Tumorepidemiologie – eine Standortbestimmung

C. Vutuc

Abteilung für Epidemiologie, Institut für Krebsforschung, Universität Wien

Einleitung

Die Epidemiologie befasst sich mit der Untersuchung der Verteilung von Krankheiten, physiologischen Variablen und sozialen Krankheitsfolgen in bestimmten Populationen sowie mit den Faktoren, die diese Verteilung beeinflussen. Diese Definition gilt auch für die Tumorepidemiologie, die sich in Europa in den 1950er und 1960er Jahren des 20. Jahrhunderts als eigener Bereich der Epidemiologie entwickelt hat.

Die Etablierung der Epidemiologie als eine eigenständige Disziplin der Medizin erfolgte mit der Zielrichtung, Gesundheitsprobleme in der Bevölkerung zu lösen. Die wichtigsten Maßnahmen zur Krankheitsprävention bauen auf den Erkenntnissen der epidemiologischen Untersuchungen auf. Im letzten Jahrzehnt ist es im zunehmendem Ausmaß zu einer Verknüpfung der epidemiologischen mit der genetischen und molekularbiologischen Forschung gekommen und damit zu einer Erweiterung der Epidemiologie in den Bereich der Grundlagenforschung; eine Entwicklung, die nicht ganz unkritisch zu sehen ist, denn wenn Epidemiologen Gesundheit und Krankheit nur auf zellulärer Ebene untersuchen, wird es für sie schwierig sein, die Entwicklung von Gesundheit und Krankheit im Zusammenhang mit sozialen Faktoren zu verstehen. Die Herausforderung für den Epidemiologen lag und liegt auch in Zukunft darin, die Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und Krankheiten in einer Bevölkerung («natürliche Experimente») zu erfassen und auf Grund dieser Erkenntnisse präventive Maßnahmen abzuleiten.

Die Epidemiologie hat einen wesentlichen Beitrag zur Aufdeckung der Ätiologie von Krebserkrankungen geleistet. Unser Wissen über die Zusammenhänge von Lebensstilfaktoren, Berufsexpositionen und Umwelteinflüssen mit dem Entstehen von Krebserkrankungen sowie die daraus abgeleiteten präventiven Maßnahmen wurden in epidemiologischen Untersuchungen erarbeitet.

Es gibt vergleichsweise wenige exogene Noxen, für die eine gesicherte Beziehung zu den Krebserkrankungen des Men-

schen nachgewiesen werden konnte. Unter diesen sind vor allem der Zigarettenrauch, einige berufliche Noxen (z.B. Asbest), ionisierende Strahlen und das Hepatitis-B-Virus hervorzuheben. Eine besondere Stellung nimmt hierbei der Tabakkonsum ein, da die epidemiologischen Untersuchungen über das Bronchuskarzinom wesentlich zur Entwicklung der analytischen Epidemiologie beigetragen haben und damit den Grundstein für die epidemiologische Forschung im Bereich der chronischen Krankheiten gelegt haben.

Die bedeutenden Erfolge der Epidemiologie im Bereich der Krebserkrankungen liegen schon geraume Zeit zurück. Es stellt sich daher die Frage, welcher Stellenwert der Epidemiologie im Kampf gegen den Krebs heute zukommt.

Deskriptive Epidemiologie

Die deskriptive Epidemiologie beschreibt die Krankheitsverteilung in der Bevölkerung; sie analysiert Krankheitsfälle bzw. Todesfälle nach soziodemographischen Merkmalen sowie ihre quantitativen Veränderungen im Zeitverlauf. Bei der Krebsmorbidity wird zwischen Inzidenz und Prävalenz unterschieden. Erfasst wird sie in regionalen bzw. nationalen Krebsregistern. Als Inzidenz werden alle in einem bestimmten Zeitraum neu diagnostizierten Fälle bezeichnet, als Prävalenz alle Krankheitsfälle, die zu einem bestimmten Zeitpunkt beobachtet werden ($\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} \times \text{Krankheitsdauer}$).

Deskriptive Analysen der Morbidität und Mortalität von Krebserkrankungen bilden nach wie vor die – unverzichtbare – Basis für alle weiteren Aktivitäten im Kampf gegen den Krebs. Sie bilden die Grundlage für die

- Planung im Gesundheitswesen (Ressourcen),
- Evaluierung von Interventionsmaßnahmen,
- Hypothesenbildung.

In Tabelle 1 sind Inzidenz und Mortalität der Krebserkrankungen in den 15 Ländern der Europäischen Union dargestellt [1, 2]. Zwischen 1990 und 1996 hat die absolute Zahl der

Tab. 1. Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Ländern der Europäischen Union (n = 15), 1990 und 1996 sowie Veränderung in Prozent

	Inzidenz				Mortalität			
	Absolut		Altersstandardisiert		Absolut		Altersstandardisiert	
	n	Änderung, %	/100 000*	Änderung, %	n	Änderung, %	/100 000*	Änderung, %
<i>Männer</i>								
1990	706 870		389,3		497 464		270,3	
1996	827 330	+17	416,4	+7	516 134	+4	256,4	-5
<i>Frauen</i>								
1990	644 213		273,9		398 248		150,9	
1996	723 476	+12	292,1	+7	409 012	+3	145,1	-4

*Altersstandardisiert (EU-Bevölkerung).

Tab. 2. Inzidenz und Mortalität von Lungenkrebs in den Ländern der Europäischen Union (n = 15), 1990 und 1996 sowie Veränderung in Prozent

	Inzidenz				Mortalität			
	Absolut		Altersstandardisiert		Absolut		Altersstandardisiert	
	n	Änderung, %	/100 000*	Änderung, %	n	Änderung, %	/100 000*	Änderung, %
<i>Männer</i>								
1990	146 305		81,2		138 661		76,3	
1996	149 814	+2	75,5	-7	140 418	+1	70,1	-8
<i>Frauen</i>								
1990	36 039		14,9		34 381		136	
1996	41 537	+15	16,1	+8	40 152	+17	148	+9

*Altersstandardisiert (EU-Bevölkerung).

Krebsfälle bei den Männern um 17% und bei den Frauen um 12% zugenommen. Ein beachtlicher Anstieg für chronische Krankheiten innerhalb eines kurzen Zeitraums, der jedoch nicht als Zunahme der Krebsinzidenz interpretiert werden kann. Die altersstandardisierten Inzidenzraten haben nur um jeweils 7% zugenommen, d.h., die starke Zunahme bei den Absolutzahlen ist in erster Linie auf demographische Faktoren (Verschiebung der Alterstruktur) zurückzuführen. Außerdem ist davon auszugehen, dass auch durch verbesserte Diagnostik und Früherkennungsmaßnahmen (z.B. beim Mamma- und Prostatakarzinom) Krebserkrankungen früher erkannt wurden und somit die Fallzahl erhöht haben. Die Inzidenz insgesamt sollte daher weitgehend stabil geblieben sein. Ein anderes Bild zeigt die Entwicklung bei den Krebstodesfällen. Die Zahl der Krebstodesfälle hat bei den Männern um 4% und bei den Frauen um 3% zugenommen, wobei jedoch die altersstandardisierte Sterberate bei den Männer um 5% und bei den Frauen um 4% abgenommen haben; das Risiko an einer Krebserkrankung zu sterben (Letalität), ist demnach in diesem kurzen Zeitraum gesunken. In Tabelle 2 sind Inzidenz und Mortalität des Bronchuskarzinoms in den 15 Ländern der Europäischen Union dargestellt

[1, 2]. Bei den Männern hat auf Grund der zunehmenden Überalterung der männlichen Bevölkerung die Zahl der Neuerkrankungen und der Todesfälle zwischen 1990 und 1996 noch geringfügig (+ 2 und +1%) zugenommen, die altersstandardisierten Raten haben jedoch deutlich abgenommen (Inzidenz -7%, Mortalität -8%). Bei den Frauen hat die Zahl der Neuerkrankungen um 15% und die Zahl der Todesfälle um 17% zugenommen. Etwa die Hälfte dieser Fälle gehen auf eine echte Zunahme zurück, da die altersstandardisierte Inzidenzrate um 8% und die altersstandardisierte Sterberate um 9% zugenommen haben. Im Gegensatz zu den Männern nimmt das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken und zu sterben, bei den Frauen deutlich zu. Die Prognose hat sich bei diesem Tumor nicht verbessert. Folgende wesentliche Erkenntnisse können aus diesen wenigen Zahlen abgeleitet werden:

- Das Risiko, an Krebs zu erkranken, ist in etwa gleich geblieben.
- Die absolute Zunahme der Krebsfälle ist eine Folge der Überalterung der Bevölkerung.
- Die Prognose hat sich verbessert (Verbesserungen im kurativen Bereich).

- Präventive Maßnahmen (Tabakabstinenz) haben bei den Männern beim Lungenkrebs zu einer Abnahme der Erkrankungshäufigkeit geführt, wobei jedoch wegen der Überalterung die Fallzahl noch zugenommen hat. Bei den Frauen zeigen präventive Maßnahmen noch keine Wirkung.
- Die Prognose von Lungenkrebspatienten hat sich nicht verändert.

Deskriptive Analysen werden zukünftig verstärkt die demographische Entwicklung berücksichtigen müssen. Die geburtenstarken Jahrgänge der 1950er und 1960er Jahre (in Österreich bis einschließlich 1964) werden in den kommenden Jahren – auch bei abnehmender Inzidenz (Abnahme der Risiken) – zu einer Zunahme der Fallzahlen führen. Es muss bereits heute sicher gestellt werden, dass in den kommenden Jahren die entsprechenden Ressourcen für Diagnose, Therapie und begleitende Betreuung der Patienten vorhanden sein werden, wobei erwartet wird, dass der heutige Standard in den kommenden Jahren noch verbessert werden wird. Die Epidemiologie kann für die Planung im Gesundheitswesen entsprechende Szenarien berechnen. Es mag zwar noch weit in der Ferne liegen, aber es sollte uns heute schon bewusst sein, dass ab etwa Mitte 2030 die Fallzahlen aus demographischen Gründen stark abnehmen werden.

Im zunehmendem Ausmaß werden Untersuchungsmethoden zur Früherkennung von Krebserkrankungen eingesetzt, die noch nicht im Rahmen randomisierter Studien evaluiert wurden bzw. deren Evaluierung noch nicht abgeschlossen ist. Als Beispiel sei hier die PSA-Bestimmung bei symptomfreien Männern zur Früherkennung des Prostatakarzinoms angeführt. In einigen Ländern hat dieses opportunistische Screening bereits endemische Ausmaße erreicht, wie z.B. in Österreich [3]. Da keine entsprechend koordinierten und dokumentierten bevölkerungsbezogenen Programme aufgebaut wurden, kann nur durch sorgfältige Analysen bevölkerungsbezogener Daten (Inzidenz, Verteilung der Tumorstadien, Mortalität) geprüft werden, ob das Screening die Mortalität, unabhängig von der Inzidenz, senkt [4, 5]. Mit diesen Analysen kann auch das Ausmaß der Überdiagnose abgeschätzt werden, die mit der Frage, ob PSA-Screening empfohlen werden soll, eng verbunden ist.

Neue Behandlungsverfahren werden ebenso wie neue Screening-Verfahren in randomisierten Studien auf ihre Wirksamkeit überprüft. Die Prüfung erfolgt unter optimalen experimentellen Bedingungen in entsprechend ausgerüsteten Zentren. Es kann nicht unbedingt davon ausgegangen werden, dass bei der Umsetzung unter realen Bedingungen identische Erfolge erzielt werden. Die Umsetzung unter realen Bedingungen kann durch die Berechnung von Überlebensraten und ihrer Entwicklung im Zeitverlauf [6, 7] dargestellt werden. Neben internationalen Vergleichen sollten auch nationale Vergleiche auf regionaler Basis durchgeführt werden, um Schwachstellen im System aufzudecken.

Analytische Epidemiologie

Wir können davon ausgehen, dass die wichtigsten Krebsursachen (Lebensstilfaktoren, berufliche Expositionen und Umwelteinflüsse) bekannt sind. Es ist nicht anzunehmen, dass ein noch unbekanntes Agens wesentlich zum Krebsrisiko der Bevölkerung beiträgt bzw. wenn doch, dann reicht unser derzeitiger Wissensstand nicht aus, eine entsprechende Hypothese zu formulieren und zu überprüfen.

Die Methoden der analytischen Epidemiologie (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien) waren sehr erfolgreich, Risikofaktoren mit starker Ausprägung (z.B. Zigarettenrauchen mit Zunahmen des Lungenkrebsrisikos um mehr als 1000%) nachzuweisen. In diesen Fällen zeigen alle Studien übereinstimmende Ergebnisse. Bei geringen Risikoausprägungen, etwa in der Größenordnung von 30%, wird die Ableitung eines kausalen Zusammenhangs aus epidemiologischen Studien problematisch, da die Ergebnisse nicht mehr übereinstimmen bzw. einander widersprechen. In diesem Grenzbereich nimmt die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse stark zu, und eine kausale Interpretation sollte vermieden werden, wenn sie nicht durch biomedizinische Erkenntnisse untermauert werden kann.

Analytische Studien sind in der Krebs Epidemiologie nach wie vor die Methode der Wahl, um Risikofaktoren nachzuweisen. Die Etablierung von Qualitätskriterien für epidemiologische Studien, die Entwicklung neuer Instrumentarien und die multizentrische Durchführung werden die Trennschärfe der Studien verbessern. Unter diesen Voraussetzungen können auch seltene Karzinome und limitierte Expositionen analysiert werden. Der Aufbau nationaler Studien mit einer fortlaufenden Erfassung von Gesundheit, Krankheit und ihrer Determinanten in der Bevölkerung wäre wünschenswert.

Neue Fragestellungen, die von volksgesundheitlicher Relevanz sein können, werden sich auch in der Tumorepidemiologie alleine aus der Entwicklung der Gesellschaft ergeben. Wenn die Bevölkerung wünscht, frühzeitig über Gesundheitsrisiken informiert zu werden, wird sie akzeptieren müssen, dass der Epidemiologe von persönlichen Daten Gebrauch macht (Kooperation der Bürger bei Studien, Zugang zu Datenbanken).

Molekulare Epidemiologie

In den letzten Jahren ist es verstärkt zu einer Verknüpfung zwischen Epidemiologie und Genetik und Molekularbiologie gekommen. Ziel dieser Kooperation ist der Nachweis von Risikofaktoren auf zellulärer Ebene und der sich daraus ableitenden möglichen Interventionen. Die Grundüberlegung entspricht mehr der klinischen Medizin (Diagnose und Behandlung des Merkmal-positiven Individuums) und nicht den auf eine Population ausgerichteten Überlegungen der Epidemiologie. Vergleichbare Ansätze hat es bereits in den 1970er Jah-

ren mit der Etablierung der biochemischen Epidemiologie gegeben, deren Erkenntnisse jedoch zu keiner bevölkerungsbezogenen Umsetzung geführt haben. Wann und ob dieses Ziel jemals erreicht werden kann, ist ungewiss; ebenso, ob die daraus resultierenden ethischen Fragen gelöst werden können. Wenn ja, werden für die Umsetzung vielleicht andere Generationen, die in anderen Gesellschaftssystemen leben, notwendig sein.

Schlussbemerkung

Die Krebsepidemiologie hat den grundlegenden Beitrag zur Aufdeckung der exogenen Krebsursachen geleistet und damit die Basis für die Prävention erarbeitet. Als Instrument der Krebsprävention hat sie jedoch weitgehend versagt, sieht man von der Prävention berufsbedingter Krebsrisiken ab. Der bislang größte Erfolg bei den Krebserkrankungen, die Abnahme der Magenkrebsinzidenz, geht auf nicht völlig bekannte präventive Mechanismen zurück, die nicht willentlich durch den Menschen, sondern durch den Zivilisationsprozess in Gang gesetzt wurden. Bei den volksgesundheitlich bedeutendsten nichtinfektiösen Erkrankungen, den Tabak-assoziierten Karzinomen (Krankheiten), ist die Epidemiologie und damit die Prävention seit einem halben Jahrhundert (zumindest für das Bronchuskarzinom als Leitkarzinom) bekannt. Auf nationaler Ebene konnten in einigen Ländern präventive Erfolge erzielt werden, international betrachtet, ist es aber nicht gelungen, die pandemische Ausbreitung des Tabakkonsums zu verhindern, und weltweit steigt die Inzidenz der Tabak-assoziierten Karzinome (Krankheiten) kontinuierlich an. In Zukunft wird es daher notwendig sein, dass die Epidemiologen, neben ihrer Forschungstätigkeit, auch bei der gesundheitspolitischen Umsetzung ihrer Erkenntnisse verstärkt aktiv werden.

Literatur

- 1 Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM: Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075–1107.
- 2 IARC Lyon 2001. <http://WWW-DEP.IARC.FR/eucan/eucan.htm>.
- 3 Vutuc C, Waldhoer T, Madersbacher S, Micksche M, Haidinger G.: Prostate cancer in Austria: Impact of prostate-specific antigen test on incidence and mortality. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:425–428.
- 4 Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T: Prevalence of self-reported screening mammography and impact on breast cancer mortality in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:485–490.
- 5 Vutuc C, Haidinger G, Waldhör T, Ahmad F, Breitenegger G: Prevalence of self-reported cervical cancer screening and impact on cervical cancer mortality in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111:354–359.
- 6 Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J: Survival of Cancer Patients in Europe: The Eurocare Study. Lyon, IARC Publication No 132, 1995.
- 7 Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R: Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. Berlin, Robert Koch-Institut, 1999.