

N. Becker¹ · H. Brenner² · S. J. Klug³ · F. H. Schilling⁴ · C. Spix⁵

¹ Abt. Klinische Epidemiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

² Abt. Klinische Epidemiologie und Altersforschung,
 Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

³ Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI),
 Klinikum der Universität Mainz

⁴ Olga-Hospital, Pädiatrie 5, Klinikum Stuttgart

⁵ Deutsches Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie,
 Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Klinikum der Universität Mainz

Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung

Früherkennung ist als Teil der sekundären Prävention neben primärer Prävention und Therapie eine der Säulen der Krebsbekämpfung. Ihr Ziel ist es, die betreffende Krankheit in einem so frühen Stadium zu entdecken, dass sie therapeutisch noch gut beherrschbar ist und dadurch ein letaler Verlauf vermieden werden kann. Man versucht, dieses Ziel dadurch zu erreichen, dass man unter den bezüglich der betreffenden Krankheit scheinbar Gesunden durch einen geeigneten Screeningtest diejenigen herausfiltert, die vermutlich tatsächlich an der jener Krankheit erkrankt sind. Zugleich gilt es, die Nichterkrankten dabei ebenfalls möglichst treffsicher als solche zu identifizieren.

Das Konzept der Früherkennung erscheint so schlüssig, dass es auf den ersten Blick keiner weiteren Begründung bedarf. Ähnliches gilt für die nahe liegende Ergänzung „je mehr, desto besser“. „Mehr“ kann dabei sowohl Einbeziehung mehr organspezifischer Untersuchungen (nicht nur Gebärmutterhals, Brust und Darm, sondern auch Prostata, Niere, Eierstöcke usw.) als auch häufigere Untersuchungen (besser jährlich als zwei- oder dreijährlich) heißen. Eine eingehende Beschäftigung mit den methodischen Grundlagen sowie die empirische Erfahrung mit Screeningprogrammen zeigt indessen, dass Krebsfrüherkennung bzw. „Scree-

ning“ eine zweiseitige Angelegenheit ist, die einer sehr differenzierten Beurteilung bedarf und nicht pauschal positiv dargestellt werden darf.

Die Gründe hierfür sind – kurz zusammengefasst (für Einzelheiten z. B. [2]):

- Screening spielt sich in einer bezüglich der jeweiligen Zielkrankheit des Screenings überwiegend gesunden Bevölkerung ab, sodass bei den meisten Teilnehmern im Unterschied zu diagnostischen Untersuchungen möglichen Nebenwirkungen der Teilnahme am Screening kein direkter persönlicher Nutzen gegenübersteht.
- Unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. falsch-positive Befunde, strahleninduzierte Tumoren beim Mammographie-Screening, Komplikationen bei Koloskopie im Rahmen des kolorektalen Screenings) sind beim Screening unvermeidlich, während ein Nutzen nicht a priori sicher ist.
- Der wissenschaftliche Nachweis eines die unerwünschten Nebenwirkungen substanziiell überwiegenden Nutzens muss daher aus ethischen Gründen der Einführung eines Früherkennungsverfahrens in die Praxis vorausgehen und aus methodischen Gründen in der Regel über randomisierte Studien erfolgen.

- Aus denselben ethischen Überlegungen muss auch ein laufendes Screeningprogramm einer kontinuierlichen Qualitätssicherung unterzogen werden und die hierfür erforderlichen Daten routinemäßig erheben.

Deutschland spielte zwar mit seinem bereits im Jahr 1971 verabschiedeten gesetzlichen Früherkennungsprogramm eine Art Vorreiterrolle in Sachen Krebsfrüherkennung, doch wirkte es über viele Jahre bei der weiteren internationalen Entwicklung in nur unzureichendem Maße mit und beteiligte sich insbesondere kaum an den vielfältigen Forschungsanstrengungen auf diesem Gebiet. Auch diese Situation begann sich in den letzten Jahren zu wandeln, und Epidemiologen sind in zunehmendem Maße an der Weiterentwicklung des deutschen Programms sowie an nationalen und internationalen Forschungsprojekten zu neuen Ansätzen für Krebsfrüherkennung beteiligt. Einige dieser Vorhaben sollen im Folgenden dargestellt werden.

Zervixkarzinomfrüherkennung

Das Zervixkarzinom ist weltweit noch immer die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen, etwa 350.000 Frauen sterben jährlich an dieser Krankheit. In

Deutschland lag im Jahr 2002 die Mortalität bei 3,0/100.000 und die Inzidenz bei 13,3/100.000 (GEKID 2006). Dies sind 2,1% aller Krebssterbefälle und 4,0% aller Krebserkrankungen bei Frauen. Durch Einführung der Früherkennung von Zervixkarzinomen mit der Abstrichuntersuchung konnten Inzidenz und Mortalität an Gebärmutterhalskrebs zwar um 70–80% gesenkt werden (z. B. [3]), doch liegt Deutschland im europäischen Vergleich bezüglich dieser Maßzahlen nach wie vor im oberen Bereich [21]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 52 Jahren für eine Tumorerkrankung relativ früh und trifft damit viele Frauen in ihrem produktivsten Lebensabschnitt (GEKID 2006). Die Inzidenz von genitalen Präkanzerosen, den Vorstufen des Zervixkarzinoms, liegt – verglichen mit dem Zervixkarzinom – wahrscheinlich um mindestens das 100fache höher.

Die im Vergleich zu anderen Ländern immer noch höheren Raten weisen darauf hin, dass das Früherkennungsprogramm hierzulande weniger effektiv ist, als es sein könnte. Ein Unterschied zu anderen Ländern besteht darin, dass die Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) kein organisiertes Screeningprogramm ist. Das heißt, es gibt keine zentrale Organisation mit Einladung der Anspruchsberechtigten, keine systematische Dokumentation und v. a. keine routinemäßige Auswertung der Daten, die eine systematische Qualitätskontrolle erlauben würde. Einen Pap-Abstrich erhalten somit nur diejenigen Frauen, die aus eigenem Antrieb zum niedergelassenen Gynäkologen gehen.

Die jährliche Teilnahmerate lag im Jahr 1997 nach den Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys des Robert Koch-Instituts bei 36% [36], nach einer Auswertung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) aus demselben Jahr bei 51% [38]. Die Daten des Bundesgesundheits surveys beruhen auf einer repräsentativen Befragung, die Teilnahmerate der KBV auf Daten von ausgewählten gynäkologischen Praxen. Wie die Daten des Bundesgesundheits surveys zeigen, ist die Teilnahme an der KFU vom Alter der Frau und von der sozialen Schichtzugehörigkeit abhängig [36]. Am höchsten liegen die Teilnahmeraten im Alter von 30–50 Jahren, nämlich bei ca. 50%, danach fallen sie stark ab.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Screeningalter und -intervall in Ländern der Europäischen Union. Mod. nach [66]

Land	Altersbereich [Jahre]	Screeningintervall [Jahre]
Belgien	25–64	3
Dänemark	23–59	3
Deutschland	>20	1
England	20–65	3 oder 5
Finnland	30–60	5
Frankreich	25–65	3
Griechenland (Ormylia)	25–64	3
Irland	25–60	5
Italien	25–64	3
Niederlande	30–60	5
Portugal (mittlere Region)	20–65	3
Spanien (Leon)	25–65	3
Schweden	20–59	3

Die Teilnahme von Frauen aus der sozialen Unterschicht liegt deutlich unter der von Frauen aus den höheren Schichten.

Deutschland ist eines der wenigen Länder, in denen ein Abstrich zur Früherkennung des Zervixkarzinoms jährlich durchgeführt wird. In den meisten anderen europäischen Ländern wird lediglich alle 3–5 Jahre gescreent (■ **Tab. 1**). Der zweifellos hohe Nutzen des bestehenden Programms geht damit mit einer im Vergleich zu anderen Ländern mit ebenfalls effektiver Früherkennung beispiellos hohen Zahl von Abstrichuntersuchungen mit der unvermeidlichen Folge eines erhöhten Risikos falsch-positiver Befunde und unnötiger therapeutischer Maßnahmen einher. Schließlich gibt es Daten, die darauf hindeuten, dass die Sensitivität des Pap-Abstrichs in Deutschland z. T. weit unter 50% liegt [52, 60].

Mit den europäischen Leitlinien zum Screening für das Zervixkarzinom, die momentan überarbeitet werden, stehen international fundierte Leitlinien zur Verfügung, die ein organisiertes Screeningprogramm mit systematischer Dokumentation, Auswertung, Qualitätskontrolle und einem Einladungsmodell fordern und die in dieser Form auch in Deutschland implementiert werden sollten [15, 32].

Humane Papillomaviren

Eine Infektion mit onkogenen humanen Papillomaviren ist nachgewiesenermaßen die Ursache für die Entstehung eines Zervixkarzinoms [49, 55, 69, 71]. Die HPV-Typen 16 und 18 wurden bereits 1995 von der

Weltgesundheitsorganisation (WHO) als kanzerogen für den Menschen (Gruppe I) klassifiziert [30]. Mittlerweile wurden bis zu 13 weitere HPV-Typen als Hochrisikotypen für die Entstehung eines Zervixkarzinoms bewertet [14, 49].

In den meisten Fällen wird eine HPV-Infektion durch das Immunsystem überwunden, ohne dass die betreffenden Frauen ein Zervixkarzinom entwickeln [29]. Eine persistierende Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen erhöht jedoch das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken oder zumindest fortgeschrittene Vorstufen zu entwickeln [8]. Für die Entwicklung eines Karzinoms müssen allerdings noch weitere Kofaktoren wie z. B. Tabakkonsum hinzukommen. Als möglicher Kofaktor wird auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva diskutiert [13].

Auch unter dem Gesichtspunkt der bevorstehenden Einführung einer Vakzine (s. unten) ist von Bedeutung, dass in Deutschland das Wissen über die Rolle von HPV bei der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs sehr gering zu sein scheint. So wussten bei einer Befragung einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von Frauen im Alter von 25–75 Jahren lediglich 1,5%, dass HPV ein Risikofaktor für das Zervixkarzinom ist [41].

Die bevölkerungsbezogene HPV-Prävalenz für Deutschland ist unbekannt. Die beiden bisher in Deutschland zur Thematik HPV und Zervixkarzinom durchgeführten Studien rekrutierten ihre Probandinnen aus der Klientel niedergelassener Gynäkologen und können deshalb keine bevölkerungsbezogenen Aussagen treffen.

In Ostthüringen wurde eine HPV-Prävalenz für HPV-Hochrisikotypen von 7,9% bei Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren gefunden [60]. In Hannover und Tübingen wurde eine HPV-Prävalenz für HPV-Hochrisikotypen von 6,4% bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren gefunden [52].

Gegenwärtig wird im Raum Mainz die von der Deutschen Krebshilfe geförderte MARZY-Studie durchgeführt [40]. Hauptziele dieser Studie sind die Feststellung der bevölkerungsbezogenen typspezifischen HPV-Prävalenz, ein Vergleich zwischen HPV-Nachweis und verschiedenen zytologischen Methoden, eine Prüfung der Machbarkeit eines Einladungssystems sowie die Ermittlung von Gründen für eine Nichtteilnahme an der KFV. Die MARZY-Studie ist eine Machbarkeitsstudie für eine große randomisierte Studie, mit der geprüft werden soll, ob die Implementierung eines HPV-Nachweises zusätzlich zum zytologischen Abstrich tatsächlich zu einer Reduktion der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland führen kann.

Andere Biomarker zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs

Ein Teil der Effektivitätsprobleme beim Zervixkarzinom-Screening resultieren aus der Tatsache, dass der Abstrich hinsichtlich der Verursachung dieser Krebsart durch onkogene HPV-Typen nicht spezifisch ist. Auch die Anwendung des HPV-Tests löst das Problem nicht zufriedenstellend, da die Infektion sehr häufig ist und nicht selbst das Risiko darstellt. Erst wenn genetisches Material der onkogenen HPV-Typen in das Genom der Wirtszelle integriert ist und die Zellzykluskontrolle übernommen hat, ist der sehr viel seltenere entscheidende erste Schritt auf dem Weg zur Malignität vollzogen.

Vor einigen Jahren wurde am Deutschen Krebsforschungszentrum ein Proteinmarker (p16) gefunden, der spezifisch hochreguliert ist, wenn in den betreffenden Zellen diese Transformation stattgefunden hat [39, 68]. Inzwischen wurde der Marker zu einem Test weiterentwickelt, mit dem eine höhere Sensitivität und auch höhere Spezifität erreicht werden sollte als mit den herkömmlichen Un-

tersuchungsverfahren. Derzeit wird in klinischen und epidemiologischen Studien untersucht, in welchem Umfang der Test zum Screening oder im Rahmen der Triage eingesetzt werden kann.

HPV-Vakzine

Bereits für Anfang 2007 wird in Deutschland die Markteinführung eines Impfstoffs gegen die beiden HPV-Hochrisikotypen 16 und 18 erwartet, nachdem die klinischen Studien hinsichtlich der Effektivität der Vakzine erfolgreich verlaufen sind [25, 44, 67]. HPV 16 und 18 sind – je nach Land – für ca. 50–70% aller Zervixkarzinome verantwortlich. Allerdings wird auch eine wirkungsvolle Impfung die zytologische Früherkennung in Deutschland in den nächsten Jahrzehnten nicht überflüssig machen. Selbst wenn die gesamte Bevölkerung durchgeimpft wäre, müsste weiterhin eine Früherkennung stattfinden, um die übrigen 30–50% der Zervixkarzinome, die von anderen HPV-Hochrisikotypen verursacht werden, rechtzeitig zu erkennen und zu verhindern [47]. Auch liegen derzeit noch keine Daten darüber vor, wie lange der Impfschutz anhält.

Mammographie-Screening

Der Nachweis der Effektivität des Mammographie-Screenings wurde durch 8 randomisierte Studien erbracht, die im Altersbereich 50–69 Jahre eine Senkung der Brustkrebssterblichkeit um 25% (unter den Eingeladenen) bis 35% (unter den tatsächlichen Teilnehmerinnen) zeigten [29]. Für die Selbstuntersuchung sowie die ärztliche Tastuntersuchung liegen derzeit keine Belege für eine Effektivität hinsichtlich einer damit erzielbaren Mortalitätsreduktion vor, teils weil keine adäquaten Studien durchgeführt wurden (klinische Tastuntersuchung), teils weil die vorliegenden Studien keinen Effekt zeigten, dies jedoch aber auch mit methodischen Schwächen zusammenhängen könnte [29]. Das derzeit einzige wissenschaftlich gesichert wirksame Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung ist demnach die Mammographie im Altersbereich 50–69 Jahre.

Wie oben erwähnt, ist auch nach dem Nachweis der prinzipiellen Tauglichkeit der Mammographie für die Früherken-

Zusammenfassung · Abstract

Onkologie 2006 · 12:1136–1145 DOI 10.1007/s00761-006-1127-2
© Springer Medizin Verlag 2006

N. Becker · H. Brenner · S. J. Klug · F. H. Schilling · C. Spix
Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung

Zusammenfassung

Mit seinem gesetzlichen Früherkennungsprogramm aus dem Jahr 1971 gehörte Deutschland zu den ersten Ländern, in denen der Bevölkerung regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen als eine Maßnahme der sekundären Prävention von Krebskrankheiten angeboten wurde. Systematische Früherkennung bietet jedoch nicht nur Vorteile, sondern kann auch unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringen. Aus ethischen Gründen ist daher hinreichende Evidenz der Effektivität einer Früherkennungsmaßnahme vor deren Einführung als Bestandteil eines offiziellen Programms und eine regelmäßige Qualitätskontrolle zwecks Beibehaltung der Effektivität im Routinebetrieb zu fordern. Sowohl auf dem Gebiet der wissenschaftlichen Forschung zur Krebsfrüherkennung als auch hinsichtlich der Entwick-

lung geeigneter Strukturen zur Qualitätssicherung laufender Programme war Deutschland über Jahrzehnte an der internationalen Entwicklung wenig beteiligt. Die in diesem Beitrag vorgestellten Forschungsprojekte zeigen jedoch, dass die deutsche epidemiologische Forschung zur Krebsfrüherkennung zwischenzeitlich international kompetitive Wege eingeschlagen hat. Eine vergleichbare Entwicklung wäre auch hinsichtlich der Umsetzung des wissenschaftlichen Erkenntnisstands in der Fortschreibung des deutschen Krebsfrüherkennungsprogramms unter Berücksichtigung internationaler Erfahrungen zu wünschen.

Schlüsselwörter

Brustkrebs · Gebärmutterhalskrebs · Kolorektale Tumoren · Lungenkrebs · Neuroblastome

Epidemiological contributions to cancer screening

Abstract

Germany was one of the first countries to offer statutory annual screening examinations to its population as a measure for the secondary prevention of cancer. However, screening is not only beneficial, it may also involve undesired side effects. Thus, for ethical reasons, adequate evidence for the efficacy of screening modalities before their introduction into a regular program, and continuous quality assurance of service screening are required. In scientific research on cancer screening and in the development of appropriate structures for quality assurance of routine screening, Germany lagged behind international de-

velopments for decades. The research activities presented in this article indicate, however, that the epidemiological research on cancer screening has now reached internationally competitive levels in this country. An analogous development is desirable for the timely and rigorous translation of scientific evidence, with due consideration to international experience, into the practice of cancer screening in Germany

Keywords

Breast cancer · Cervical cancer · Colorectal cancer · Lung cancer · Neuroblastoma

nung von Brustkrebs deren Anwendung in der Bevölkerung nur gerechtfertigt, wenn im laufenden Screeningprogramm die Nutzen-Risiko-Bilanz ständig kontrolliert wird, d. h. die hierzu erforderlichen Daten lückenlos erhoben werden.

Hierfür taugliche Parameter wurden im Rahmen der Auswertung der randomisierten Studien in den 1980er Jahren entwickelt (z. B. [16]) und bilden die Grundlage der Qualitätsindikatoren der „Europäischen Richtlinien für das qualitätsgesicherte Mammographie-Screening“. Sie erschienen erstmals im Jahr 1992 und in 3 anderen jeweils weiter entwickelten Auflagen in den Jahren 1996, 2001 und 2006 [51].

Die Praktikabilität der in diesen Europäischen Richtlinien ausgeführten Vorgehensweisen innerhalb des deutschen Gesundheitswesens war zunächst Gegenstand von Modellprojekten [34]. In ihnen wurde erstmalig für Deutschland eine laufende epidemiologische Qualitätssicherung eines organisierten Screeningprogramms nach dem Muster anderer europäischer Länder erprobt und gezeigt, dass die geforderte Qualität erreichbar ist (Abschlussbericht 2006). Die in den Modellprojekten gewonnenen Erfahrungen bilden den Hintergrund für das bundesweite Mammographie-Screeningprogramm, das im Jahr 2003 beschlossen wurde und seit Ende 2005 implementiert wird [43]. In die hierfür geänderte Krebsfrüherkennungsrichtlinie wurden nahezu unverändert die in den europäischen Leitlinien [51] festgelegten Parameter für die Bewertung der Prozessqualität sowie die Empfehlung einer epidemiologischen Evaluation der langfristigen Wirkung des Programms auf die Brustkrebsmortalität übernommen. Bei Becker et al. wird gezeigt, wie auch unter den Bedingungen einer kurzen Implementierungsphase (die landesweite Einführung des Programms soll bereits im Jahr 2007 abgeschlossen sein) eine derartige epidemiologische Mortalitätsbewertung durchgeführt werden kann [5].

Kolorektale Tumoren

Kolorektale Karzinome (KRK) stellen in Deutschland die häufigste Krebskrankheit und die zweithäufigste Krebstodesur-

sache dar. Über 70.000 Menschen erkranken jedes Jahr an dieser Krebsart und ca. 29.000 sterben daran. Das Lebenszeitrisko, an einem KRK zu erkranken, beträgt ca. 6%. Vor dem Hintergrund des steilen Altersgradienten der Inzidenz und der zu erwartenden demographischen Entwicklung ist in den kommenden Jahren mit einer weiteren deutlichen Steigerung dieser Zahlen zu rechnen, auch wenn der in den vergangenen 2 Jahrzehnten zu beobachtende Trend der Zunahme altersspezifischer Inzidenzen in jüngster Zeit abgeflacht ist.

Die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Früherkennung erscheinen bei KRK grundsätzlich viel versprechender als für andere Krebsarten. So ist zum einen die Prognose bei Erkennung und Behandlung im Frühstadium ausgezeichnet. Noch bedeutsamer ist jedoch die Tatsache, dass der Erkrankung zumeist eine Jahre, wenn nicht Jahrzehnte, dauernde Entwicklung über gut und vollständig zu entfernende Vorstufen vorausgeht, wodurch ein erhebliches Potenzial zur Senkung der Darmkrebsinzidenz gegeben ist.

In der Vergangenheit wurden eine Reihe von Vorsorgeuntersuchungen entwickelt, die in verschiedenen Ländern in sehr unterschiedlichem Umfang zum routinemäßigen Einsatz empfohlen werden. Die wichtigsten bislang im Einsatz befindlichen Verfahren sind insbesondere der fäkale okkulte Bluttest (FOBT), die digitale Austastung des Enddarms, die röntgenologische Untersuchung mittels Kontrastmittel einlauf, die Sigmoidoskopie und die Koloskopie. Die beiden erstgenannten Untersuchungen sind in Deutschland seit 1977 im Angebot des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms enthalten, zum 01.10.02 kam ergänzend die Koloskopie (erstmalig ab 55 Jahren, Wiederholung nach 10 Jahren) dazu.

Ergebnisse zur Effektivität liegen bisher nur für den FOBT vor

Ergebnisse großangelegter randomisierter Studien zur Effektivität bezüglich einer Senkung der KRK-Inzidenz und -Mortalität liegen bislang nur für den FOBT vor. Diese zeigen bei jährlichem Angebot eine Reduktion der Mortalität an KRK um

bis zu einem Drittel und der Inzidenz um bis zu 20% unter Studienbedingungen [9]. Vorteile des FOBT als Vorsorgeuntersuchung sind seine einfache Anwendbarkeit und geringen Kosten. Die Grenzen liegen insbesondere in der eingeschränkten Sensitivität, die nach neueren Untersuchungen selbst für invasive KRK bei weit unter 50%, womöglich gar bei unter 20% liegen [33].

Mehrere epidemiologische Beobachtungsstudien aus verschiedenen Ländern haben übereinstimmend eine sehr ausgeprägte Risikoreduktion der Inzidenz und Mortalität von KRK durch endoskopische Vorsorgeuntersuchungen nahegelegt. Es wird geschätzt, dass sich durch die Sigmoidoskopie bzw. die Koloskopie mit simultaner Entfernung von Krebsvorstufen das Risiko einer Krebserkrankung im untersuchten Darmabschnitt um ca. 60–90% verringern lässt. Auf der Basis der konsistenten Evidenz dieser sehr starken Risikoreduktion empfehlen zahlreiche Fachgesellschaften, darunter auch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, schon seit längerer Zeit die Aufnahme endoskopischer Verfahren in die Darmkrebsfrüherkennung [59], wengleich die Ergebnisse großer randomisierter Studien, die in den 90er Jahren in verschiedenen Ländern erbracht wurden, erst in wenigen Jahren vorliegen werden.

Die Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen und die Kassenärztliche Bundesvereinigung haben die Einführung des Koloskopie-Screenings in Deutschland im Jahr 2002 mit einem Auftrag zur wissenschaftlichen Begleituntersuchung an das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung verbunden. Dieses führt eine standardisierte Erfassung und Auswertung der Befunde aller Früherkennungskoloskopien durch. Erste Ergebnisse zeigen eine jährliche Inanspruchnahme des Programms durch ca. 2% der Berechtigten, was eine Teilnahmequote von ca. 20% über einen Zehnjahreszeitraum erwarten lässt. Bei den Teilnehmern wurden zu 0,6% frühe KRK und zu ca. 6% fortgeschrittene Adenome entdeckt und unmittelbar entfernt [42]. In einer im Saarland durchgeführten Kohortenstudie wird derzeit ergänzend die Reduktion der Darmkrebsmortalität bei den

Hier steht eine Anzeige.



Teilnehmern der Früherkennungskoloskopie quantitativ untersucht, erste Ergebnisse werden in wenigen Jahren vorliegen [1].

Eine aktuelle Fall-Kontroll-Studie aus Deutschland zeigte, dass das KKK-Risiko bei Personen mit einem negativen Befund bei der Koloskopie über mindestens 20 Jahre sehr niedrig bleibt [11]. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Früherkennungskoloskopie in Zukunft evtl. noch effizienter in größeren Zeitabständen oder gar als einmalige Untersuchung, etwa im Alter von 55 Jahren [10], eingesetzt werden könnte. Dies würde zugleich die Voraussetzungen verbessern, die seltenen, aber möglichen Komplikationen zu minimieren, die Bereitstellung ausreichender Kapazitäten sicherzustellen, eine hohe Inanspruchnahme sowie eine noch bessere Kosteneffektivität zu erreichen.

Die Weiterentwicklung endoskopischer Verfahren könnte in Zukunft auch zu weniger invasiven Untersuchungsverfahren führen. Fortschritte in der Darmkrebsfrüherkennung sind auch durch die Entwicklung neuer Früherkennungsmarker im Blut oder Stuhl denkbar [26, 27]. Diese bedürfen vor dem routinemäßigen Einsatz jedoch einer sorgfältigen Evaluation in hinreichend großen Studien. Eine begleitende Evaluation neuer Blut- und Stuhltests erfolgt derzeit bei ca. 3000 Teilnehmern der Früherkennungskoloskopie in einer Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums.

Lungenkrebs

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 40.000–45.000 Personen an Lungenkrebs und 35000–40000 sterben daran [4, 45]. Die Krankheit ist zu ungefähr 90% durch Tabakrauchen verursacht. Durch primäre Prävention (Vermeidung bzw. Aufgabe des Tabakkonsums) ist sie daher weitgehend vermeidbar. In vielen westlichen Ländern erweist sich der Kampf gegen den Zigarettenkonsum mittlerweile als erfolgreich, und die Zahl insbesondere der männlichen Raucher geht kontinuierlich zurück. Dies trifft auch für Deutschland zu.

Wie bereits in den diesbezüglich fortgeschritteneren Ländern zu beobachten ist, nimmt dadurch aber auch hierzulande das Problem zu, dass Raucher zwar das

Rauchen aufgeben, wenige Jahre danach jedoch trotzdem an Lungenkrebs erkranken, weil sie auch nach Aufgabe des Rauchens noch für etliche Jahre unter einem erhöhten Risiko stehen, daran zu erkranken. Diese Möglichkeit, zusammen mit dem hohen Risiko eines letalen Verlaufs, stellt für Raucher eine zusätzliche emotionale Hürde dar, mit dem Rauchen aufzuhören.

Während die Fünfjahresüberlebensrate insgesamt tatsächlich nur 10–15% beträgt, können jedoch bis zu 70% der Erkrankten die nächsten 5 Jahre überleben, wenn der Tumor bereits im Stadium 1a entdeckt wird [61].

➤ Lungenkrebsfrüherkennung sollte den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen

Lungenkrebsfrüherkennung sollte daher theoretisch den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und die Letalität senken. In Kombination mit der primären Tabakprävention könnte sie als „zweite Auffanglinie“ den zum Aussteigen bereiten Rauchern helfen, das für die Folgejahre weiterhin hohe Erkrankungsrisiko durch Teilnahme an einer regelmäßigen Früherkennung wenigstens hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und des Risikos eines letalen Verlaufs zu kontrollieren.

Vor einigen Jahren konnten Studien in Japan und den USA zeigen, dass eine Mehrschichtspiralcomputertomographie (MSCT) der Lunge etwa viermal mehr Lungenkarzinome im Stadium 1 identifiziert als konventionelle Röntgenaufnahmen des Brustkorbs und diese offenbar auch eine günstigere Prognose haben. Es ist jedoch noch völlig unklar, ob es sich dabei um diejenigen Tumoren handelt, die bei Nichtentdeckung im späteren Verlauf zu der hohen Letalität geführt hätten, ihre Früherkennung also die Mortalität tatsächlich senkt. Außerdem werden mit dem Verfahren eine Vielzahl nichtkalzifizierter Rundherde gefunden (z. T. bei bis zu 50% der Teilnehmer), deren Krankheitswert nicht sofort beurteilt werden kann und die Folgeuntersuchungen mit weiterer Strahlenbelastung nach sich ziehen [28, 37].

Angesichts der gesundheitspolitischen Relevanz der Fragestellung erscheint eine

möglichst rasche Beantwortung der Frage nach der Tauglichkeit der MSCT zur Lungenkrebsfrüherkennung dringlich, jedoch angesichts der erwähnten offenen Fragen eine Beurteilung im Rahmen einer randomisierten Studie in besonderem Maße unverzichtbar. Sinnvoll erscheint daher eine groß angelegte multizentrische Studie, die genügend statistische Macht hat, innerhalb relativ kurzer Zeit ein Ergebnis zu liefern.

Zur Erreichung dieses Ziels bildete sich vor einigen Jahren ein europäisches Konsortium aus 8 Ländern (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande und Norwegen), um mit einem gemeinsamen Studienkonzept und mehreren nationalen Beiträgen das Thema zu bearbeiten. Mit dem Vorhaben sollen etwa 40.000 Studienteilnehmer gescreent und beobachtet werden, sodass innerhalb von etwa 5 Jahren ein Ergebnis erreichbar sein sollte. Das Konsortium arbeitet mit Studiengruppen aus den USA zusammen, die ihrerseits bereits eine große multizentrische randomisierte Studie mit etwa 50.000 Teilnehmern begonnen haben [22]. Während das europäische Vorhaben MSCT vs. keine Früherkennung untersucht, vergleicht die amerikanische Studie in Anknüpfung an den PLCO-Trial, der als einen Studienarm die Effektivität der Röntgenthoraxaufnahme als Früherkennungsverfahren für Lungenkrebs untersucht [23], MSCT vs. Röntgenthoraxaufnahme [24].

Deutschland ist an dem europäischen Konsortium mit einem Studienzentrum in Heidelberg (Deutsches Krebsforschungszentrum und Thoraxklinik) beteiligt, in dem etwa 4000 Raucher zur Teilnahme eingeladen und in 2 Studienarme zu je 2000 Teilnehmern randomisiert werden sollen. Den Teilnehmern beider Studienarme wird eine Raucherentwöhnungsberatung angeboten. Im Screeningarm werden außerdem in jährlichen Abständen 5 MSCT-Untersuchungen durchgeführt.

Während in dem niederländischen Beitrag mit geplanten 16.000 Teilnehmern die Rekrutierung schon fast abgeschlossen und die Beiträge aus Dänemark (4000 Teilnehmer) und Italien (3000 Teilnehmer) schon weit fortgeschritten sind, ist für die deutsche Teilstudie erst die

Hälfte der Finanzierung (durch die DFG) gesichert, sodass mit dem Vorhaben noch nicht begonnen werden kann. In den anderen Ländern liegen noch keine Finanzierungszusagen vor. Eine neuere methodische Arbeit zeigt indessen, dass bei einem bestimmten Rekrutierungskonzept für Hochrisikopersonen die statistische Macht, eine Mortalitätsreduktion von 20% nachzuweisen, bereits mit etwa 25.000 Studienteilnehmern bei allerdings verlängerter Beobachtungszeit erreicht werden kann. Diese Zahl könnte mit Einstieg des deutschen Vorhabens erreicht werden. Das europäische Konsortium beobachtet daher nun mit besonderem Interesse die weitere Entwicklung des hiesigen Teilprojekts.

Neuroblastome

Das Neuroblastom ist die häufigste Krebserkrankung im Säuglingsalter und der häufigste solide Tumor im Kindesalter (0–14 Jahre) insgesamt. In Deutschland lag die Inzidenz vor Beginn des Modellprojekts Neuroblastomfrüherkennung pro Jahr bei 1,0 Fällen/100.000 Kinder, wobei 90% der Fälle in den ersten 5 Lebensjahren diagnostiziert wurden [35]. Die Prognose korreliert stark mit dem Stadium und Alter bei Diagnosestellung, mit erheblich besserer Prognose für Säuglinge und Kleinkinder [17, 18]. Eine Besonderheit des Neuroblastoms ist die Möglichkeit der Spontanregression, welche für Säuglinge beschrieben und beobachtet wurde. Dieser Vorgang wurde jedoch vor der Durchführung des Modellprojekts bei älteren Kindern als Ausnahme bewertet [12, 64].

Vorerfahrungen aus anderen Ländern

Bereits in den 70er Jahren wurde ein Früherkennungsprogramm für das Neuroblastom in Japan eingeführt [54]. Das Fehlen eines Registers verhinderte jedoch eine systematische Evaluation des Programms. Es wurde aufgrund von Prozessdaten, wie z. B. Sensitivität der Maßnahme und guter Prognose der Früherkannnten, als Erfolg gewertet und ausgeweitet [50, 54]. Jedoch war der starke Anstieg der Zahl neuer Fälle nicht zu übersehen, sodass sich spä-

testens Anfang der 90er Jahre warnende Stimmen erhoben [53]. Mittlerweile wurde das Programm wegen der neuen Erkenntnisse beendet [65].

Im Jahre 1989 begann in Kanada eine Erprobung der Früherkennungsmaßnahme im Säuglingsalter. Mittlerweile liegt das Endergebnis dieser Studie vor: Es wurde ein erheblicher Inzidenzanstieg und keinerlei Reduktion der Mortalität oder der Inzidenz fortgeschrittener Stadien gefunden [70].

Modellprojekt

Die überwiegende Mehrheit der Neuroblastome produziert Katecholamine, deren Metaboliten mit relativ wenig Aufwand aus einer getrockneten Urinprobe (sog. „Windeltest“) nachgewiesen werden können. Verschiedene Machbarkeitsstudien in Deutschland demonstrierten Anfang der 90er Jahre die prinzipielle Eignung des Tests [6, 56]. Die Beobachtung von Spontanregressionen im Säuglingsalter legte nahe, den Test erst um den ersten Geburtstag im Rahmen der U6 anzubieten [20, 64].

Um die Neuroblastomfrüherkennung zu evaluieren, schlossen sich Vertreter der Deutschen Krebshilfe, der Krankenkassen und des Bundesgesundheitsministeriums zu einer Arbeitsgruppe zusammen, die von den Gesundheitsministerien der Länder mitgetragen wurde. Die Forschungsgruppe bestand aus klinischen Onkologen bzw. Labormedizinern sowie Epidemiologen am Deutschen Kinderkrebsregister.

Die Evaluation des Erfolgs einer Früherkennungsmaßnahme erfordert prinzipiell eine geeignete Vergleichsgruppe, wobei historische Kontrollen wegen der Vermischung von Früherkennungserfolg und sich stetig verbessernder Therapie problematisch sind. Für die Vergleichsgruppe und die Studiengruppe ist eine vollzählige Kenntnis der Fälle, ihres Stadiums bei Diagnose und ihres Status erforderlich. Hierfür sind Daten eines vollzähligen Registers, wie in diesem Falle des deutschen Kinderkrebsregisters, besonders geeignet [19].

Es wurde eine kontrollierte Studie geplant, bei der etwa der Hälfte der Kinder in Deutschland im Zeitraum 1995–2000 der Windeltest im Rahmen der U6 (gesetzliche Vorsorge am ersten Geburtstag)

angeboten wurde, und der anderen Hälfte nicht.

Ergebnisse

Gut 60% der Familien im Studiengebiet nahmen an dem Modellprojekt teil, insgesamt rund 1,5 Mio Kinder. Wichtig ist, dass es weitgehend gelungen war, den Windeltest aus den Kontrollgebieten herauszuhalten. Die Ergebnisse wurden 2002 veröffentlicht [57]. Dieser ersten Auswertung sind im Sinne einer Nachverfolgung der Kohorte seither weitere gefolgt, die Bewertung hat sich jedoch nicht verändert [58].

Es gab keine Reduktion der Inzidenz fortgeschrittener Stadien und auch keine Reduktion der Mortalität im Vergleich zum Kontrollgebiet. Die gegenüber historischen Vergleichskohorten niedrigere Mortalität muss der stetigen Verbesserung der Therapie seither zugeschrieben werden.

Hingegen war eine sehr erhebliche Zunahme der Inzidenz zu beobachten. Dies ist bei Beginn einer Früherkennungsmaßnahme an sich zu erwarten. Gerade bei einer nur in einem bestimmten Altersfenster angebotenen Maßnahme (wie hier 10.–18. Monat) muss eine echte Früherkennung jedoch zu einer stark reduzierten Inzidenz in den höheren Altersgruppen führen. Dies wurde jedoch nicht beobachtet. Damit muss die Inzidenzzunahme als zusätzliche Inzidenz, eine sog. „Überdiagnose“, gewertet werden. Knapp zwei Drittel der rund 150 durch das Modellprojekt gefundenen Fälle sind rechnerisch derartige „Überdiagnostizierte“. Bisher gibt es jedoch keine sichere Methode, um im Einzelfall Tumoren, die sich spontan zurückbilden, von progredierenden Neuroblastomen zu unterscheiden, auch wenn neue Erkenntnisse zunehmend Eingang in die Therapieplanung finden [46, 62].

Weiterhin liefern internationale Vergleiche durchaus Hinweise darauf, dass auch unter den derzeit ohne Screening diagnostizierten Fällen, unter denen ein nennenswerter Anteil von Zufallsdiagnosen ist, derartige überdiagnostizierte Fälle sind [63].

Schlussfolgerungen

Das Modellprojekt Neuroblastomfrüherkennung in Deutschland lieferte die Vor-

aussetzung dafür, dass eine Nichtwirksamkeit der Früherkennungsmaßnahme nachgewiesen werden konnte. Die Maßnahme wurde daher nicht im Rahmen der U6 deutschlandweit eingeführt. Damit konnten neben den unnötigen Risiken für die Kinder auch unnötige Kosten in Millionenhöhe pro Jahr vermieden werden.

Für das Modellprojekt war der Rückgriff auf ein vollzähliges Register mit Daten hoher Qualität und Langzeitnachbeobachtung der erfassten Fälle, wie dem deutschen Kinderkrebsregister, sehr wichtig.

Ausblick

Mit den dargestellten Forschungsprojekten findet die deutsche epidemiologische Forschung zur Krebsfrüherkennung Anschluss an die internationale Entwicklung. Ein analoger Vorgang wäre auch auf praktischer Ebene hinsichtlich der Fortschreibung des deutschen Krebsfrüherkennungsprogramms und Berücksichtigung internationaler Erfahrungen zu wünschen. Ein Erfolg der gerade stattfindenden Einführung des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings könnte hierzu ein erster Schritt sein.

Fazit für die Praxis

Krebsfrüherkennungsprogramme haben unvermeidliche unerwünschte Nebenwirkungen, während der Nutzen nicht gleichermaßen zwangsläufig ist. Es ist daher mittlerweile internationaler Standard, aus ethischen Gründen vor der Einführung neuer Screeningmodalitäten einen wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweis und für laufende Programme einen ständigen Qualitätsnachweis zu verlangen. Aus den in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Vorhaben ist zu ersehen, dass es auch hierzulande möglich ist, entsprechende klinisch-epidemiologische Studien durchzuführen, und in Deutschland mittlerweile auch die Expertise vorhanden ist, derartige Studien zum Erfolg zu führen. Auch hinsichtlich der Qualitätssicherung laufender Programme zeigt sich, dass in Deutschland die erforderlichen Strukturen aufgebaut und die betreffenden Qualitätsindika-

toren internationalen Standards entsprechend evaluiert werden können. Es gilt nun, die entwickelte Expertise zur Modernisierung des deutschen Krebsfrüherkennungsprogramms und dessen Angleichung an internationales Niveau zu nutzen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. N. Becker

Abt. Klinische Epidemiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
n.becker@dkfz.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H et al. (2005) Kolosal-Studie zur Effektivität der Früherkennungs-Koloskopie im Saarland gestartet. Saarländ Ärztbl: 9–13
- Becker N (2002) Screening aus epidemiologischer Sicht. Der Radiologe 42: 592–600
- Becker N (2003) Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 129: 691–702
- Becker N, Wahrendorf J (1997) Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany (1981–1990), 3rd ed. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Becker N, Hakama M, Nyström L (2006) Evaluation of effectiveness of quality-assured mammography screening in Germany: sample size considerations and design options. Eur J Cancer Prev (in press)
- Berthold F, Hunneman DH, Kaser H et al. (1991) Neuroblastoma screening: arguments from retrospective analysis of three German neuroblastoma trials. Am J Pediatr Hematol Oncol 13: 8–13
- Berthold F, Baillot A, Hero B et al. (1999) Which cases are found and missed by neuroblastoma screening at 1 year? Results from the 1992–1995 study in three federal states of Germany. J Clin Oncol 17: 1200–1207
- Bratti MC, Rodriguez AC, Schiffman M et al. (2004) Description of a seven-year prospective study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia among 10000 women in Guanacaste, Costa Rica. Pan Am J Public Health 15: 75–89
- Brenner H, Arndt V, Stürmer T et al. (2002) Präventionspotenzial endoskopischer Vorsorgeuntersuchungen für kolorektale Karzinome. Evidenz aus internationalen Studien und aktuelle Ergebnisse der ersten epidemiologischen Studie aus Deutschland. Dtsch Arztebl 99: A 2186–2192
- Brenner H, Arndt V, Stegmaier C et al. (2005) Reduction of clinically manifest colorectal cancer by endoscopic screening: empirical evaluation and comparison of screening at various ages. Eur J Cancer Prev 14: 231–237
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM et al. (2006) Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? Gut (Epub ahead of print)

- Carlsen NL (1990) How frequent is spontaneous remission of neuroblastomas? Implications for screening. Br J Cancer 61: 441–446
- Castellsague X, Munoz N (2003) Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr 31: 20–28
- Cogliano V, Baan R, Straif K et al. (2005) Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol 6: 204
- Coleman D, Day N, Douglas G et al. (1993) European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. Eur J Cancer 29A [Suppl 4]: S1–38
- Day NE, Williams DRR, Khaw KT (1989) Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system. Int J Cancer 59: 954–958
- De Bernardi B, Pianca C, Boni L et al. (1992) Disseminated neuroblastoma (stage IV and IV-S) in the first year of life. Outcome related to age and stage. Italian Cooperative Group on Neuroblastoma. Cancer 70: 1625–1633
- De Bernardi B, Conte M, Mancini A et al. (1995) Localized resectable neuroblastoma: results of the second study of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. J Clin Oncol 13: 884–893
- Dijk JAAM van, Schouten LJ (2001) Chapter 4. Use of cancer registry data: prerequisites, limitations and solutions. In: Sankila R, Demaret E, Hakama M et al. for the European Network of Cancer Registries. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission, Europe Against Cancer Programme. Brussels-Luxembourg, 2000. European Communities, pp 43–57
- Estève J, Parker L, Roy P et al. (1995) Is Neuroblastoma screening evaluation needed and feasible? British Journal of Cancer 71: 1125–1131
- Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. (2002) Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5 (Version 2.0). IARC press, Lyon, 2004
- Field JK, Brambilla C, Caporaso N et al. (2002) Consensus statements from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarkers Workshop: A European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations. Int J Oncol 21: 369–373
- Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS et al. (1995) The prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial of the National Cancer Institute. Cancer 75: 1869–1873
- Gohagan JK, Marcus P, Fagerstrom R et al. (2004) Baseline Findings of a Randomized Feasibility Trial of Lung Cancer Screening with Spiral CT Scan vs Chest Radiograph. Chest 126: 114–121
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. (2004) Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. Lancet 364: 1757–1765
- Haug U, Brenner H (2005a) A simulation model for colorectal cancer screening: potential of stool tests with various performance characteristics compared to screening colonoscopy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14: 385–393
- Haug U, Brenner H (2005b) New stool tests for colorectal cancer screening: A systematic review focusing on performance characteristics and practicality. Int J Cancer 117: 169–176
- Henschke CJ, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. (1999) Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 354: 99–104
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L et al. (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 338: 423–428

30. IARC (1995) Human Papillomaviruses. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Vol. 64. Lyon
31. IARC (2002) Breast Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. IARC Press, Lyon
32. IARC (2004) IARC Handbook Cervical Cancer Screening
33. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. (2004) Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 351: 2704–2714
34. Junkermann H, Becker N, Peitgen HO (2001) Konzept und Durchführung der Modellprojekte für Mammographiescreening in Deutschland. *Radio- logie* 41: 328–336
35. Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J (1995) Childhood malignancies in Germany – methods and results of a nationwide registry. *European Journal of Cancer* 31A: 993–999
36. Kahl H, Holling H, Kamtsiuris P (1999) Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen zur Gesundheitsförderung. *Gesundheitswesen* 61: S163–S168
37. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H et al. (1996) Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798–802
38. Kassenärztliche Bundesvereinigung (1999) Beteiligung an den Früherkennungsuntersuchungen in der GKV seit 1972. Grunddaten zur vertragsärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland 1999. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Fachbereich Bedarfsplanung und Bundesarztregister
39. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D et al. (2001) Overexpression of p16^{INK4A} as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 92: 276–284
40. Klug SJ (2004) Zervixkarzinom und Früherkennung. *Ärzteblatt Rheinland-Pfalz* 11: 23
41. Klug SJ, Hetzer M, Blettner M (2005) Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *Eur J Public Health* 15: 70–77
42. Knöpfnadel J, Altenhofen L, Lichtner F et al. (2005) Früherkennung des Darmkrebses und möglicher Vorstufen. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, Wissenschaftliche Reihe – Band 59. Deutscher Ärzte Verlag, Köln
43. Köhler A, Gibis B, Mühlich A (2003) Mammographie-Screening. Flächendeckendes Angebot bereits im Jahr 2005. *Deutsches Ärzteblatt* 100: A 1240–1243
44. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. (2002) A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 347: 1645–1651
45. Krebs in Deutschland (2006) 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken
46. Ladenstein R, Matthay K, Berthold F et al. (1998) What can we expect from neuroblastoma screening? Clinician's point of view. *Medical and Pediatric Oncology* 31: 408–417
47. Lowy DR, Frazer IH (2003) Chapter 16: Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monograph* 31: 111–116
48. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. (1992) The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 52: 743–749
49. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. (2003) Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New Engl J Med* 348: 518–527
50. Parker L, Powell J (1998) Screening for Neuroblastoma in Infants Younger than 1 Year of Age: review of the first 30 years. *Medical and Pediatric Oncology* 31: 455–469
51. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. (eds) (2001) European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third Edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities
52. Petry KU, Menton S, Menton M et al. (2003) Inclusion of HPV-Testing in Routine Cervical Cancer Screening for Women Above 29 Years in Germany: Results for 8466 Patients. *Br J Cancer* 88: 1570–1577
53. Sankila R, Hakama M (1992) Survival trends for neuroblastoma patients in Finland: negative reflections on screening. *Eur J Cancer* 29: 122–123
54. Sawada T, Nishi M, Takeda T et al. (1998) Mass Screening for Neuroblastoma in Japan. *Medical and Pediatric Oncology* 31: 429–434
55. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN et al. (1993) Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 85: 958–964
56. Schilling FH, Oberrauch W, Schanz F et al. (1991) Evaluation of a rapid and reliable method for mass screening for neuroblastoma in infants. *Prog Clin Biol Res* 366: 579–583
57. Schilling FH, Spix C, Berthold F et al. (2002) A population based controlled trial of Neuroblastoma Screening at one year of age in Germany. *New Engl J Med* 346: 1047–1053
58. Schilling FH, Spix C, Berthold F et al. (2003) Children may not benefit from neuroblastoma screening at 1 year of age. Updated results of the population based controlled trial in Germany. *Cancer Lett* 197: 19–28
59. Schmiegel W, Pox C, Adler G et al. (2004) S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom 2004. *Z Gastroenterol* 42: 1129–1277
60. Schneider A, Hoyer H, Lotz B et al. (2000) Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89: 529–534
61. Shah R, Sabanathan S, Richardson J et al. (1996) Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer. *J Cardiovasc Surg* 37: 169–172
62. Simon T, Spitz R, Faldum A et al. (2004) New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol* 26: 791–796
63. Spix C, Aareleid T, Stiller C et al. (2001) Survival of children with neuroblastoma: time trends and regional differences in Europe, 1978–1992. *Eur J Cancer* 37: 722–729
64. Treuner J, Schilling FH (1995) Neuroblastoma Mass Screening: The Arguments For and Against. *European Journal of Cancer* 31A: 565–568
65. Tsubono Y, Hisamichi S (2004) A halt to neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med* 350: 2010–2011
66. Van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Patnick J (2000) Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 36: 2177–2188
67. Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. (2005) Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 6: 271–278
68. Von Knebel Doeberitz M (2001) Aspekte der molekularen Pathogenese des Zervixkarzinoms für neue Marker in der Krebsfrüherkennung und Diagnostik. *Zentralbl. Gynäkol.* 123: 186–191
69. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189: 12–19
70. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ et al. (2002) Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *New Engl J Med* 346: 1041–1046
71. Zur Hausen H (1991) Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 184: 9–13

Hier steht eine Anzeige.