Update Tumor „Screening“ 2019

Prof. em. Martin Fey
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie - Inselspital und Universität Bern - martin.fey@insel.ch

Frühdiagnostik von Krebs, neudeutsch Krebs-„Screening“, entspricht einer mehr oder weniger flächendeckenden Suche nach **asymptomatischen Krebserkrankungen in der Bevölkerung**, die sich mindestens bis zum Beginn der Screening-Untersuchungen noch gesund fühlt. Die Frühdiagnose einer Krebserkrankung in einem Frühstadium müsste nachweislich zur deutlichen **Prognoseverbesserung führen durch Frühtherapie**; sie ist nur bei einem kurativen Behandlungspotential wirklich sinnvoll. „Screening“ Tests sind nur bei wirklich **häufigen Krebstypen** am Platzl; schon alleine aus Kostengründen ist es nicht denkbar, die Bevölkerung regelmässig nach seltenen Neoplasien zu durchforsten; man denke daran, dass Krebs „screening“ **regelmässig** wiederholt werden muss. Die Frage, wie oft dies sinnvoll ist, hängt vom biologischen Verhalten des betreffenden Krebstyps ab, ferner von Charakteristika der Risikogruppen (= potentielle Patienten). Solche **Risikogruppen** sind in fast jedem Fall zu definieren, um die Effizienz von „screening“ Untersuchungen möglichst hoch zu halten. Dazu gehören die Altersgruppe, in der die gefragte Krebserkrankung am häufigsten gefunden wird; die Familien-Anamnese im Hinblick auf erhöhtes Risiko bei hereditärer Krebsdisposition; die Berufs- und Noxenanamnese (als Beispiel Asbestexposition, oder Rauchen). Ferner sollte bei Individuen, denen Krebs-„Screening“ angeboten wird, keine gewichtige **nicht-onkologische Ko-Morbidität** vorliegen, die *per se* die Prognose dieses Individuums limitiert, und allenfalls eine Kontraindikation für eine Tumortherapie wäre (zB Patienten mit schwerer COPD, bei denen ein chirurgischer Eingriff bei einem an sich operablen Lungenkarzinoms wegen schlechter Lungenfunktion gar nicht möglich wäre).

Unter den genannten Umständen kann „screening“ bei den wirklich häufigen Krebstypen diskutiert werden, nämlich bei Lungenkarzinom, gastro-intestinalen Karzinomen, Mamma- und Zervixkarzinom, und Prostatakarzinom. Hämatologische Neoplasien, Sarkome, Hirntumoren und andere seltenere Tumoren fallen allesamt ausser Betracht.

„Screening“ für sporadische Karzinome (ohne hereditäre Prädisposition)

Lungenkarzinom: low-density Thorax-CT „screening“ wurde in mehreren Studien bei Individuen untersucht, bei denen eine erhebliche Raucherbelastung vorliegt. Die Resultate sind (meiner Ansicht nach) kontrovers. Zweifelsohne detektieren die CT-Untersuchungen (in den Studien während 3-5 Jahren jährlich praktiziert) vermehrt asymptomatische Karzinome; es handelt sich mehrheitlich um periphere Lungenrundherde, während zentrale Karzinome der Diagnostik eher entgehen. Lange nicht alle dieser Rundherde sind jedoch Karzinome; die „Ausbeute“ an Karzinomdiagnosen liegt < 10 %. Die Mehrzahl der Rundherde sind Narben oder Granulome. Leider kann die Sicherung einer Krebsdiagnose nur histologisch erfolgen, was einen invasiven thorax-chirurgischen Eingriff erfordert. Als Alternative kann der Verlauf im CT verfolgt werden, Grössenzunahme eines Herds spricht für Karzinom, Konstanz für eine harmlose benigne Läsion – dass „watch & wait“ den Patienten (der Begriff ist im Moment des Nachweises einer Läsion im CT durchaus angebracht) psychisch beunruhigen kann, ist verständlich – darauf ist bei der ärztlichen Beratung einzugehen. Ob durch die Frühtherapie von be-

stätigten Lungenkarzinomen die Mortalität relevant reduziert wird, ist meines Erachtens noch offen. Die Daten zu Kosten und Nutzen sind problematisch, die „number needed to screen“, um einen Todesfall an Lungenkrebs zu verhindern, ist mit mehreren 100 Fällen (unhaltbar?) hoch. Trotzdem wird „Screening“ von einzelnen Fachgesellschaften in Risikopopulationen propagiert; meiner konservativen Ansicht nach sind noch mehr Langzeitdaten und Kosten-Nutzen-Analysen vorzulegen, bevor eine klare Empfehlung abgegeben werden kann.

Kolo-rektale Karzinome: eine „screening“ Koloskopie ab Alter von 50 Jahren kann etwa alle 10 Jahre empfohlen werden; bei initialem Normalbefund ist sie nur einmal zu repetieren. Kolo-rektale Karzinome nehmen eine günstige Sonderstellung ein: die Koloskopie erlaubt im gleichen Arbeitsgang die Entnahme von Biopsien verdächtiger Befunde, und sie erlaubt gleichzeitig die Resektion von Karzinomvorstufen (Adenomen) als echt präventive Massnahme. Persönlich bin ich der Ansicht, dass der Umweg über Stuhldiagnostik mit Suche nach okkultem Blut nicht unbedingt sinnvoll ist, dies wegen der doch erheblichen Rate an falsch-negativen Befunden. Positiver Nachweis von okkultem Blut im Stuhl zieht in jedem Fall eine Koloskopie nach sich, ein Argument für die Koloskopie an und für sich.

Zervixkarzinom: die Vorsorgeuntersuchungen mit regelmässigen Abstrichen der Zervix und zytologischer Untersuchung bei Frauen in den entsprechenden Altersgruppen sind seit langem etabliert; die HPV-Impfung ist eine Präventionsmassnahme, die im Vortrag nicht diskutiert wird.

Brustkrebs: wie bei keiner anderen Tumorerkrankung erregt die Frage, wie sinnvoll regelmässige Mammographien bei den Frauen (50-70j.) in unserer Bevölkerung seien, die Gemüter und die Gesundheitspolitik. Grund für die Kontroverse ist meines Erachtens der zwar in vielen Studien nachgewiesene, quantitativ aber sehr bescheidene Nutzen, und die diagnostische Unschärfe der Mammographie bei der Abgrenzung von Karzinomen, benignen Läsionen und Karzinomvorstufen. Man bedenke, dass die Mortalitätsreduktion in vielen Studien „hohe“ % Zahlen zitiert, die aber einer relativen Risikoreduktion entsprechen; die absolute Reduktion der Mortalität an Brustkrebs dank regelmässiger Mammographie ist dagegen sehr viel bescheidener. Meines Erachtens ergeben absolute Differenzen und die „number needed to screen“ (NNS) eine subjektiv bessere Einschätzung (und eben keine Tendenz zur Überschätzung) des Effekts von Mammographien auf die Mortalität an Brustkrebs. Die NNS liegt je nach Studie und Altersklasse der Frauen bei 300-800 Frauen. Eine Zusammenfassung der Literatur weist darauf hin, dass Frauen zwischen 40 und 65 j. eine Überlebenschance von 99,12% haben ohne „screening“ und eine Chance von 99.29% mit „screening“ Mammographie (also eine geringe absolute Risikoreduktion von Δ 0.8% - BMC Med Inform Decis Making 2009; 9: 18). Gemeinhin wird Mammographie-Screening von den Fachgesellschaften empfohlen.

Prostatakarzinom: mit Einführung des spezifischen Serummarkers Prostata-Spezifisches Antigen (PSA) kam die Frage hoch, ob technisch einfaches „Screening“ mit diesem Labortest sinnvoll sei. Einer Welle von zeitweisem Enthusiasmus ist eine Ernüchterung gefolgt; und die Durchsicht der Empfehlungen diverser Fachgesellschaften über den Zeitraum der letzten 10-20 Jahre zeigt eine klare Tendenz zur Zurückhaltung; viele Experten verschanzen sich hinter der sibyllinischen Floskel, man müsse die Problematik mit den Männern besprechen, damit sie selber einen gut informierten Entscheid fällen könnten. Grund des Problems ist nicht so sehr eine mangelnde Trennschärfe zwischen der Diagnose eines Karzinoms oder einer nicht-onkologischen Erkrankung der Prostata (mit PSA-

Erhöhung), sondern die heterogene Biologie dieser Karzinome. Viele Frühkarzinome sind niedrig maligne, und ein namhafter Teil davon wirkt sich auf die Lebenschancen des Patienten nicht aus (man stirbt nicht wegen des Karzinoms, sondern mit dem Karzinom ... an etwas anderem). Die Frühdiagnose von hoch aggressiven Karzinomen mit hohem Gleason-Score und ungünstiger Biologie führt lange nicht in allen Fällen zu einer erhöhten kurativen Chance durch die Prostatektomie. Und schliesslich ist die Prostatektomie *per se* ein Eingriff, der die Lebensqualität der Patienten mitunter erheblich beeinträchtigt (Impotenz und/oder Inkontinenz). Für eine generelle positive „Screening"-Empfehlung für alle Männer von 50-70 Jahren scheinen mir die Daten nicht gut genug. Allenfalls mag eine positive Familienanamnese ein Zusatzgrund zu Gunsten von „screening" sein.

„Screening" für Karzinome in Familien mit hereditärer Prädisposition

Die erbliche Häufung von Krebskrankheiten ist eine erhebliche Belastung für die betroffenen Familien. Da bei Geschwistern oder Nachkommen von Patienten mit nachgewiesenen hereditären Karzinomen das Krebsrisiko (mit steigendem Alter) beträchtlich sein kann, ergibt sich ein hoher Druck zu Gunsten von regelmässigem „Screening". Die Empfehlungen richten sich nach dem hereditären Syndrom. Familien mit Hereditärem Nicht-Polypose-Kolonkarzinom (HNPCC) zeigen nicht nur eine deutlich erhöhte Inzidenz an Kolonkarzinomen, sondern auch vermehrt Endometrium-, und/oder Mammakarzinome. BRCA-POS Familien zeigen nicht nur Mammakarzinome, sondern auch Ovarkarzinome; etc. Als Faustregel sollten „screening" Untersuchungen bei gesunden Familienmitgliedern begonnen werden, wenn sie ein Alter erreicht haben, das 10 Jahre tiefer liegt als das Erkrankungsalter des jüngsten Krebspatienten in der Familie. Dies impliziert beispielsweise beim Mammakarzinom, dass bei jüngeren (prämenopausalen) Frauen die klassische Mammographie wenig aussagekräftig ist und durch MR-Untersuchungen (aufwändig und teurer) ersetzt werden sollte. Leider existieren bis heute keine wirklich belegten guten „Screening" Techniken für Ovarial-Karzinome, die in BRCA-POS Familien gehäuft sind.

In letzter Zeit mehren sich Berichte, wonach genetische Untersuchungen, vor allem die Sequenzierung des gesamten Genoms eines Individuums (sog. „next generation sequencing") ein differenziertes Bild über die persönliche Risikosituation für Krebs und andere Krankheiten bieten könnten. Ich vertrete zu diesem Thema die konservative Ansicht, dass man nur suchen sollte, was auch nachgewiesen klinische Konsequenzen nach sich zieht. Viele mit hereditärem Krebsrisiko assoziierte Marker, vor allem sog. Polymorphismen (an sich harmlose Variationen der Basensequenz in der DNA), weisen oft auf eine unsicher belegte, quantitativ geringfügige Risikomehrung für die eine oder andere Krankheit hin; es gilt, dass wer lange genug sucht, zweifelsohne in einer Datenmasse positive Korrelationen zwischen dem einen oder anderen Marker und einem Krankheitsrisiko finden wird. Dies zu publizieren, ist das eine, es in der Routine unkritisch zu empfehlen, ist jedoch an ganz anderes Paar Schuhe. Vor Pandoras Büchse sei gewarnt.

Zusammengefasst: die meines Erachtens beste Evidenz für regelmässige Untersuchungen zwecks Krebsfrühdiagnostik besteht bei kolo-rektalen Karzinomen und beim Zervixkarzinom. PSA-Tests und Lungen-CT, oder gar Genom-Sequenzierung können nicht oder bloss mit erheblichen Einschränkungen empfohlen werden. Familien mit hereditärem Krebsrisiko benötigen eine kompetente und familienspezifische Beratung in einer spezialisierten Sprechstunde.