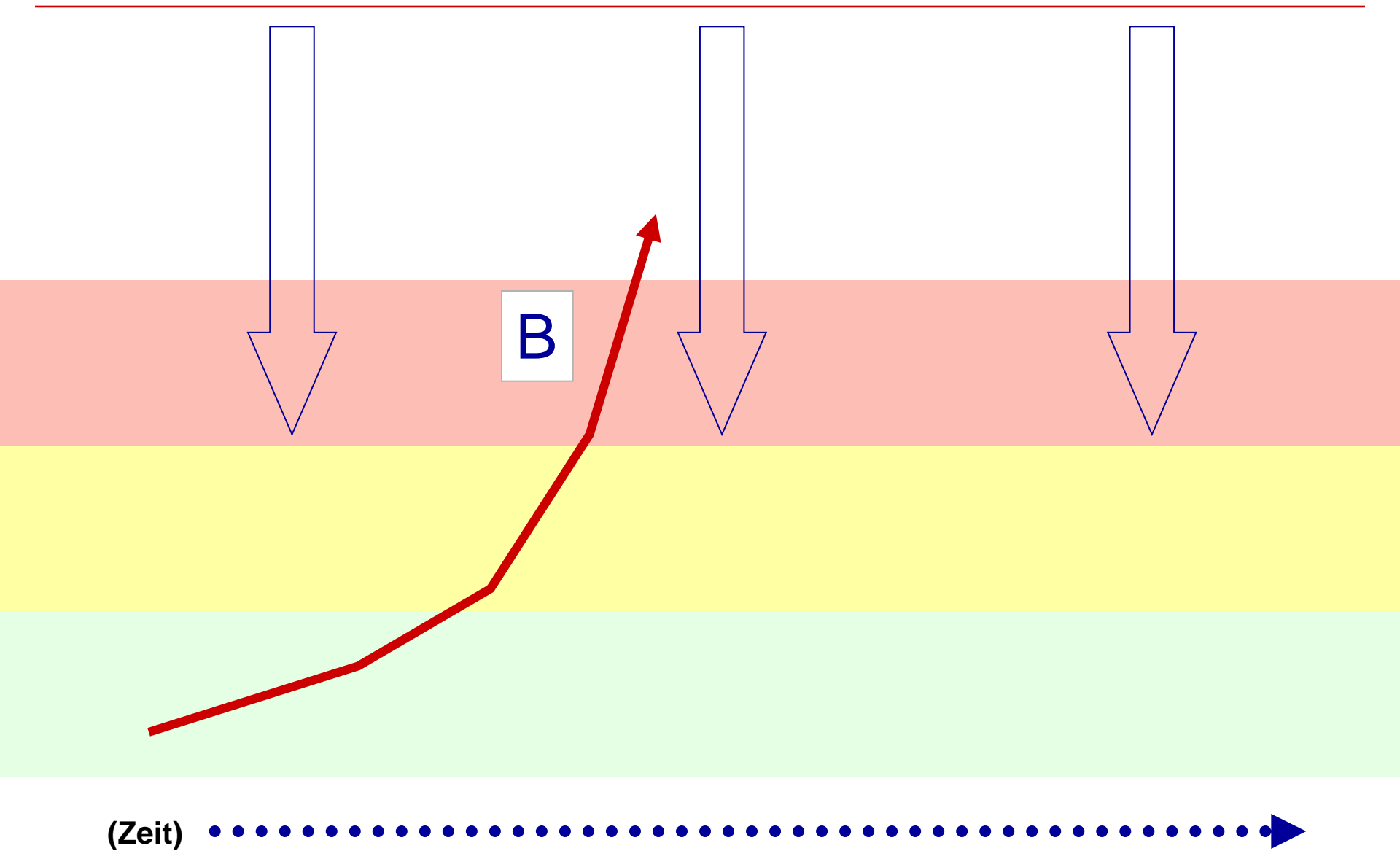
... medizinische Folgen einschneidend

- Große Operationen
- Chemotherapien

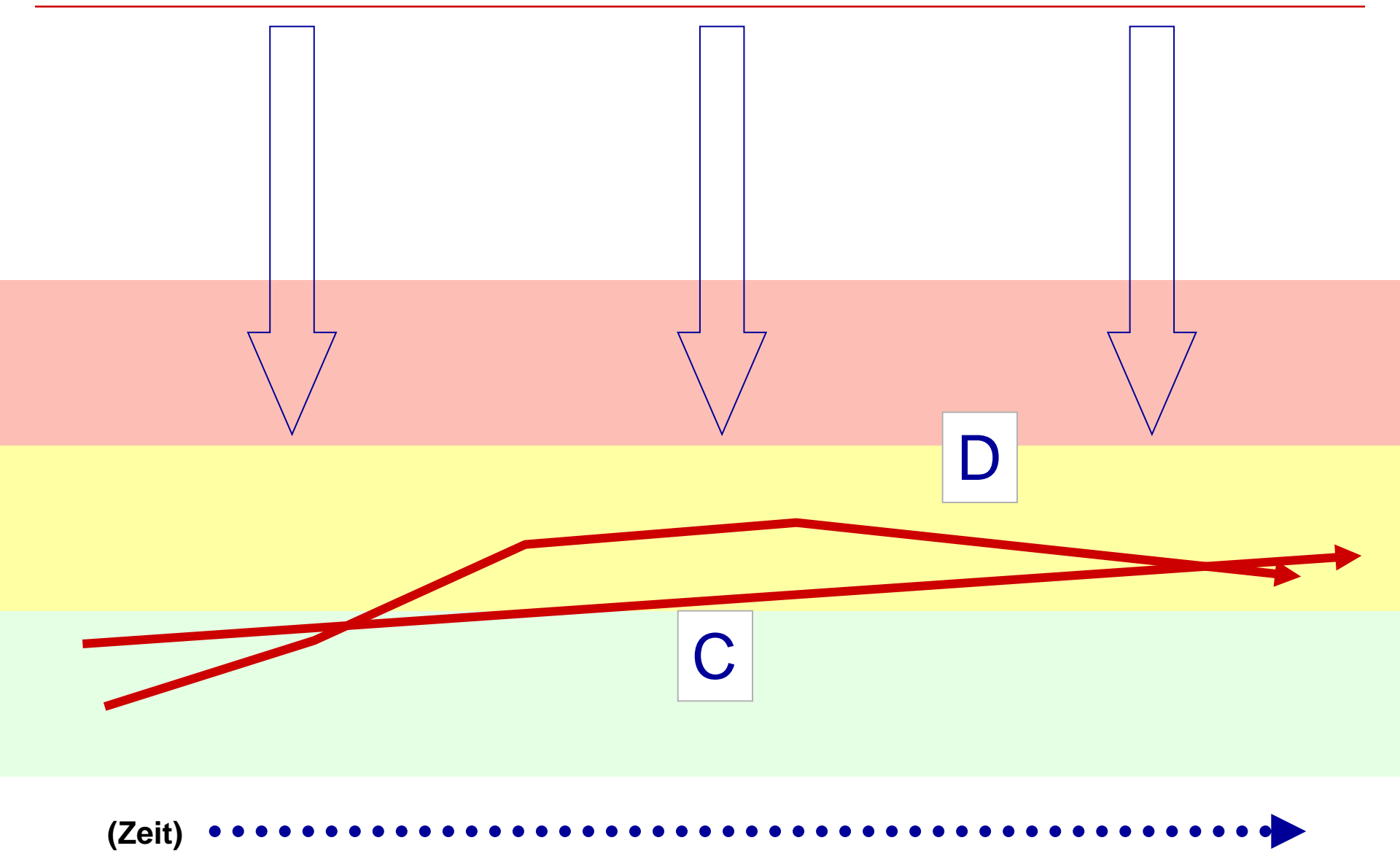
Mögliche Nachteile (3)

- **Möglicherweise ineffektiv, weil**
 - Nutzen klein, weil nur die harmlosesten Tumoren erkannt werden
 - Therapienebenwirkungen den Vorteil wieder aufheben (insbesondere bei hoher Rate an Überdiagnosen)
 - Theoretische Detektionsraten in der Praxis nicht erreicht
 - ...

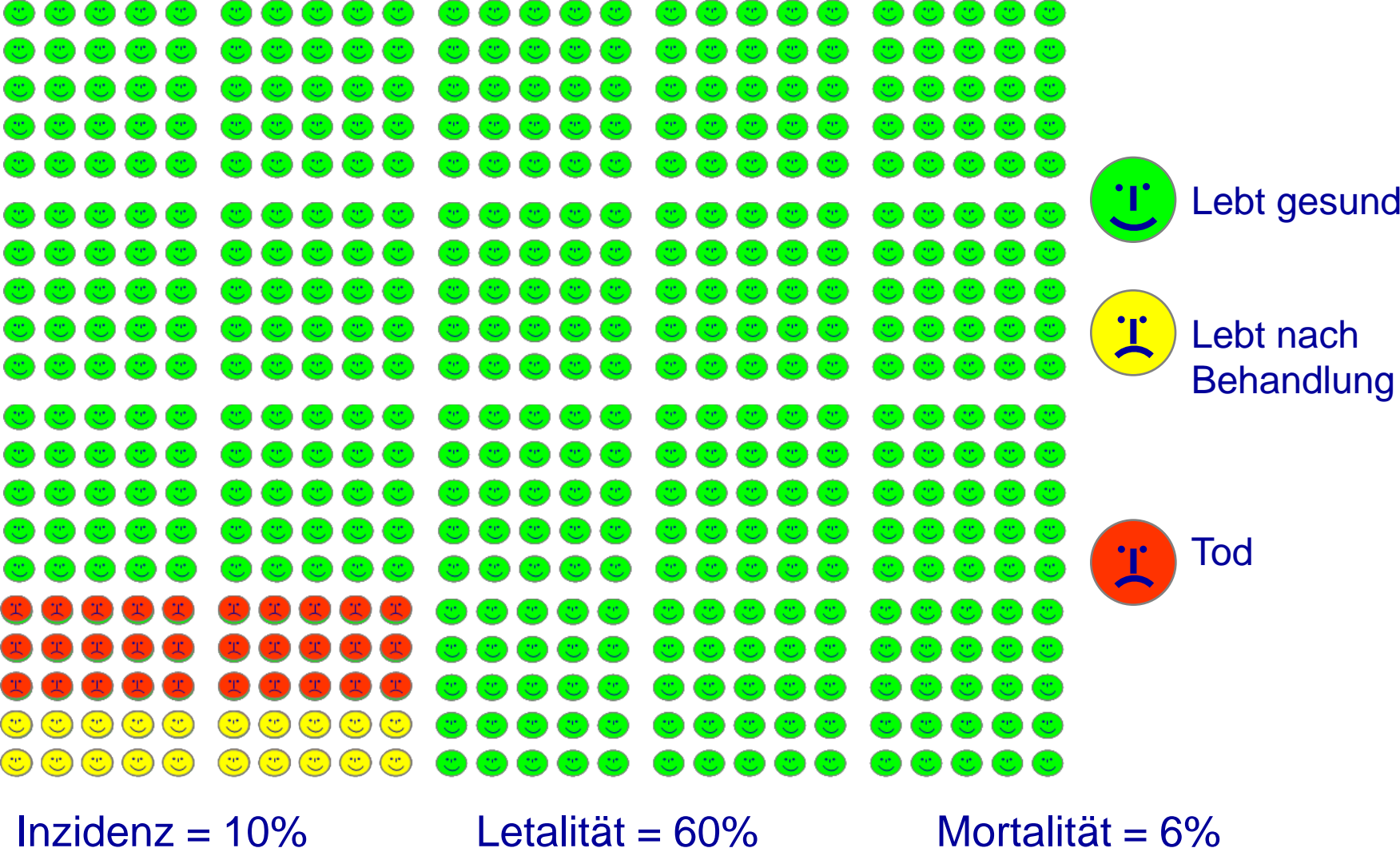
Tumor-Wachstum abstrahiert



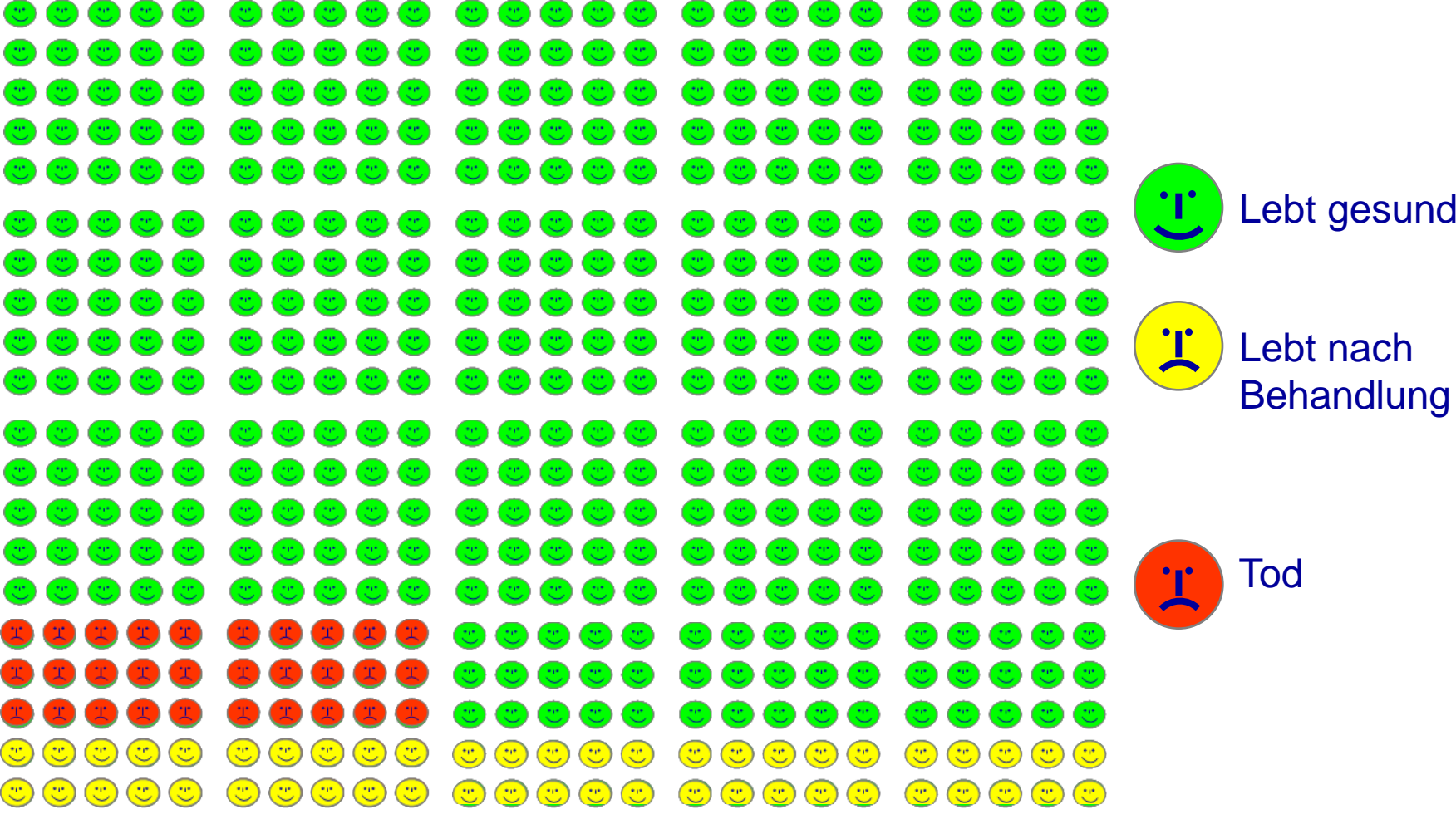
Tumor-Wachstum abstrahiert



Senkung der Letalität als Beweis für Effektivität? Beispiel ohne Screening



Senkung der Letalität als Beweis für Effektivität? Beispiel mit Screening



Inzidenz = 16%

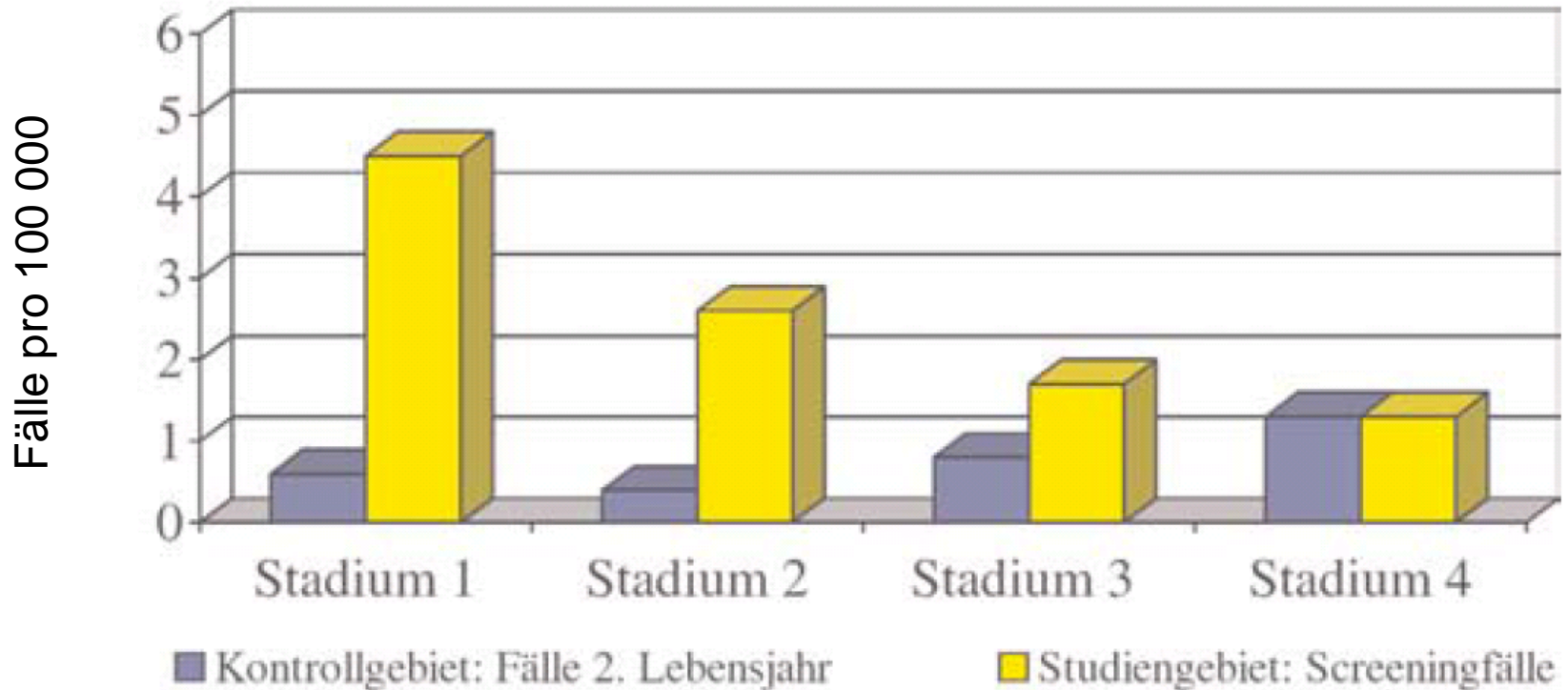
Letalität = 37,5%

Mortalität = 6%

Neuroblastom-Screening

- **Zweithäufigste Krebserkrankung bei Kindern**
- **Schlechte Prognose in fortgeschrittenen Stadien**
- **Inzidenz relativ niedrig, aber Screening einfach und nicht belastend: Katecholinetabolite im Urin**
- **Studie in Deutschland**
 - Screening in 6 Bundesländern (10. – 18. Lebensmonat)
 - Kein Screening in 10 Bundesländern
 - Gleichartige Behandlung, Zentrales Register

Neuroblastom-Screening



- **Keine Verringerung des Stadiums 4 mit schlechter Prognose**
- **Mehr frühe Stadien (Overdiagnose)**

(Originalpublikation Schilling et al. NEJM 2002)

Neuroblastom-Screening

Erklärung:

- **Bei Einjährigen entstehen Neuroblastome, die spontan regredient sind**
(Diese werden unter Screening-Bedingungen übertherapiert)
- **Später entstehende aggressive Neuroblastome sind mit einem Jahr noch nicht zu entdecken**

Mammakarzinom

- **Häufigster Maligner Tumor der Frau**
- **Kommt schon bei jüngeren Frauen vor, zunehmende Inzidenz mit zunehmendem Alter**
- **Gute Heilungsraten bei frühen Stadien**
- **Kein kurative Therapie bei Fernmetastasen**

Mammakarzinom: Screening-Methoden

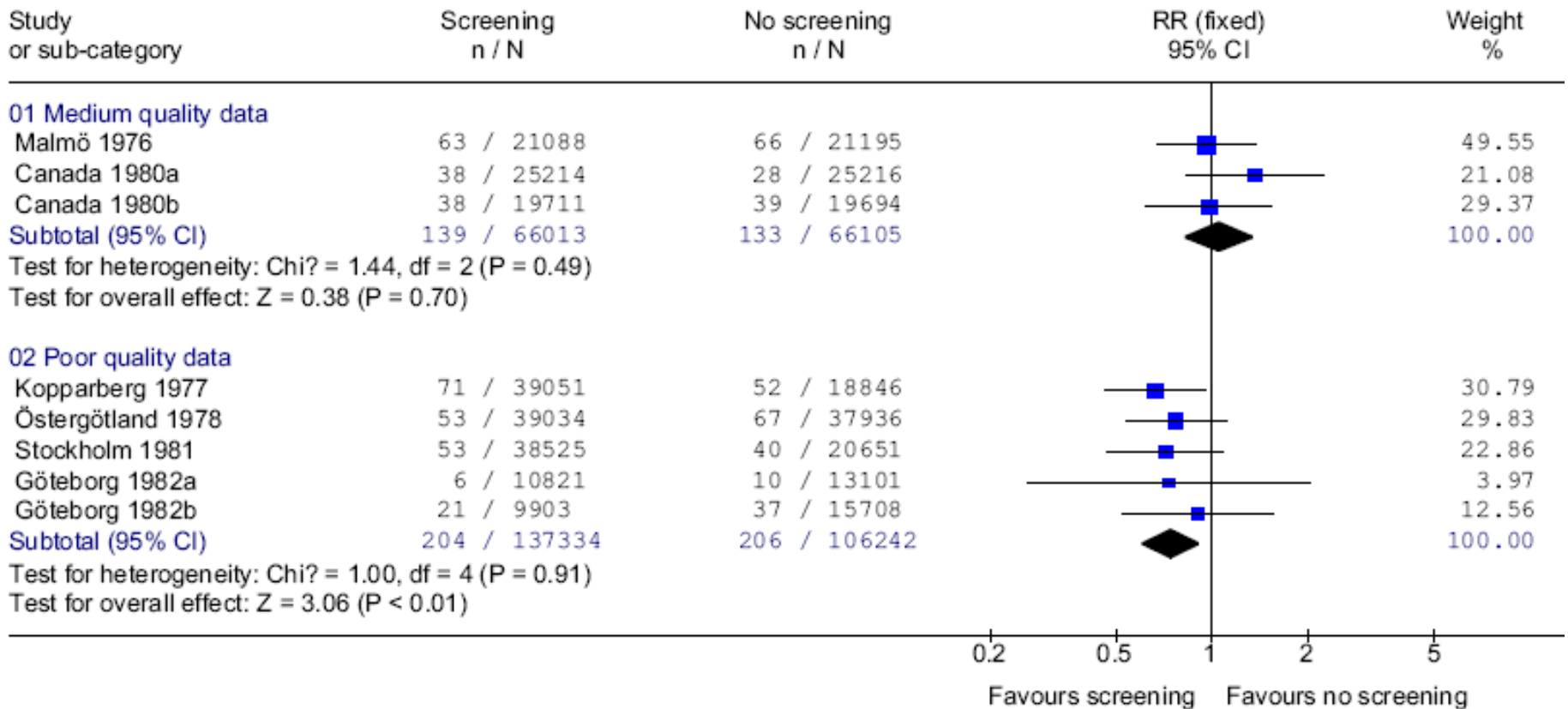
- **Selbstuntersuchung der Brust**
 - Fördert das Körperbewusstsein
 - Nutzen einer regelmäßigen Selbstuntersuchung nicht belegt (Studien negativ)
- **Ärztliche Untersuchung der Brust**
 - Nutzen nicht direkt in Studien belegt
- **Mammografie**
 - Kann kleine Karzinome detektieren
 - Mehrere große Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen zum Gesamtnutzen

Die Mammografie-Kontroverse

- **Mehrere Studien > „Metanalysen“**
- **Stand der Neunziger Jahre:**
 - Nutzen eindeutig für Frauen > 50 Jahre
 - grenzwertig für Frauen 40 – 50 Jahre
- **Publikationen Olsen und Goetzsche 2000 und 2001:**
 - Keine Nutzen der Mammografie in den methodisch besten Studien
 - Analyse der Mammakarzinom-spezifischen Mortalität ist anfällig für Fehler
 - Keine Reduktion der Gesamtmortalität nachgewiesen
 - Bevölkerungsbezogene Screeningprogramme sind derzeit noch nicht gerechtfertigt

Meta-Analyse: Mammakarzinom-spezifische Mortalität

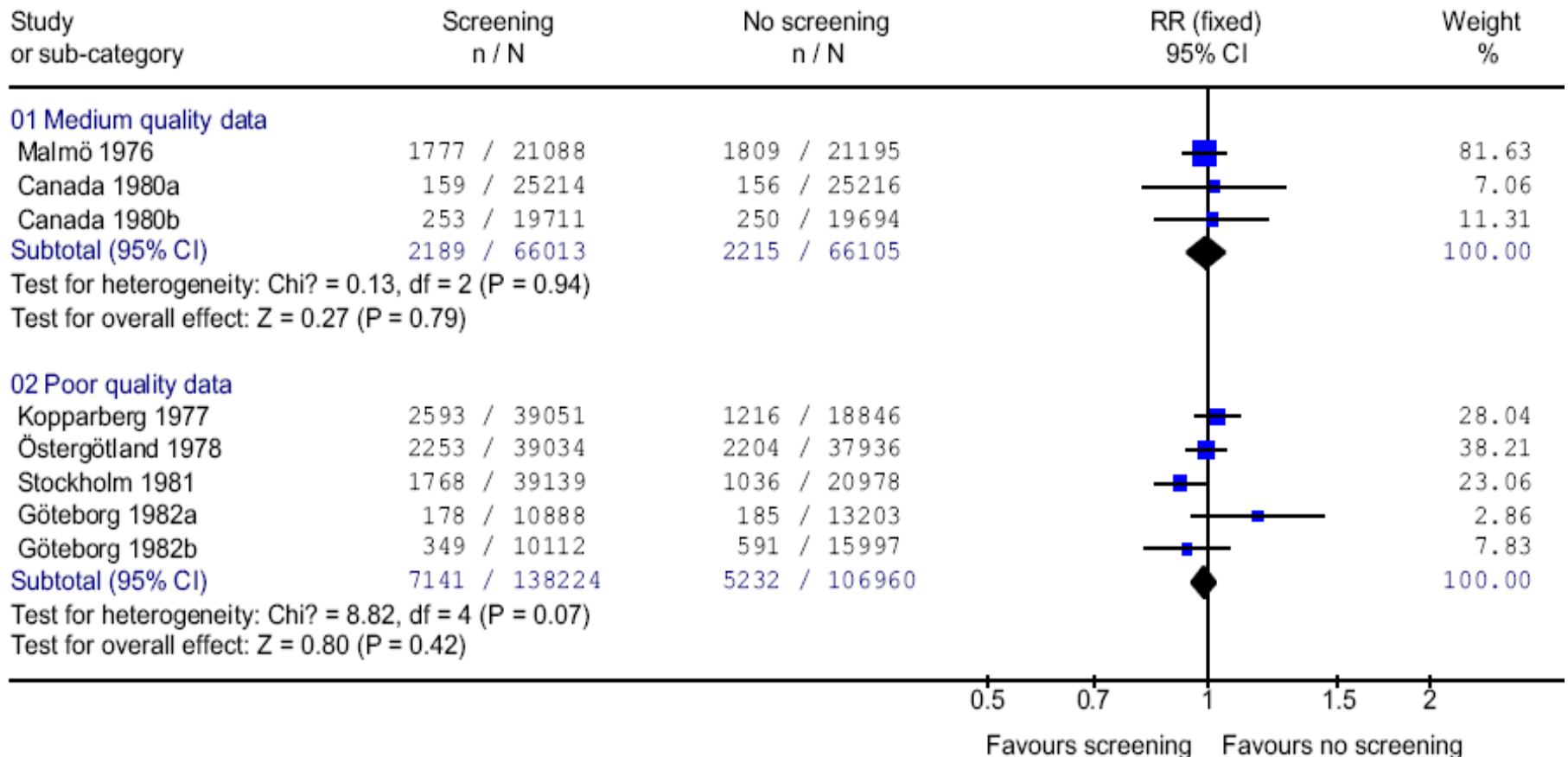
Review: Screening for breast cancer with mammography (Lancet, Sept 2001)
 Comparison: 01 Screening with mammography versus no screening
 Outcome: 08 Deaths ascribed to breast cancer, 7 years follow-up



Verbesserung nur bei „schlechteren“ Studien

Meta-Analyse: Gesamtmortalität

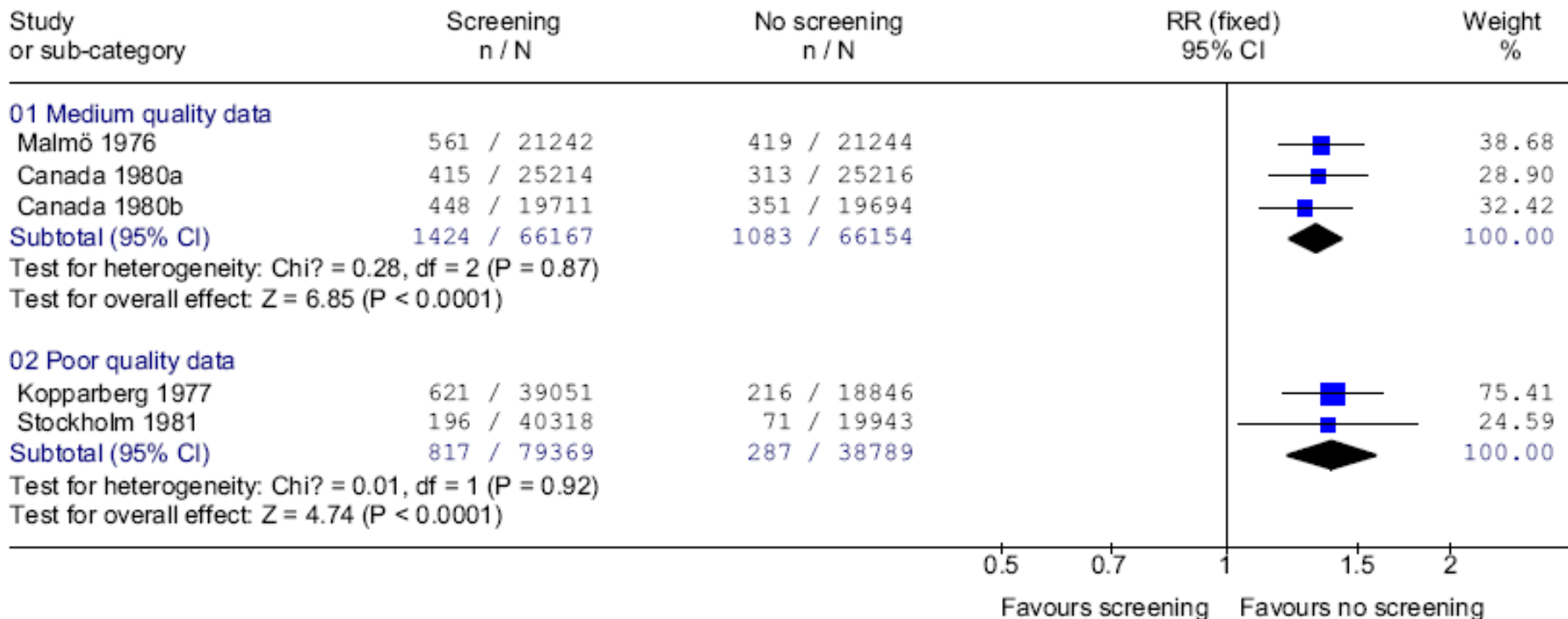
Review: Screening for breast cancer with mammography (Lancet, Sept 2001)
 Comparison: 01 Screening with mammography versus no screening
 Outcome: 02 Overall mortality, 7 years follow-up



Uneindeutig auch bei „schlechteren“ Studien

Detektion von Karzinomen

Review: Screening for breast cancer with mammography (Lancet, Sept 2001)
 Comparison: 01 Screening with mammography versus no screening
 Outcome: 15 Number of mastectomies and tumourectomies



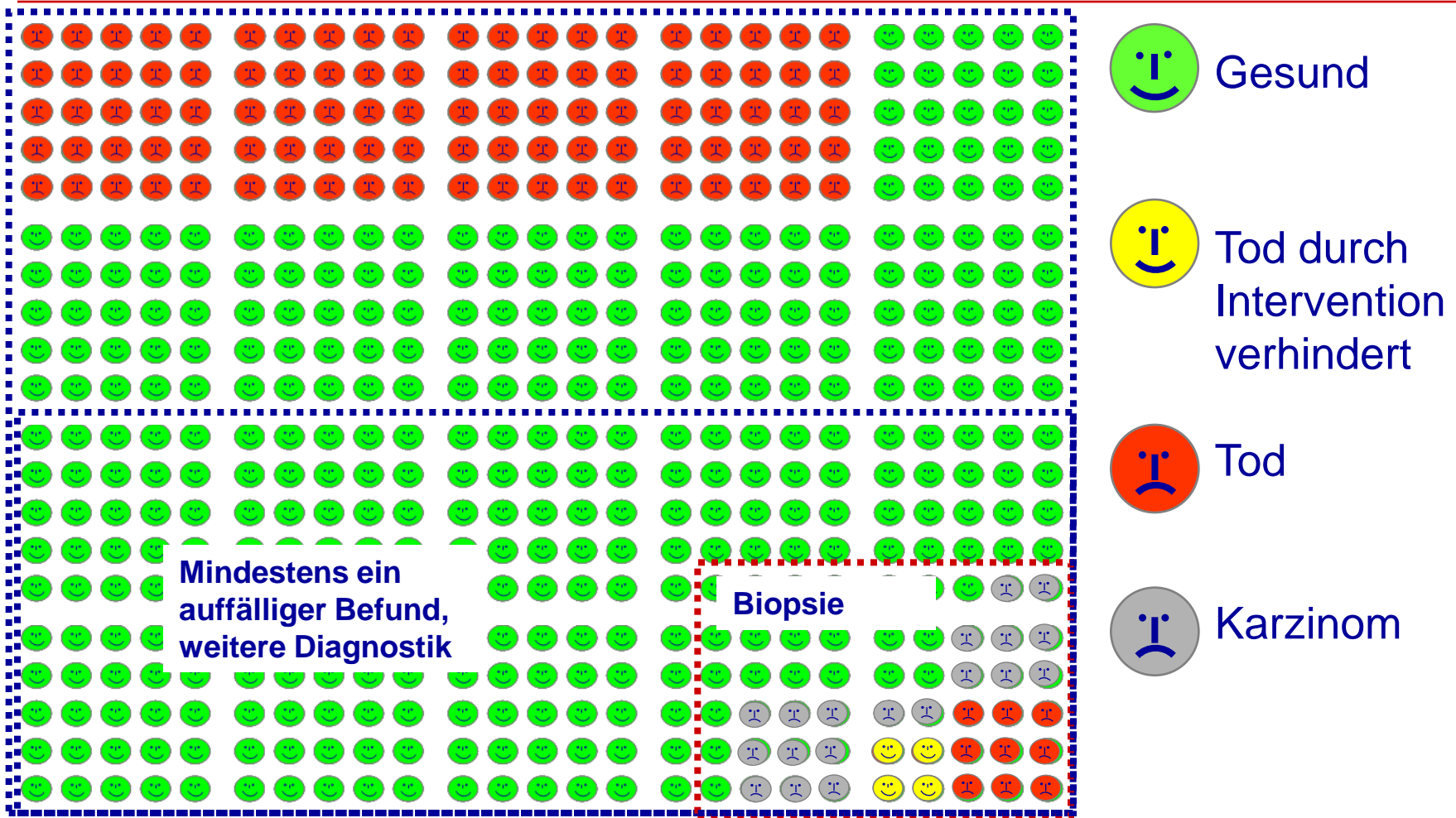
Anstieg der Operationszahlen in allen Studien

Diskussionsstand Mammografie

- Eine Abnahme der Mammakarzinom-spezifischen Mortalität wird von Experten überwiegend bejaht
- Ausmaß umstritten
- Die Reduktion der Gesamtmortalität wird nur vermutet

- Gescreente Frauen werden intensiver behandelt
- Es gibt deutliche Hinweise für „Overdiagnosis“

Wenn wir den Befürwortern glauben: 500 Frauen gehen regelmäßig zur Mammografie



Annahmen:

Verringerung der spezifischen Mortalität: 25%

Screening-Periode 50 – 65LJ, Ereignisse bis 75. LJ

modifiziert nach Marshall 2003

Darmkrebs

- Häufiger Maligner Tumor bei Männern und Frauen
- Zunehmende Inzidenz mit zunehmendem Alter
- Wenig kurative Therapiechancen bei Fernmetastasen
- Hohe Heilungsraten bei frühen Stadien
- Langsame Entwicklung, Adenom-Karzinom Sequenz
 - Adenome abtragen
 - Karzinom-Inzidenz senken (wäre besser als reine Früherkennung)?
- Guter Kandidat für Screening

Darmkrebs: Screening-Methoden

- **Rektale Untersuchung**

 - nur ganz distale Tumoren detektierbar

- **Test auf occultes Blut im Stuhl**

 - sichere Datenlage, nicht sehr sensitiv

- **Sigmoidoskopie**

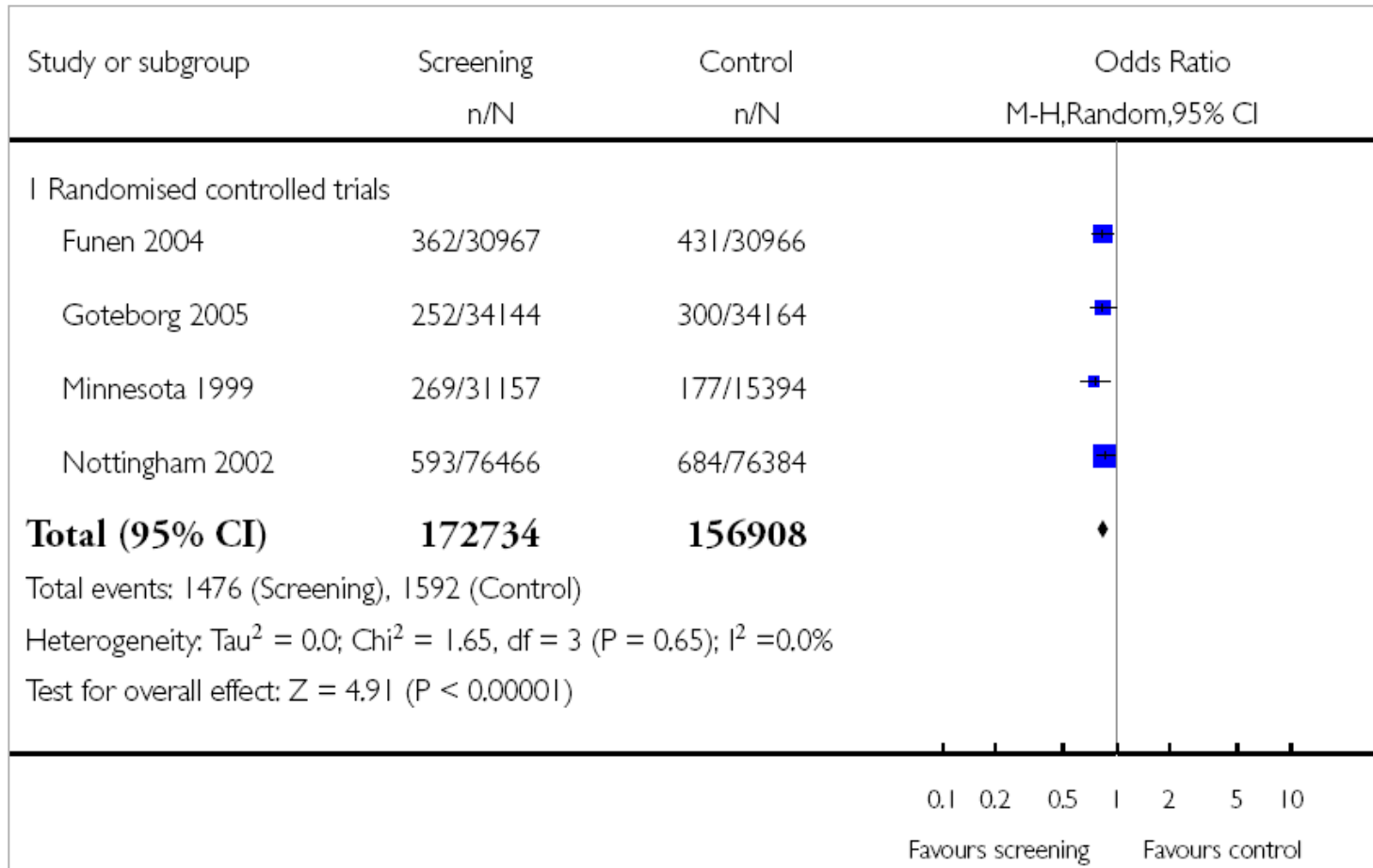
 - bessere Datenlage, mäßig invasiv

- **Koloskopie**

 - sensitivste Methode, größtes Eingriffsrisiko, schwächste Datenlage

Randomisierte Studien

für occultes Blut im Stuhl, überwiegend 2-jährlich



Risikoreduktion der KolonCa-spezifischen Mortalität 16% (intention to treat)

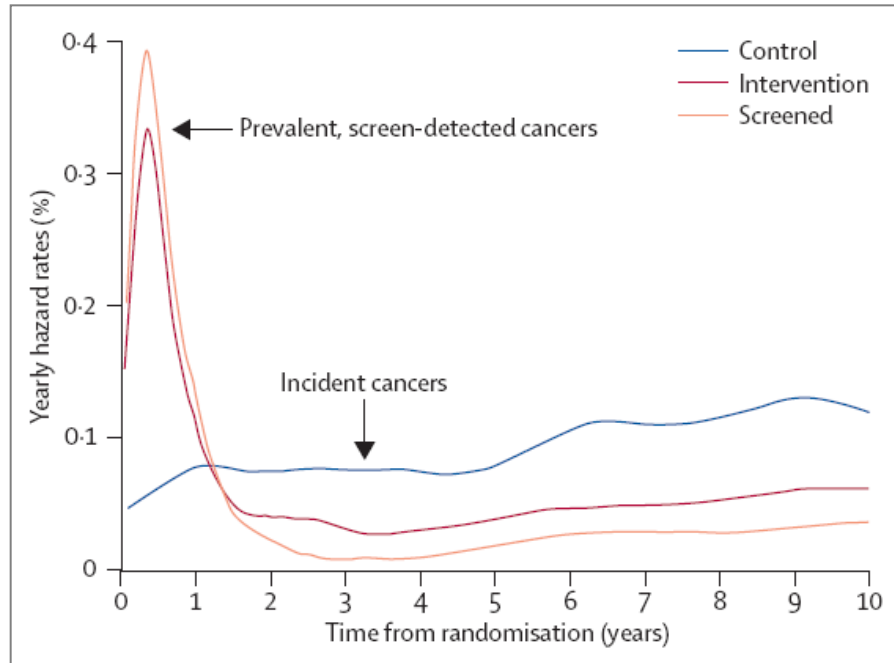
Darmkrebs: Sigmoidoskopie

MRC Studie

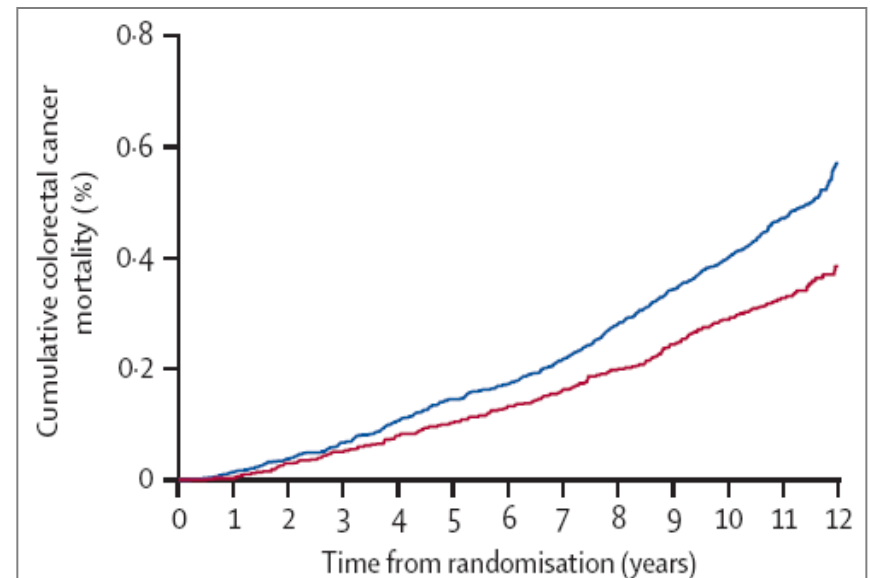
Zwischenauswertung 2009

- Einmalige Sigmoidoskopie (Alter 55 - 65) 57 000 Personen
- Koloskopie bei positivem Befund (auch Adenom > 1cm)
- 71% Teilnahme, 11 Jahre follow up
- Kolon-Ca-spezifische Mortalitätsverringerung um 33% (signifikant), 43% für Teilnehmer
- NNT (10 Jahre): 489 für Tod, 191 für Kolon-Ca

Kolon-Ca Inzidenz



Kolon-Ca Todesfälle (kumuliert)



Darmkrebs: Koloskopie

Koloskopie

- ca. 76 - 90% Riskoreduktion für Krebsinzidenz aus Fallserien
- keine Daten aus randomisierten Studien
- Wert der Inspektion der proximalen Darmanteile (Koloskopie statt Sigmoidoskopie) plausibel, aber nicht sicher nachgewiesen

Kohortenstudie zeigt Verringerung der Inzidenz von Neoplasien nur linksseitig:
Erstmalige Koloskopie vs. Koloskopie in den vorangegangenen 10 Jahren

	vorangegangene Koloskopie	vorher keine Koloskopie
Inzidenz rechts	3,1%	2,7%
Inzidenz links	3,1%	9,1%

Brenner, JNCI 2010

Darmkrebs: Screening-Methoden

- **Grundsätzlicher Nutzen eines Früherkennungsprogramms ist belegt.**
- **Details der Durchführung umstritten**
 - Hämooccult wenig sensitiv
 - Sigmoidoskopie überlegen
 - Zusatznutzen der Koloskopie plausibel, aber nicht bewiesen
- **Deutschland: Hämooccult oder Koloskopie**

Prostatakarzinom

- **Sehr häufiger Tumor**
- **Inzidenz stark altersabhängig**
- **Fortgeschrittene Stadien sind unheilbar**
- **Frühstadien sind heilbar**
 - Operation verhindert Tumorausbreitung und Tumorspezifische Mortalität
 - Operation der Frühstadien hat erhebliche Nebenwirkungen (Impotenz, Inkontinenz)
 - Kleine Karzinome können jahrelang „friedlich“ bleiben

Prostatakarzinom: Früherkennung

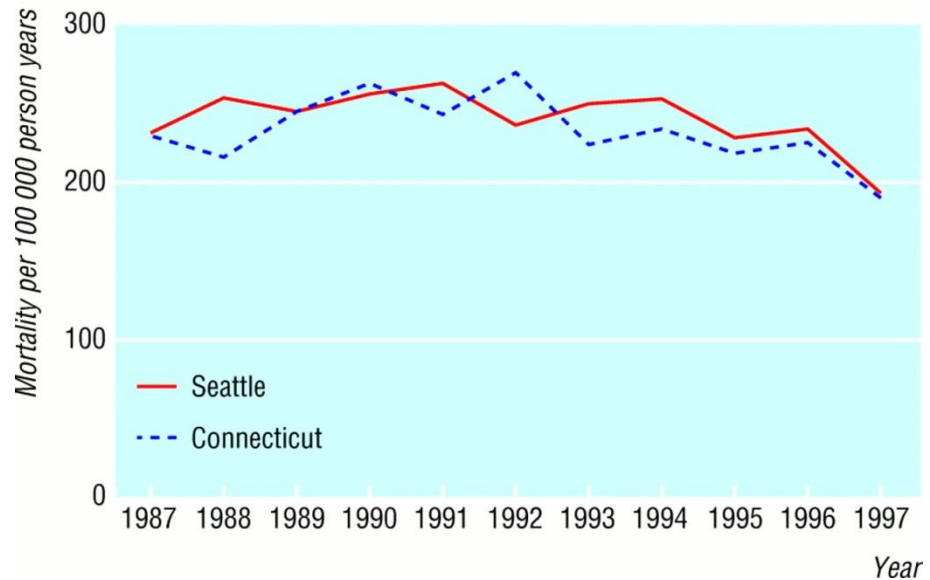
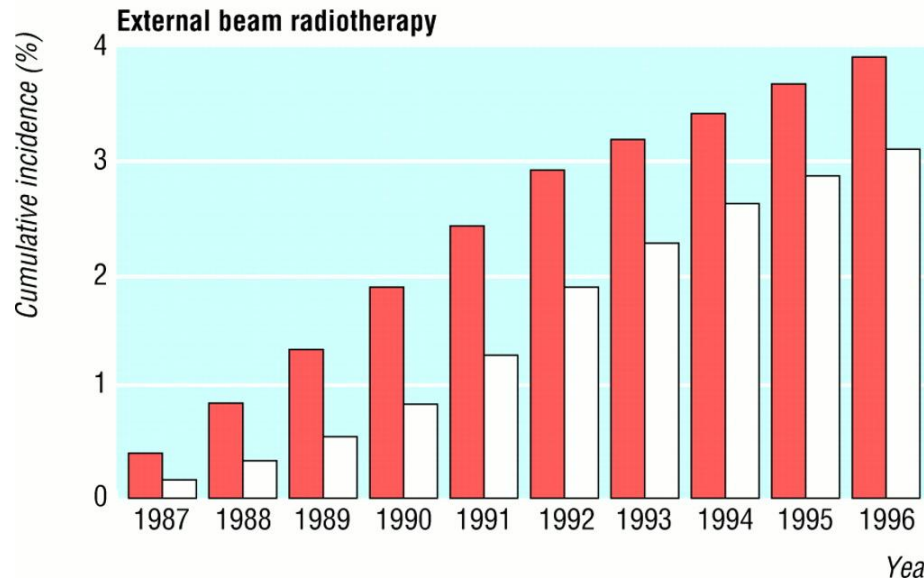
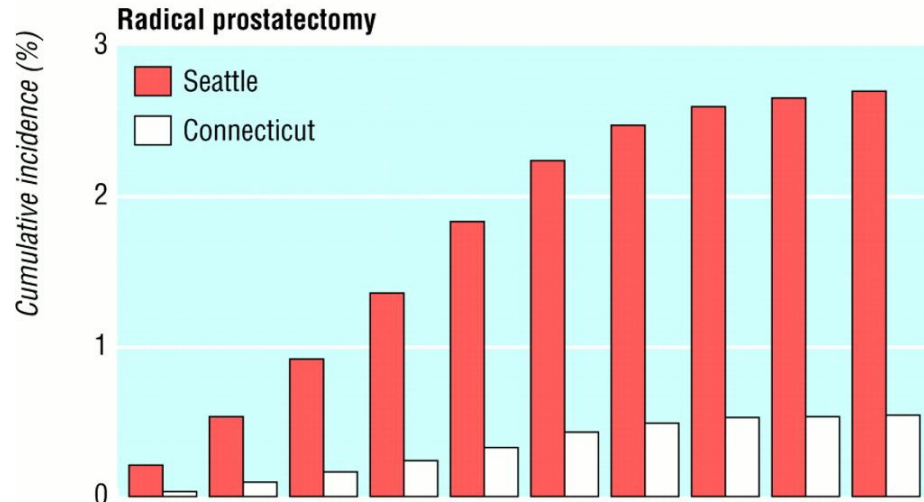
- **Palpation**

- Keine sensitive Screening Methode

- **PSA-Screening**

- Klinisch inapparente Karzinome können detektiert werden
- Indirekte Evidenz spricht *nicht* eindeutig für Senkung der Mortalität

Seattle vs. Connecticut II

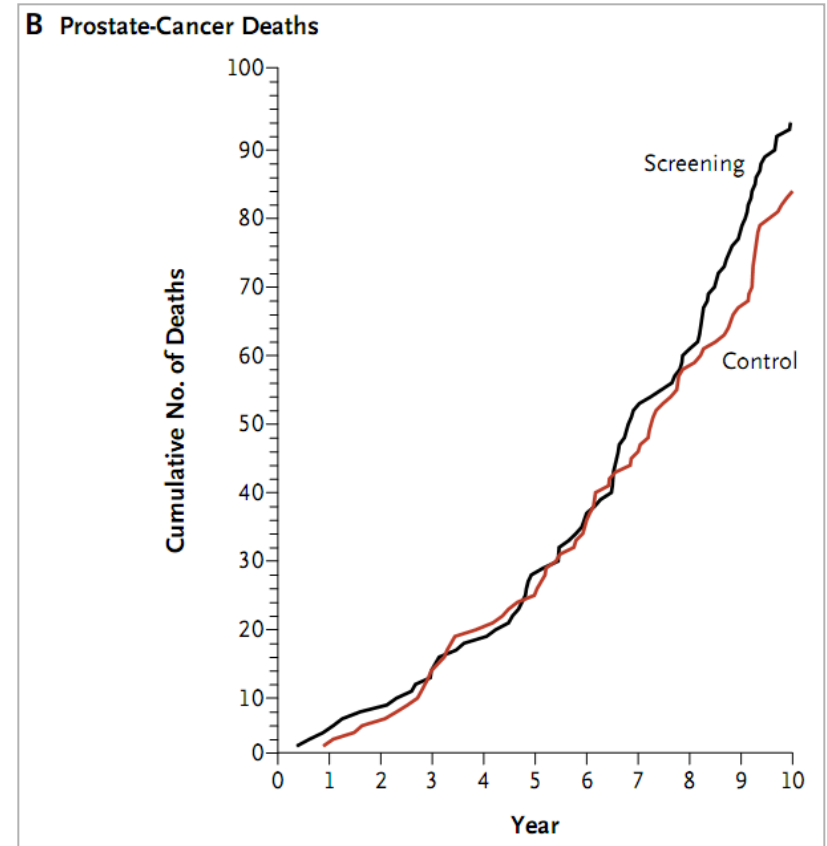
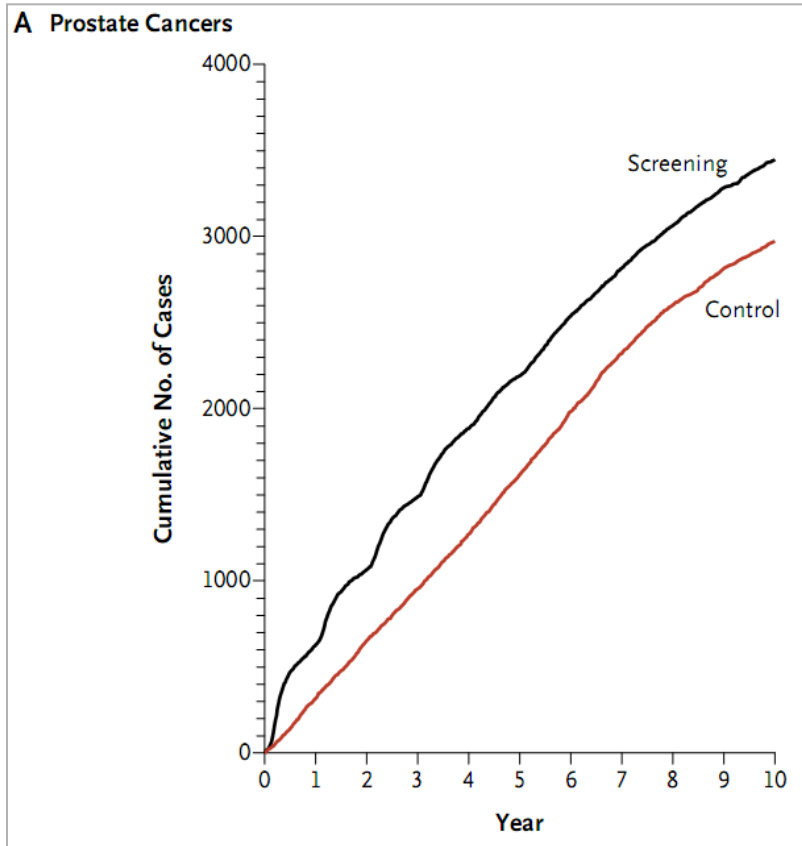


- mehr kurative Therapien in Seattle
- **Kein Einfluss auf die Prostata-Ca spezifische Mortalität!**

PSA-Screening: PLCO-Studie (USA)

- **Randomisierte Studie**
- **76.693 Teilnehmer**
- **1:1 PSA vs. Kein screening**
- **Verwässert durch hohe screening Rate (zunehmend, 40 – 50%) bei den Kontrollen**
- **7 – 10 Jahre follow up (Zwischenauswertung)**

PLCO Studie

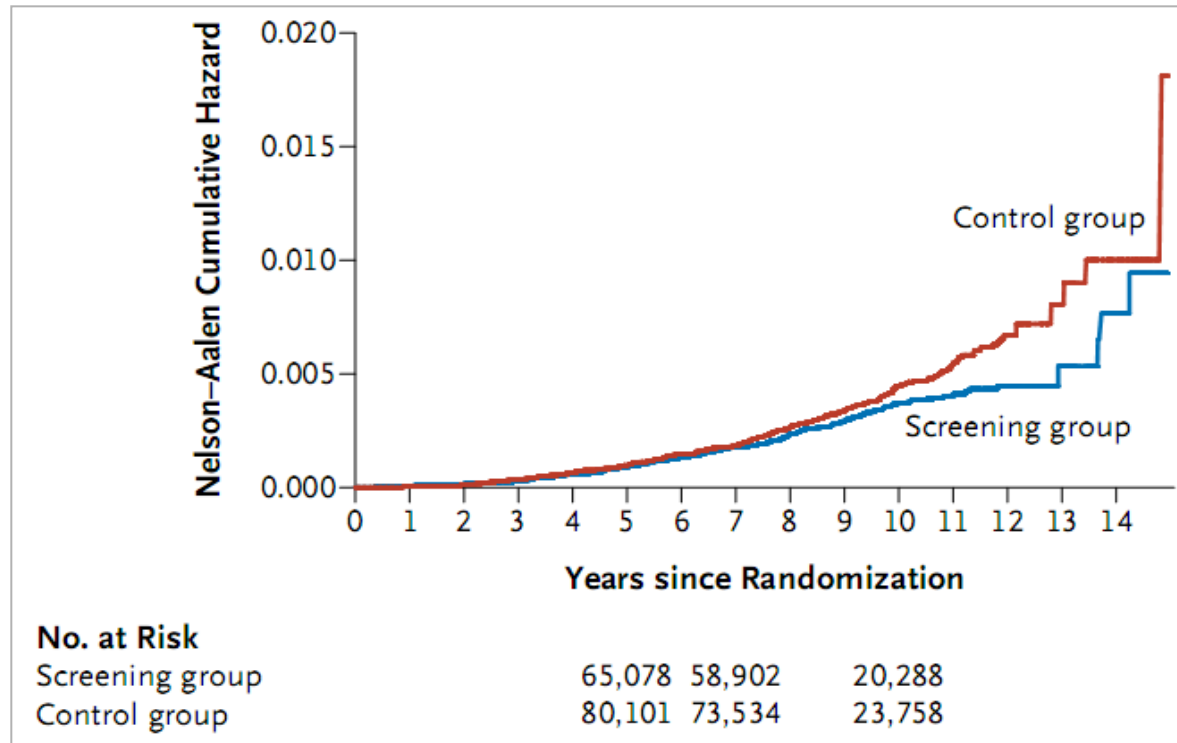


	Screening	Kontrolle
Prostata Ca	3452	2974
Prostata Ca Tote	92	82
Alle Tote:	3953	4058

PSA-Screening: ERSPC-Studie (Europa)

- **Randomisierte Studie**
- **182.000 Teilnehmer → 162.000 Kerngruppe 55 – 69J**
- **Mittl. Alter bei Randomisation = 60J**
- **72.952 PSA screening vs. 89.435 kein screening**
- **screening Rate bei den Kontrollen nicht angegeben**
- **Median 10 Jahre follow up (Zwischenauswertung)**

ERSPC Studie

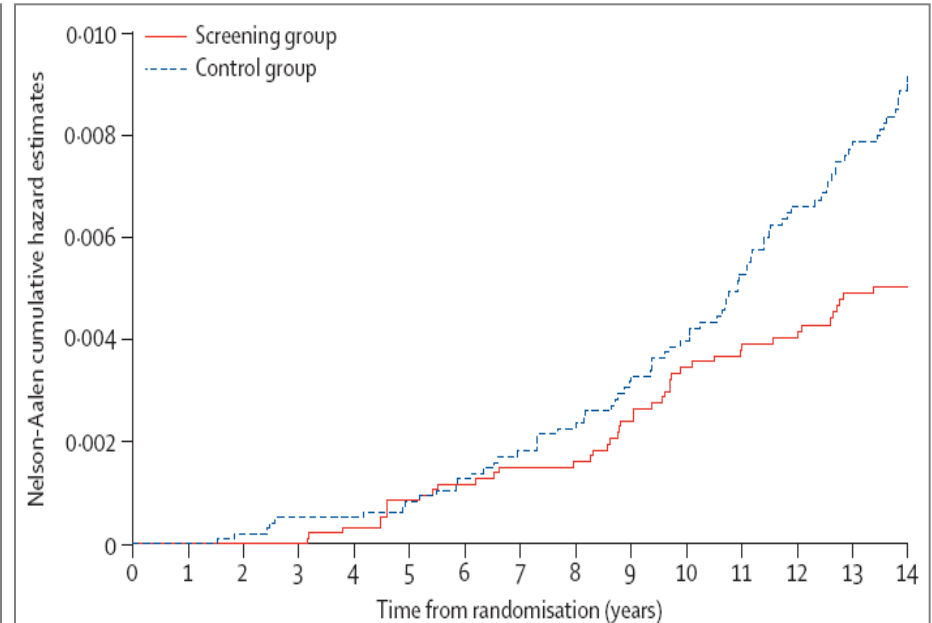
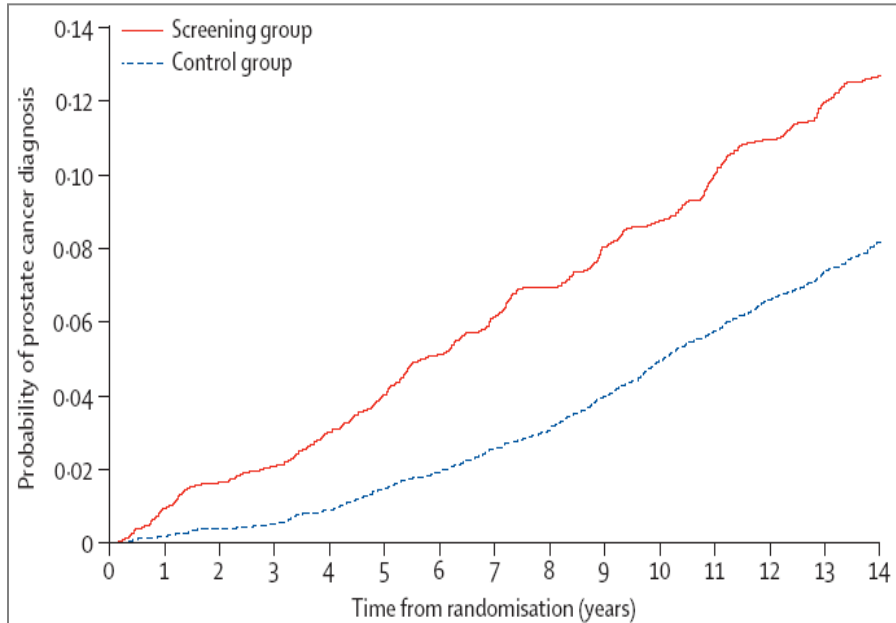


	Screening	Kontrolle
Prostata Ca	8,2%	4,8%
Prostata Ca Tote	0,33%	0,40%
Number needed to screen	1400 (1000 per protocol)	
Number needed to treat	48	
RR Prostata-Ca Tod	0,8	
RR Gesamtmortalität	0,99	

PSA-Screening: Göteborg Studie

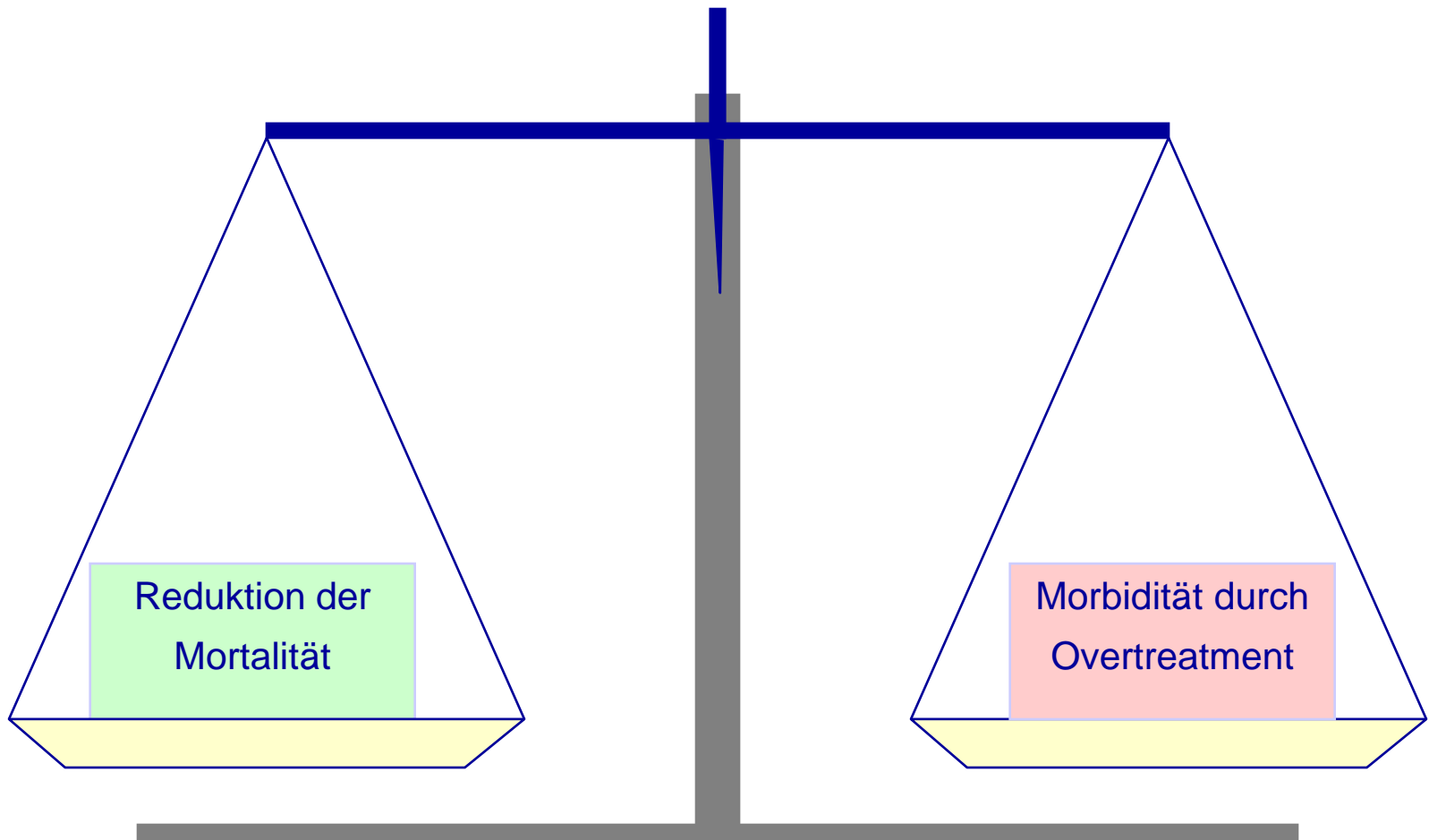
- **Randomisierte Studie**
- **20 000 Teilnehmer**
- **Alter 50J - 64J**
- **niedrige screening Rate bei den Kontrollen
(nicht genau angegeben)**
- **maximales follow up 14 Jahre**

Göteborg Studie



	Screening	Kontrolle
Prostata Ca	13,8%	7,2%
Prostata Ca Tote	0,44%	0,78%
Number needed to screen	293 (234 per protocol)	
Number needed to treat	12	
RR Prostata-Ca Tod	0,56	
RR Gesamtmortalität	1,00	

Nutzen und Risiko?



Werbung für PSA-Screening aus der Zeit vor den Studienergebnissen

Selbst ist der Mann!

Die PSA-Bestimmung ist heute wissenschaftlich anerkannt als die Methode der Wahl für die Früherkennung von Prostatakrebs.

Der Haken: Die Kosten für die PSA-Bestimmung beim Gesunden werden bisher nicht von Ihrer Krankenkasse getragen.

Zumindest nicht im Rahmen der Früherkennung – es sei denn, Sie sind erblich vorbelastet. Sie müssen also selbst in die Tasche greifen (so genannte IGELLEistung). Üblicherweise betragen diese Kosten weniger als 15 Euro. Und das sollte Ihnen Ihre Gesundheit durchaus wert sein. Denn Sie haben nur ein Leben.

Was
Frauen
wirklich wollen ...

gesunde Männer

**Prostatakrebs-
Früherkennung**

ZDF PRAXIS

The advertisement features three men standing against a yellow and purple background. The text is in various colors and fonts, including a large pink 'Frauen' and a yellow banner with 'Prostatakrebs-Früherkennung'. The ZDF PRAXIS logo is at the bottom.

Deutschland: Leistungen der Gesetzlichen Kassen für das Bevölkerungs-Screening (I)

Früherkennung von:

- **Kolorektalem Karzinom**
- **Zervixkarzinom**
- **Mammakarzinom**
- **Hautkrebs (Inspektion)**

- **Prostata (Tastbefund)**
- **sonstige Befunde (anamnese- und symptomorientiert)**

Deutschland: Bevölkerungs-Screening (II)

für Frauen und Männer

■ **Darmkrebs-Früherkennung**

- vom 50. bis 55. Lebensjahr einmal jährlich Test auf verborgenes Blut im Stuhl und rektale Untersuchung.
- ab dem 56. Lebensjahr Angebot einer ersten Koloskopie und Wiederholung zehn Jahre nach der ersten Untersuchung
- für diejenigen Versicherten, die die Darmspiegelung nicht in Anspruch nehmen wollen oder können: Weiterführung der Stuhlblut-Tests (zwei-jährlich)

■ **Hautkrebs-Früherkennung**

- ab 35 alle zwei Jahre gezielte Befragung nach Hautveränderungen und seit 1. Juli 2008 Inspektion des gesamten Körpers einschließlich des behaarten Kopfes

Deutschland: Bevölkerungs-Screening (III)

für Frauen

- ab dem 20. Lebensjahr: Gynäkologische Untersuchung und Abstrich Zervix (jährlich)
- ab dem 30. Lebensjahr: zusätzliche Tastuntersuchung der Brust
- vom Beginn des 51. bis zur Vollendung des 70. Lebensjahres Einladung zum Mammographie-Screening alle zwei Jahre
- (Impfung gegen HPV für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren)

Deutschland: Bevölkerungs-Screening (IV)

für Männer

- ab dem 45. Lebensjahr: Tastuntersuchung der Prostata sowie Untersuchung des äußeren Genitals und der Leisten-Lymphknoten (jährlich)

Zusammenfassung I

- „Gesunde Lebensweise“ kann das Karzinomrisiko erheblich vermindern. Prominentester Einzelfaktor: Rauchverzicht
- Eine gesunde Lebensweise wirkt sich wesentlich deutlicher auf die Mortalität der Bevölkerung aus als Früherkennungsprogramme
- Beachtung der eigenen Körpersignale und rechtzeitige Abklärung von Symptomen sollten selbstverständlich sein (sind es aber nicht immer)

Zusammenfassung II

- Krebsfrüherkennung Leben retten
- Nutzen und Nebenwirkungen sind je nach Tumorentität unterschiedlich
- Der Nutzen von Früherkennungsmaßnahmen wird häufig erheblich überschätzt
- Eine Senkung der Gesamtmortalität ist methodisch bedingt nicht nachzuweisen (wegen der großen Zahl konkurrierender anderer Todesfälle)
- Die Aufklärung über mögliche Nachteile von Screeninguntersuchungen erfolgt derzeit nur ungenügend, um die Teilnahme der Bevölkerung nicht zu gefährden

schönen Abend!

Darmkrebs: Sigmoidoskopie

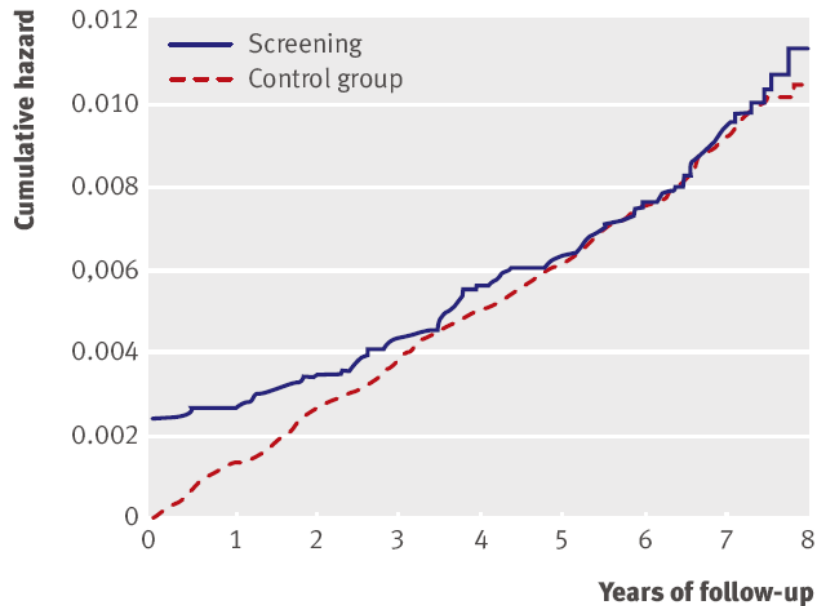
NORCAPP Studie

Zwischenauswertung 2009

- Einmalige Sigmoidoskopie (Alter 55 - 65), 13 000 Personen
- Koloskopie bei positivem Befund (auch Adenom)
- 64% Teilnahme, 7 Jahre follow up
- Mortalitätsverringernung um 27% (nicht signifikant)

Krebsinzidenz mit und ohne screening

Intent to screen



nur Teilnehmer

