

EMPFEHLUNGEN ZUR KREBSVORSORGE IN DER EUROPÄISCHEN UNION

ERARBEITET VOM
BERATENDEN AUSSCHUSS ZUR KREBSPRÄVENTION
IM ANSCHLUSS AN DIE KONFERENZ ÜBER
KREBSVORSORGE UND -FRÜHERKENNUNG
Wien, 18./19. November 1999

1. EINFÜHRUNG
2. ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE
3. GEBÄRMUTTERKREBS-VORSORGE
 - 3.1 Epidemiologie
 - 3.2 Sachstand
 - 3.3 Empfehlungen
 - 3.3.1 *An die Mitgliedstaaten*
 - 3.3.2 *An die Europäische Kommission und das Europäische Parlament*
4. BRUSTKREBS-VORSORGE
 - 4.1 Epidemiologie
 - 4.2 Sachstand
 - 4.3 Empfehlungen
 - 4.3.1 *An die Mitgliedstaaten*
 - 4.3.2 *An die Europäische Kommission und das Europäische Parlament*
5. DARMKREBS-VORSORGE
 - 5.1 Epidemiologie
 - 5.2 Sachstand
 - 5.3 Empfehlungen
 - 5.3.1 *An die Mitgliedstaaten*
 - 5.3.2 *An die Europäische Kommission und das Europäische Parlament*
6. PROSTATAKREBS-VORSORGE
 - 6.1 Epidemiologie
 - 6.2 Sachstand
 - 6.3 Empfehlungen
 - 6.3.1 *An die Mitgliedstaaten*
 - 6.3.2 *An die Europäische Kommission und das Europäische Parlament*
7. FAZIT

2. Dezember 1999

1. EINFÜHRUNG

Vorsorgeuntersuchungen ermöglichen die Krebsdiagnose bereits im Vor- oder Frühstadium der Erkrankung. Einige Läsionen können dann wirksamer behandelt werden, und die Patienten haben bessere Überlebenschancen. Hauptindikator für die Effektivität der Vorsorgeuntersuchungen ist der Rückgang der krankheitsspezifischen Mortalität oder Inzidenz.

In Vorsorgeuntersuchungen werden gesunde Menschen auf Erkrankungen untersucht, die bis dahin noch keine Symptome gezeigt haben. Neben den positiven Auswirkungen auf die krankheitsspezifische Mortalität und Inzidenz können sich daher auch negative Effekte für die untersuchte Bevölkerung einstellen.

Die Verantwortlichen im Gesundheitswesen sollten alle potentiellen Vorteile und Risiken der Vorsorgeuntersuchungen auf eine bestimmte Krebsart kennen, bevor sie neue Vorsorgeprogramme einleiten. Des Weiteren ist es wichtig, der heutigen informierten Öffentlichkeit diese Vorteile und Risiken in einer Weise darzustellen, die es den Bürgern und Bürgerinnen ermöglicht, selbst darüber zu entscheiden, ob sie an den Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen oder nicht.

Zweck dieses Papiers ist es, Empfehlungen zur Krebsvorsorge in der Europäischen Union zu geben. Die Empfehlungen richten sich an die Bürger, die Politiker und die Gesundheitsbehörden in den Mitgliedstaaten, die Europäische Kommission und das Europäische Parlament.

Grundsätze für Vorsorgeuntersuchungen als Instrument der Prävention chronischer nichtübertragbarer Krankheiten wurden 1968 von der Weltgesundheitsorganisation (1) und 1994 vom Europarat (2) veröffentlicht. Diese beiden Dokumente bilden zusammen mit dem derzeitigen Kenntnisstand in allen Bereichen der Krebsvorsorge die Grundlage für die vorliegenden Empfehlungen.

Alle Angaben über Inzidenz und Mortalität sind den kürzlich veröffentlichten EUCAN-Daten für 1995 entnommen. 1995 traten in der Europäischen Union schätzungsweise 1 488 000 neue Krebsfälle auf, wobei andere Hautkrebsformen als Melanom nicht mitgerechnet wurden. Es entfielen 2 % auf Gebärmutterkrebs, 13 % auf Brustkrebs, 13 % auf Darmkrebs und 8 % auf Prostatakrebs. Bei den Frauen machten Gebärmutter- und Brustkrebs 4 % bzw. 29 % der Krebsneuerkrankungen aus, bei den Männern handelte es sich in 14 % der Fälle um Prostatakrebs. Alle hier aufgeführten Zahlen sind nach der Europäischen Standardbevölkerung altersstandardisiert (3).

2. ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

Vorsorgeuntersuchungen stellen nur eine von mehreren Möglichkeiten dar, Krebserkrankungen zu verringern. Der Primärprävention sollte, wann immer möglich, der Vorrang eingeräumt werden. Krebsvorsorgeuntersuchungen sollten nur im Rahmen systematischer Programme mit Qualitätssicherung auf allen Ebenen und gründlicher Aufklärung über Vorteile und Risiken angeboten werden. Vorteile werden nur dann erzielt, wenn die Beteiligung hoch ist. Daher ist bei systematischen Vorsorgeprogrammen eine hohe Compliance anzustreben. Gelegentliche Vorsorgeuntersuchungen sind in der Regel nicht akzeptabel, da sie die potentiellen Vorteile nicht erzielen und möglicherweise unnötige negative Wirkungen verursachen.

Neue Tests zur Krebsvorsorge sollten in randomisierten Studien evaluiert werden, bevor sie in die Routineversorgung Eingang finden.

Die in den Studien erreichte Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität hängt von der Sensitivität der Untersuchungsverfahren, der Compliance der Versuchsgruppe, der Häufigkeit der Vorsorgeuntersuchungen, der Zahl der Untersuchungen pro Person, der Vollständigkeit der Weiterbeobachtung und dem Nutzen einer frühzeitigen Behandlung ab. Die negativen Auswirkungen auf die untersuchte Bevölkerung hängen von Sensitivität und Spezifität des Tests und den möglichen Nebenwirkungen einer frühzeitigen Behandlung ab. Die Studienergebnisse lassen sich nur dann auf die Allgemeinbevölkerung extrapolieren, wenn die Versuchsbedingungen in der Routineversorgung reproduziert werden können. Dies erfordert die Organisation wiederholter Aufforderungen zur Untersuchung und Qualitätssicherung auf allen Ebenen; ferner müssen wirksame und angemessene Behandlungen zur Verfügung stehen.

Die Durchführung systematischer Vorsorgeprogramme setzt eine zentrale Datenerfassung voraus. Hierzu ist ein computerisiertes Verzeichnis sämtlicher Personen der Zielgruppe erforderlich, ebenso Computerdaten über alle Vorsorgeuntersuchungen, ihre Ergebnisse und die abschließende Diagnose. Die Auswirkungen einer systematischen Vorsorge müssen wissenschaftlich analysiert und der Bevölkerung sowie den Trägern der Untersuchungen rasch mitgeteilt werden. Diese Analyse wird erleichtert, wenn die Vorsorge-Datenbank mit einem Krebsregister verknüpft ist.

Eine hochwertige Vorsorge ist nur dann möglich, wenn das Personal auf allen Ebenen ausreichend geschult ist. Eine regelmäßige Beobachtung von Leistungsindikatoren ist anzuraten.

Bevor man über die Durchführung von Krebsvorsorgeprogrammen entscheidet, müssen ethische, rechtliche, soziale, medizinische, organisatorische und wirtschaftliche Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden. Es müssen sowohl personelle als auch wirtschaftliche Ressourcen zur Verfügung stehen, damit eine angemessene Organisation und Qualitätskontrolle sichergestellt werden kann. Ferner muß dafür gesorgt werden, daß alle sozioökonomischen Gruppen der Bevölkerung den gleichen Zugang zu den Untersuchungen erhalten. Die Entscheidung über die Einführung eines Programms zur Krebsvorsorge muß daher auf lokaler Ebene erfolgen, je nach den Krankheitsziffern und verfügbaren Ressourcen im Gesundheitswesen.

Krebs gehört zu den wichtigsten Erkrankungen und Todesursachen überall in Europa. Die europäische Zusammenarbeit sollte die Einführung von qualitativ hochwertigen Vorsorgeprogrammen erleichtern und die Bevölkerung vor Programmen schlechter Qualität schützen.

3. GEBÄRMUTTERKREBS-VORSORGE

3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Gebärmutterkrebses ist, wenn keine Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden, am höchsten bei den etwa 50jährigen Frauen. Werden Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt, verschiebt sich der Höchstwert auf die Altersgruppe der über 60jährigen. In der Inzidenz spiegelt sich sowohl das Background-Risiko wider als auch die in den vergangenen Jahrzehnten getroffene Vorsorge. Die höchste Inzidenz des Gebärmutterkrebses mit 19 : 100 000 wird aus Portugal gemeldet, die niedrigste aus Luxemburg mit 4 : 100 000. Die Mortalität ist am höchsten in Dänemark, Österreich und Portugal mit 6-7 : 100 000 und am niedrigsten in Luxemburg und Finnland, wo sie 1 : 100 000 beträgt.

3.2 Sachstand

Es wurden zwar nie randomisierte Studien über Vorsorgeuntersuchungen auf Gebärmutterkrebs mittels zytologischem Abstrich durchgeführt, die Wirksamkeit der entsprechenden Vorsorgeprogramme ist jedoch in mehreren Ländern nachgewiesen worden (4-6). Werden alle drei Jahre Zervixabstriche vorgenommen, lassen sich schätzungsweise 90 % der Zervixkarzinome in einer gegebenen Bevölkerung verhüten, sofern alle Frauen daran teilnehmen und alle erkannten Läsionen angemessen behandelt werden (7). Daher ist eine hohe Akzeptanz von größter Bedeutung, und um diese zu erreichen, ist ein hohes Maß an Organisation erforderlich.

Einzelstaatliche systematische Programme zur Früherkennung des Gebärmutterkrebses gibt es in Schweden, Finnland, Dänemark, den Niederlanden und dem Vereinigten Königreich. 1993 wurden Europäische Leitlinien hierfür erarbeitet. Diese enthalten Zielvorgaben für die Qualitätssicherung systematischer Vorsorgeprogramme (8). Zehn Zentren mit Vorsorgeuntersuchungen auf Gebärmutterkrebs sind in der Vergangenheit im Rahmen des Programms „Europa gegen den Krebs“ gefördert worden. Sie haben sich vor kurzem zu einem Netz zusammengeschlossen, das sich hauptsächlich mit Qualitätssicherung, Epidemiologie und neuen Technologien befaßt.

Die begrenzten Ressourcen für Vorsorgeuntersuchungen sollten vor allem für die 30- bis 60jährigen eingesetzt werden. Ein großer Teil der Zervixanomalien bildet sich auch ohne Behandlung zurück. Daher sollten die Vorsorgeuntersuchungen auf keinen Fall vor dem 20. Lebensjahr einsetzen und in vielen Ländern wahrscheinlich auch nicht vor dem 30. Der Schutzeffekt von Vorsorgeuntersuchungen bei Frauen über 60 Jahren ist gering, vor allem, wenn bei ihnen in der Vergangenheit nur negative Ergebnisse verzeichnet wurden.

Vorsorgeuntersuchungen sollten alle drei bis fünf Jahre stattfinden. Für Frauen, bei denen die Untersuchungen stets negativ ausfallen, kommen auch größere Zeitabstände in Betracht. Der Nutzen häufigerer Untersuchungen ist sehr begrenzt; diese erhöhen aber das Risiko einer Überbehandlung von Läsionen, die sich sonst von selbst zurückbilden würden.

3.3 Empfehlungen

3.3.1 An die Mitgliedstaaten

Zytologische Abstriche sind die Untersuchungsmethode der Wahl.

Vorsorgeuntersuchungen sollten spätestens im Alter von 30 Jahren, auf keinen Fall jedoch vor dem 20. Lebensjahr angeboten werden. Die obere Altersgrenze sollte sich nach den verfügbaren Ressourcen richten; sie sollte aber nach Möglichkeit nicht unter dem 60. Lebensjahr liegen. Sind die Ressourcen für Vorsorgeuntersuchungen begrenzt, so sollten sie vor allem für die Gruppe der 30-60jährigen aufgewendet werden.

Die Vorsorgeuntersuchungen sollten alle drei bis fünf Jahre stattfinden. Von häufiger als alle drei Jahre stattfindenden Untersuchungen ist abzuraten. Abstriche bei gesunden Frauen sollte nur im Rahmen systematischer Vorsorgeprogramme mit Qualitätssicherung auf allen Ebenen erfolgen.

Die Vorsorgeprogramme sollten den Europäischen Leitlinien entsprechen.

3.3.2 An die Europäische Kommission und das Europäische Parlament

Es sollte eine gemeinsame Terminologie für Histologie und Zytologie eingeführt werden. Für die Laboratorien sollte ein ausführliches Qualitätskontrollprogramm festgelegt werden, das auf den bestehenden Leitlinien beruht und auf einzelstaatlicher Ebene durchgeführt wird.

Es könnten Empfehlungen für Ausbildung und Qualitätskontrolle vorgelegt und in den im Netz zusammengeschlossenen Zentren erprobt werden. Da zur Zeit unterschiedliche Behandlungskonzepte verfolgt werden, sollte eine Kerngruppe von Klinikern Fallprüfungen vornehmen. Es sollten gemeinsame Anstrengungen unternommen werden, um die wirksamsten Methoden für Behandlung und Nachuntersuchung von Zervixanomalien zu finden.

Es sollten Studien zur Validierung von zytologischen Flüssigkeitsuntersuchungen und automatisierten Früherkennungsmethoden unter besonderer Berücksichtigung der Kosteneffizienz durchgeführt werden, ebenso wie gut konzipierte Studien über den Einsatz von HPV-Tests als Früherkennungs- bzw. Ergänzungsmethode bei der Nachuntersuchung von Zervixanomalien.

Auch sollten die jüngsten Trends der Inzidenz des Gebärmutterkrebses in Europa untersucht werden, um die untere und die obere Altersgrenze für Vorsorgeuntersuchungen zu optimieren.

4. BRUSTKREBS-VORSORGE

4.1 Epidemiologie

In Ländern mit nationalen bevölkerungsbezogenen Krebsstatistiken wie den nordischen Ländern ist die Brustkrebsinzidenz in den letzten vier Jahrzehnten gestiegen. Wird ein Mammographie-Vorsorgeprogramm eingeführt, so ist stets ein vorübergehender Anstieg der Brustkrebsinzidenz zu beobachten; aus diesem Grund spiegeln die Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten heute sowohl die Background-Risiken als auch die Vorsorgemaßnahmen wider. Derzeit ist die

Inzidenz mit 120 : 100 000 am höchsten in den Niederlanden, wo man kürzlich ein Vorsorgeprogramm eingeführt hat, und am niedrigsten in Spanien und Griechenland mit 61-63 : 100 000. Vor dem 30. Lebensjahr tritt Brustkrebs selten auf, und die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Brustkrebsmortalität ist am höchsten in Dänemark mit 38 : 100 000 und am niedrigsten in Griechenland mit 23 : 100 000. Die Mortalitätsraten sind in den meisten europäischen Ländern in den letzten Jahrzehnten angestiegen, während sie in den nordischen Ländern und im Vereinigten Königreich konstant geblieben oder gesunken sind.

4.2 Sachstand

Es liegt eine Reihe von randomisierten Studien über mammographische Vorsorgeuntersuchungen vor. Die Daten aus fünf schwedischen Bezirken haben einen Rückgang der Brustkrebsmortalität um 30 % bei 50-69jährigen Frauen gezeigt, denen Vorsorgeuntersuchungen angeboten wurden (9). Aktualisierte Daten aus Schweden zeigen ebenfalls eine Verringerung der Brustkrebsmortalität bei 40-49jährigen Frauen, denen Vorsorgeuntersuchungen angeboten wurden (10). In bezug auf die letztere Gruppe ist jedoch die Kosteneffizienz nicht evident.

1989 wurde ein Europäisches Netz für Brustkrebsvorsorge eingerichtet, das diejenigen Länder beraten soll, die keine Brustkrebsvorsorge betreiben, das ferner Möglichkeiten zur Einführung dieser Vorsorge in die einzelstaatlichen Gesundheitssysteme ermitteln, Kontakte für den Informationsaustausch zwischen den Mitgliedstaaten herstellen und, als wichtigste Aufgabe, Leitlinien für vorbildliche Verfahren der Brustkrebsvorsorge entwickeln soll. Angestrebtes Ziel jedes Netzmitglieds ist die Koordinierung der Vorsorgemaßnahmen im jeweiligen Land und die Tätigkeit als Servicestelle bzw. Referenzzentrum für die Brustkrebsvorsorge.

In den zehn Jahren seines Bestehens ist das Netz zu der Erkenntnis gekommen, daß Vorsorgeprogramme für die Gesamtbevölkerung nur mit voller Unterstützung der nationalen oder regionalen Gesundheitsbehörden realisierbar sind und daß die Entscheidung über die Durchführung von der zuständigen Gesundheitsbehörde getroffen werden muß. Bei der Brustkrebsvorsorge handelt es sich um eine multidisziplinäre Maßnahme, und bevor man ein Programm einleitet, muß die Qualität des gesamten Prozesses (Aufforderung, Diagnose, Beurteilung verdächtiger Läsionen, Behandlung und Nachsorge) sichergestellt sein. Die Aus- und Weiterbildung des gesamten beteiligten Personals muß zur Pflicht gemacht werden. Außerdem sind Mechanismen zur Qualitätsüberwachung erforderlich.

Die verschiedenen Gesundheitssysteme in Europa erfordern unterschiedliche Lösungen für gemeinsame Probleme. Das Netz hat gezeigt, wie wichtig qualitativ hochwertige radiologische Untersuchungen und die zentralisierte Auswertung der dezentral durchgeführten Mammographien durch Experten sind. Auch wurde die Notwendigkeit erkannt, festzulegen, wie viele Frauen mindestens zu untersuchen sind, damit das Zentrum sein Kompetenzniveau aufrechterhalten kann.

Die Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographie-Screening beschreiben Mindestanforderungen und optimale Bedingungen für die Qualitätssicherung der systematischen Vorsorgeprogramme (11). Im Jahr 2000 soll eine aktualisierte Fassung veröffentlicht werden.

4.3 Empfehlungen

4.3.1 An die Mitgliedstaaten

Bei der Brustkrebsvorsorge ist die Mammographie die Methode der Wahl. Derzeit gibt es keine überzeugenden Beweise für die Wirksamkeit der Vorsorge mittels Selbstuntersuchung oder klinischer Brustuntersuchung.

Mammographische Untersuchungen sollten Frauen, die keine Brustkrebs Symptome aufweisen, nur in systematischen Vorsorgeprogrammen mit Qualitätssicherung auf allen Ebenen angeboten werden. Nur Frauen zwischen 50 und 69 Jahren sollten zu mammographischen Vorsorgeuntersuchungen aufgefordert werden.

Die Untersuchungen sollten alle zwei bis drei Jahre stattfinden.

Die Programme zur Brustkrebsvorsorge sollten gemäß den Europäischen Leitlinien (11) organisiert werden.

Bei Frauen im Alter von 40-49 Jahren können Mammographie-Vorsorgeuntersuchungen aufgrund ihrer geringeren Aussagekraft für diese Altersgruppe, des möglichen Nachweises nichtprogredierender Karzinome und der höheren Strahlenbelastung mit nicht unbeträchtlichen negativen Wirkungen einhergehen.

Daher sind folgende Punkte zu beachten, falls einige Zentren oder europäische Regionen angesichts der verfügbaren Ressourcen und des bei der Untersuchung älterer Frauen erreichten Qualitätsstandards auch Frauen im Alter von 40-49 Jahren Vorsorgeuntersuchungen anbieten möchten: 1) Die Frauen sind gründlich über die möglichen Vor- und Nachteile der Untersuchungen aufzuklären; 2) es sollten systematische Programme aufgestellt werden, um spontane Untersuchungen in Abteilungen ohne angemessene Qualitätskontrolle zu verhindern; 3) Aufnahmen in zwei Ebenen, Auswertung durch zwei Experten, alle 12-18 Monate; 4) Überwachung der Daten und ordnungsgemäße Evaluation sollten vorgeschrieben werden.

4.3.2 An die Europäische Kommission und das Europäische Parlament

Die Bemühungen um die Verbesserung der Brustkrebsvorsorge in Europa sollten durch die Förderung des Erfahrungsaustauschs fortgesetzt werden. Dies ließe sich am besten durch die Fortsetzung der Tätigkeiten des Europäischen Netzes für Brustkrebsvorsorge erreichen.

Es sollten regelmäßig aktualisierte Leitlinien veröffentlicht werden. Das Qualitätsmanagement, einschließlich Aus- und Fortbildung in Managementstrategien, Einstellung, Ausbildung und Weiterbeschäftigung qualifizierter Mitarbeiter, Qualitätssicherung zur Gewährleistung des Verbraucherschutzes und Management der politischen, regierungspolitischen, wirtschaftlichen, sozialen und technischen Aspekte des Programms ist sicherzustellen.

Es sollten Forschungsarbeiten über die Auswirkungen der Vorsorge auf die Brustkrebsmortalität, über die Progression mammographisch nachgewiesener

Läsionen, ethische Fragen, die Akzeptanz in der Bevölkerung, Methoden der Aufforderung zu den Untersuchungen, Kostenwirksamkeit und psychosoziale Auswirkungen angeregt werden. Dabei sind die Altersgruppen der unter 50jährigen, der 50-69jährigen und der über 70jährigen zu betrachten. Die Entwicklung geeigneter Systeme zur Datenerfassung sollte unterstützt werden.

Es sollte ein System für die Akkreditierung derjenigen Vorsorgeprogramme auf europäischer Ebene eingerichtet werden, die sich darum bewerben, Referenzzentren im Netz für Brustkrebsvorsorge zu werden.

5. DARMKREBS-VORSORGE

5.1 Epidemiologie

Die höchste Darmkrebsinzidenz bei Männern verzeichnen Irland, Österreich und Dänemark mit 58-61 : 100 000, die niedrigste Griechenland mit 25 : 100 000. Die höchste Inzidenz bei Frauen melden Dänemark, die Niederlande und Irland mit 40-43 : 100 000, die niedrigste Griechenland mit 19 : 100 000. Die Mortalitätsraten für Männer sind mit 35-36 : 100 000 in Dänemark und Irland am höchsten und in Griechenland mit 13 : 100 000 am niedrigsten. Die Mortalitätsrate der Frauen ist am höchsten in Dänemark mit 27 : 100 000 und am niedrigsten in Griechenland mit 9 : 100 000. Trotz der Fortschritte bei Diagnoseverfahren und Therapien bleiben die Fünfjahres-Überlebensraten gering.

5.2 Sachstand

In der Darmkrebsvorsorge werden Untersuchungen auf okkultes Blut im Stuhl, Sigmoidoskopien und Koloskopien angewendet.

Der Test auf okkultes Blut im Stuhl ist als einziges Vorsorgeverfahren auf Bevölkerungsebene umfassend evaluiert worden. Es wurden vier europäische Studien durchgeführt (12-16): drei randomisierte Studien in Funen, Nottingham und Göteborg sowie eine nichtrandomisierte in Burgund. In der letzteren wurden Probanden aus kleinen Bezirken entweder der Vorsorge- oder der Kontrollgruppe zugeordnet. In Göteborg gab es nur zwei Vorsorgerunden; in Funen, Nottingham und Burgund wurden die Untersuchungen fünfmal angeboten. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse aller randomisierten Studien zum Test auf okkultes Blut im Stuhl ergab eine Verringerung der Darmkrebsmortalität um 16 % (17).

Pilotprogramme zur Vorsorge mit dem Test auf okkultes Blut im Stuhl werden im Jahr 2000 in zwei Gebieten in England und Schottland beginnen; weitere Pilotprojekte werden auf regionaler Ebene in Österreich und Spanien geplant. Im Rahmen der deutschen Krebsvorsorgeuntersuchungen werden jährliche Untersuchungen auf okkultes Blut im Stuhl angeboten.

Es wurden auch komplexere Tests auf okkultes Blut im Stuhl, insbesondere immunologische Tests, entwickelt (18-19). Diese sind sensitiver; ihre Spezifität ist auf Bevölkerungsebene jedoch nicht ausreichend nachgewiesen. Die Wirksamkeit flexibler Sigmoidoskopie in der Vorsorge wird derzeit in randomisierten Studien in England und Italien getestet (20-21).

5.3. Empfehlungen

5.3.1 An die Mitgliedstaaten

Da Darmkrebserkrankungen in vielen europäischen Ländern eines der großen Gesundheitsprobleme darstellen, sollten Tests auf okkultes Blut im Stuhl ernsthaft als Präventionsmaßnahme in Erwägung gezogen werden. Die Entscheidung, ob Vorsorgeprogramme eingeleitet werden sollen oder nicht, muß sich nach der Verfügbarkeit der Fachkenntnisse sowie den Prioritäten für die Ressourcen im Gesundheitswesen richten.

Werden Vorsorgeprogramme eingeführt, sollten sie den Test auf okkultes Blut im Stuhl verwenden; die Koloskopie sollte der weiteren Untersuchung der Fälle mit positivem Testergebnis vorbehalten bleiben. Die Vorsorgeuntersuchungen sollten Männern und Frauen im Alter von 50 bis etwa 74 Jahren angeboten werden und alle ein bis zwei Jahre stattfinden.

Andere Verfahren wie immunologische Tests, flexible Sigmoidoskopie und Koloskopie sind zur Zeit nicht für Vorsorgeuntersuchungen der Bevölkerung zu empfehlen.

5.3.2 An die Europäische Kommission und das Europäische Parlament

Es sollten sowohl auf europäischer als auch auf einzelstaatlicher Ebene Leitlinien für die Qualitätssicherung der Vorsorgeuntersuchungen auf okkultes Blut im Stuhl erarbeitet werden.

Die Bemühungen um die Verbesserung der Tests auf okkultes Blut im Stuhl sollten fortgesetzt werden. Bevor man sie für systematische Vorsorgeprogramme vorschlägt, müssen sie sorgfältig mit Bezug auf die gesamte Bevölkerung bewertet werden, wobei besonderes Augenmerk auf das Kosten/Nutzen-Verhältnis zu richten ist. Die Wirksamkeit der flexiblen Sigmoidoskopie als Vorsorgeuntersuchung sollte in randomisiert kontrollierten Studien evaluiert werden.

6. PROSTATAKREBS-VORSORGE

6.1 Epidemiologie

Die höchste Prostatakrebsinzidenz wird mit 101 : 100 000 aus Finnland gemeldet. Sie ist damit mehr als viermal so hoch wie in Griechenland, wo sie 24 : 100 000 beträgt. Die deutliche Differenz zwischen den europäischen Ländern spiegelt wohl nicht nur Unterschiede bei der Exposition gegenüber Risikofaktoren wider, sondern auch bei den medizinischen Verfahrensweisen. Diese Annahme wird gestützt durch eine geringere Spannweite der Mortalität, die in Schweden mit 36 : 100 000 am höchsten und in Griechenland mit 17 : 100 000 am niedrigsten ist.

Prostatakrebs tritt überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter auf, und aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist damit zu rechnen, daß die Zahl der Fälle in den nächsten Jahren zunimmt (22). Zum Teil ist der beobachtete Anstieg der Inzidenz in

einigen europäischen Ländern höchstwahrscheinlich durch spontan durchgeführte Tests auf das prostataspezifische Antigen (PSA) zu erklären.

6.2 Sachstand

Es liegen keine Nachweise über die Auswirkungen der Vorsorge auf die Prostatakrebsmortalität vor. Rektale Untersuchungen sind Bestandteil des jährlichen Gesundheits-Check-up, der seit den 70er Jahren in Deutschland angeboten wird; aber darüber hinaus genießt die Prostatakrebsvorsorge in Europa keine Akzeptanz. Es werden jedoch zunehmend mehr Untersuchungen spontan durchgeführt. In den USA hat sich die Prostatakrebsinzidenz von 1986 bis 1992 fast verdoppelt; seit 1992 ist sie wieder gesunken. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die PSA-Tests zurückzuführen (23). 1992 setzte ein leichter Rückgang der Prostatakrebsmortalität bei amerikanischen Männern ein; bisher gibt es hierfür jedoch keine einleuchtende Erklärung (24-25).

Die Europäische randomisierte Studie über Vorsorgeuntersuchungen auf Prostatakrebs (ERSPC) wurde 1994 in zwei und später in sieben EU-Mitgliedstaaten eingeleitet. Zweck der Studie ist es, eine 20%ige Verringerung der Prostatakrebsmortalität nach zwei Vorsorgeuntersuchungen bei Männern zu testen, die zehn Jahre lang beobachtet werden. In der Studie werden 192 000 Männer nach dem Zufallsprinzip der Vorsorge- und der Kontrollgruppe zugeordnet. Bis November 1999 sind 170 000 Männer auf diese Weise zugeordnet worden. Die Ergebnisse werden für 2008 erwartet.

Die Europäische randomisierte Studie über Vorsorgeuntersuchungen auf Prostatakrebs hat sich mit der Studie des US-amerikanischen National Cancer Institute über Prostata-, Lungen-, Kolon- und Ovarialkrebsvorsorge zusammengeschlossen (26). An der amerikanischen Studie werden 63 625 Probanden teilnehmen. Es ist eine gemeinsame Auswertung geplant. Bis dahin bieten die erhobenen Daten eine ausgezeichnete Gelegenheit für die Evaluation der Untersuchungsverfahren (27-28), möglicher Überdiagnosen (29), der Lebensqualität und von Intervallkrebserkrankungen. In Kürze wird ein aktualisierter Bericht über die internationale Zusammenarbeit veröffentlicht (30). Eine umfassende Übersicht über die Prostatakrebs-Vorsorge (31) wurde jüngst herausgegeben.

6.3 Empfehlungen

6.3.1 An die Mitgliedstaaten

Solange nicht in randomisierten Studien Vorteile hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität oder der Lebensqualität nachgewiesen wurden, wird die Prostatakrebs-Vorsorge nicht als Strategie der gesundheitlichen Versorgung empfohlen.

6.3.2 An die Europäische Kommission und das Europäische Parlament

Die Europäische randomisierte Studie sollte abgeschlossen werden.

7. FAZIT

Entscheidungen über die Einführung von Programmen zur Krebsvorsorge sollten im Rahmen der allgemeinen Prioritätensetzung für den Ressourceneinsatz im Gesundheitswesen getroffen werden.

Krebsvorsorgeuntersuchungen sollten gesunden Menschen nur dann angeboten werden, wenn sie nachweislich die krankheitsspezifische Mortalität oder Inzidenz senken, wenn Vorteile und Risiken wohlbekannt sind und wenn das Kosten/Nutzen-Verhältnis akzeptabel ist. Dies ist derzeit der Fall bei folgenden Verfahren:

- zytologische Abstriche zur Erkennung von Zervixanomalien spätestens ab dem Alter von 30 Jahren, keinesfalls jedoch vor dem 20. Lebensjahr,
- mammographische Brustkrebsvorsorge bei Frauen von 50 bis 69 Jahren,
- Untersuchungen auf okkultes Blut im Stuhl zur Darmkrebsvorsorge bei Männern und Frauen im Alter von 50 bis 74 Jahren.

Gesunden Menschen sollten keine anderen Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden, solange kein Beweis dafür vorliegt, daß diese die krankheitsspezifische Mortalität oder Inzidenz senken. Ist einmal die Wirksamkeit eines neuen Verfahrens erwiesen, so können modifizierte Tests (z. B. alternative Tests auf okkultes Blut im Stuhl oder Interpretation von Zervixabstrichen) möglicherweise anhand von Surrogat-Endpunkten evaluiert werden.

Eventuell erfolgversprechende Vorsorgeuntersuchungen sollten in randomisiert kontrollierten Studien evaluiert werden, wie dies zur Zeit geschieht für:

- PSA-Tests auf Prostatakrebs,
- Mammographie für Frauen im Alter von 40 bis 49,
- flexible Sigmoidoskopie zur Erkennung von Darmkrebs.

Zytologische Abstriche zur Erkennung von Zervixanomalien, Mammographien für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren sowie Untersuchungen auf okkultes Blut im Stuhl sollten nur in systematischen Vorsorgeprogrammen mit Qualitätssicherung auf allen Ebenen und mit gründlicher Aufklärung über Vorteile und Risiken angeboten werden.

Literatur

- 1) Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers 34. Geneva: World Health Organisation, 1968.
- 2) Council of Europe: Committee of Ministers. On screening as a tool of preventive medicine. Recommendation no. R (94) 11. Strasbourg: Council of Europe, 1994.
- 3) <http://iarc.fr>. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence Data Bases. EUCAN 1995. (retrieved 13 October 1999).
- 4) Hakama M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: Magnus K, ed. Trends in cancer incidence. Washington: Hemisphere publishing, 1982.
- 5) Läära E, Day N, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. Lancet 1987; i: 1247-9.
- 6) Sasieni PD, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: Analysis of trends with an age period cohort model. BMJ 1999; 318: 1244-5.
- 7) IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. Brit Med J 1986; 293: 659-64.
- 8) Coleman D, Day NE, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. European Journal of Cancer 1993; 29A supplement 4: 1-38
- 9) Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L, Larsson L-G. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet 1993; 341: 973-8.
- 10) Larsson L-G, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L, Nyström L. Updated overview of the Swedish randomised trials on breast cancer screening with mammography: age group 40-49 at randomisation. Monogr Nat Cancer Inst 1997; 22: 57-61.
- 11) European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening 2nd Edition. European Commission, Bruxelles: 1996.
- 12) Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348: 1472-7.

- 13) Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study as screening for colorectal cancer with faecal-occult blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
- 14) Kewenter J, Brevenge H, Engaras B, Haglind E, Ahren C. Results of screening, rescreening and follow-up in a prospective randomised study for detection of colorectal cancer by faecal occult blood testing. Results of 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 468-73.
- 15) Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, Lamour J, Milan C, Durand G. Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population : results of five screening rounds from 1988 to 1996. *J Med Screening* 1997; 4: 147-51.
- 16) Faivre J, Tazi MA, Milan C, Lejeune C, Durand G, Lamour J. Controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer in Burgundy (France). Results of the first 9 years. *Gastroenterology* 1999; 116: A400 (summary).
- 17) Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Brit Med J* 1998; 317: 559-65.
- 18) Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer* 1995; 61: 465-9.
- 19) Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, Ciatto S. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 141-4.
- 20) Atkin W, Cuzick J, Northover JMA, Whyne D. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341: 736-40.
- 21) Senore C, Segnan N, Rossini FP, Ferraris R, Cavalero M, Coppola F, Pennazio M, Atkin WS. Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy: a feasibility study in Turin, Italy. *J Med Screening* 1996; 3: 72-8.
- 22) Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P. Geographical and temporal patterns of incidence and mortality from prostate cancer. *Urology* 1999; 46 (Suppl 3A): 47-55.
- 23) Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer – Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1017-24.

- 24) Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer – Part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1025-32.
- 25) Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, Cronin KA, Hankey BF. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer – Part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1033-9.
- 26) Auvinen A, Rietbergen JBW, Denis LJ, Schröder FH, Prorok PhC for the International Prostate Cancer Screening Trial Evaluation Group. Prospective evaluation plan for randomised trials of prostate cancer screening. *J Med Screening* 1996; 3: 97-104.
- 27) Beemsterboer PMM, Kranse R, Koning HJ de, Habbema JDF, Schröder FH. Changing role for 3 screening modalities in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam). *Int J Cancer* 1999; 84: 437-41.
- 28) Schröder FH, Van der Maas P, Beemsterboer PMM, Bocken Kruger AE, Hoedemaeker RF, Rietbergen JWB, Kranse R. Digital rectal examination (DRE) – its value in the diagnosis of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1817-23.
- 29) Schröder FH, Cuijssen-Koeter I van der, Kranse R, Kirkels WJ, Koning HJ de, Vis A, Kwast Th van der, Hoedemaeker R. Prostate cancer detection at low values of prostate specific antigen (PSA). *J Urology* (in press).
- 30) Koning HJ de, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan J, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok PC, Schröder FH. Large-scale randomised prostate cancer screening trials; program performances in the ERSPR- and PLCO-trials (European Randomised Screening for Prostate Cancer – and Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trials). (submitted).
- 31) Schröder FH. Prostate Cancer. In: Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC (eds). *Cancer Screening: Therapy and Practice*. New York: Marcel Dekker Inc., 1999, pp. 461-514.

This document is the advice to the Commission on the prevention of cancer by screening, which had been adopted by the **ADVISORY COMMITTEE ON CANCER PREVENTION** during its meeting in November 1999 in Vienna. It represents the views of the **ADVISORY COMMITTEE ON CANCER PREVENTION**. These views have not been adopted or in any way approved by the Commission and do not necessarily represent the view of the Commission or the Directorate General for Health and Consumer Protection. The European Commission does not guarantee the accuracy of the data included in this study, nor does it accept responsibility for any use made thereof.