

Verhütung der Altersinvalidität: Krebsprobleme

H. J. Senn

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel

Artikel eingegangen am 2. Oktober 1970

Zusammenfassung

Die Krebsmortalität in der Schweiz wurde unter Berücksichtigung der sich wandelnden Altersstruktur der Bevölkerung beleuchtet. Heute bekannte bzw. verdächtige Karzinogene, insbesondere berufliche Expositionen und die Gefahr der zunehmenden Chemikalisierung unserer Umwelt, sowie heute mögliche individuelle und kollektive Präventivmaßnahmen wurden kurz dargestellt. Der Fortschritt in der Früherfassung und -therapie einzelner weniger Karzinome (Zervix, Rektum) wird bezüglich der Gesamtmortalität an Krebs überschattet durch die rasche Zunahme des prognostisch schlechten Bronchuskarzinoms und stagnierende Heilungsziffern anderer häufiger Malignome (Magen, Mamma usw.). Neueste Erfolge der kurativen Chemotherapie bei ausgewählten Tumoren berechtigen auch in bezug auf die immer noch hohe Mortalität der meisten Organkrebse zur Hoffnung.

Einleitung

Um Auswirkungen verhüten zu können, müssen deren ursächliche Faktoren soweit bekannt sein, daß sich zumindest statistisch gesicherte Abhängigkeiten ergeben. Dies ist jedoch für die meisten Tumorleiden des Menschen immer noch eine Zukunftshoffnung. Die experimentelle Krebsforschung hat zwar in den letzten Jahrzehnten dauernd neue Erkenntnisse erbracht, und die Liste der sicheren oder verdächtigen karzinogenen Noxen ist ins Bedrohliche angestiegen [11], aber die Kausalität der Zusammenhänge und insbesondere das molekularbiologische Verständnis der Krebsentstehung beim Menschen ist noch immer mangelhaft. Seit 1910 ist der Prozentsatz der Tumortodesfälle in der Gesamtmortalität in der Schweiz von damals 8 % auf heute über 20 % angestiegen [8, 9]. In derselben Zeitspanne ist jedoch die durchschnittliche Lebenserwartung unserer Bevölkerung von 50 Jahren auf heute 70 Jahre angestiegen. Das «Krebsproblem» ist damit eng mit dem «Altersproblem» unserer Gesellschaft verbunden. In der Bundesrepublik Deutschland hat beispielsweise allein in den 10 Jahren von 1949 bis 1959 die Krebs-

mortalität der über 60jährigen Männer um rund 23 % zugenommen [1].

Nach kurzem Eingehen auf die Zusammenhänge zwischen Krebszunahme und Überalterung sollen anschließend die derzeitigen Möglichkeiten der Verhütung krebsbedingter Invalidität in der Reihenfolge ihrer wahrscheinlichen Wirksamkeit aufgezeigt werden: Krebsprophylaxe, Krebsfrühdiagnose und Krebsbehandlung. Der Rahmen dieses kurzen Referats erlaubt dabei lediglich fragmentarische Stellungnahmen.

Krebsmortalität und Überalterung

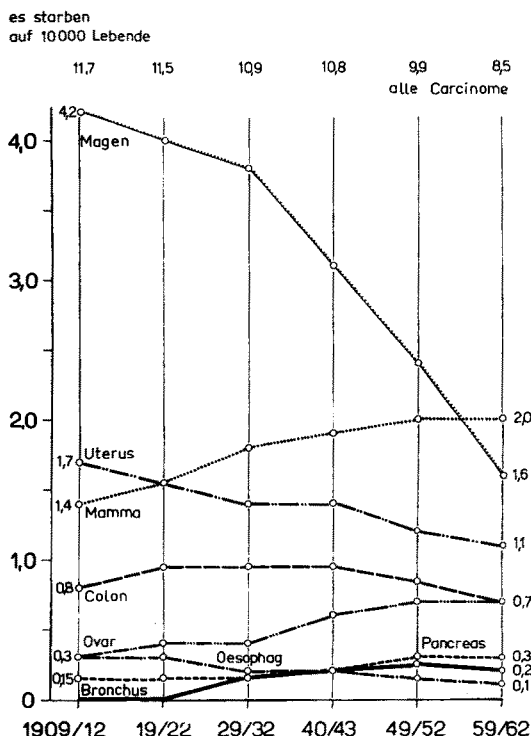
Beim Betrachten der nicht-altersstandardisierten Mortalitätsraten der letzten Jahrzehnte entsteht fälschlicherweise der Eindruck, daß Krebskrankheiten und insbesondere deren Mortalität stark zugenommen hätten. Die *altersstandardisiert* (auf der Basis von 1910, bezogen auf jeweils 10 000 Lebende) bewertete Krebsmortalität ist jedoch in den letzten 50 bis 60 Jahren in der Schweiz bei den Frauen deutlich von 11,7 auf 8,5 und bei den Männern leicht von 12,1 auf 10,1 zurückgegangen [8, 9]. Hinter dieser Pauschalaussage verbergen sich epidemiologisch außerordentlich interessante Verschiebungen bezüglich der *Häufigkeit verschiedener Organlokalisationen* (Abb. 1). Die Gesamtannahme der Malignomsterblichkeit ist in erster Linie auf den seit 1910 anhaltenden Rückgang der Magen- und Ösophaguskarzinome bei beiden Geschlechtern zurückzuführen. Die Gründe für diesen fallenden Trend dieser Tumoren des oberen Verdauungstrakts sind möglicherweise ernährungsbedingt und im Hinblick auf die immer noch niederen chirurgischen Heilungsziffern beider Karzinome kaum wesentlich durch die Therapie beeinflusst. Ein weiterer Tumor mit deutlich sinkender Mortalität ist das Uterus-(Zervix) Karzinom der Frau, wobei hier wohl in erster Linie präventive und therapeutische Maßnah-

men dafür verantwortlich sind. Demgegenüber hat in den letzten 50 Jahren die Mortalität infolge Bronchuskarzinoms beim Mann um das 24fache (altersstandardisiert) und bei der Frau um das 3fache zugenommen. In der gleichen Zeitspanne hat auch die altersstandardisierte Mortalität des Prostatakarzinoms, eines typischen Alterstumors, um das 5fache zugenommen. Ebenfalls steigenden Trend zeigt seit 1930 die Mortalität an Pankreas- und Ovarialtumoren sowie im Laufe der letzten 10 bis 15 Jahre auch an anderen selteneren Maligomformen, wie Leukämien, ZNS-

Tumoren, Sarkome, maligne Lymphome und Melanome bei beiden Geschlechtern [1, 8, 9]. Die standardisierte Sterblichkeit infolge Kolon- und Rektumkarzinoms sowie infolge Mammakarzinoms der Frau sind seit der Jahrhundertwende im wesentlichen gleichgeblieben.

Verfolgt man die Krebsmortalität *in Abhängigkeit vom Alter*, so zeigt sich, daß sowohl

Verlauf der Carcinomsterblichkeit in der Schweiz bei Frauen 1909/12 - 1959/62



Verlauf der Carcinomsterblichkeit in der Schweiz bei Männern 1909/12 - 1959/62

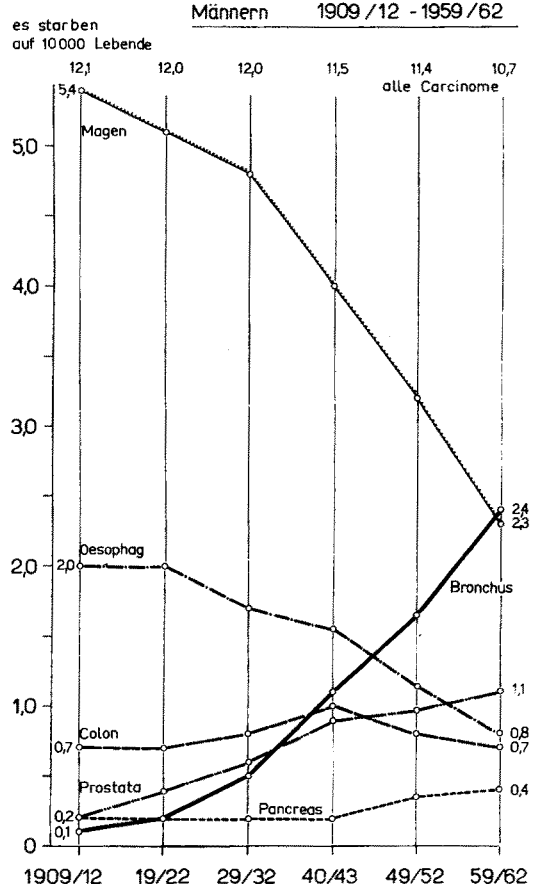


Abb. 1 Verlauf der Krebsmortalität in der Schweiz 1909/12-1959/62 (altersstandardisiert). (Aus Gsell O.: Z. Krebsforsch. 72, 197 [1969].)

die Gesamtmortalität wie auch die Sterblichkeit infolge der häufigsten Karzinome – von wenigen Ausnahmen abgesehen – mit steigendem Alter zunehmen (Abb. 2). Anders verläuft die altersabhängige Mortalitätskurve des Bronchuskarzinoms, welche ihren Gipfel 1965 in der Altersstufe zwischen 60 und 70 Jahren aufwies. Noch frühere Altersgipfel zeigen die typischen Karzinome des jugendlichen und mittleren Erwachsenenalters, wie zum Beispiel die Hodentumoren und Ovarialkarzinome. Beim Vergleich der «bereinigten Krebssterbeziffern» in parallel-perspektivischer Darstellung wird offenbar, daß die Gesamtkrebsmortalität beim Mann in der Bundesrepublik Deutschland sowohl mit steigenden Altersgruppen zunimmt und auch in den

Jahren 1949 bis 1959 innerhalb derselben Altersgruppen häufiger geworden ist. Bei den Frauen ist der Anstieg mit steigender Altersgruppe langsamer, und innerhalb der gleichen Altersklasse ist in derselben Zeitspanne kein Anstieg ersichtlich (Abb. 3). Nach eingehenden Studien von *Schinz* und *Reich* sowie *Doll* und Mitarbeitern aus England hat das Altern an sich keinen nachgewiesenen Einfluß auf die Karzinomentwicklung [6, 15]. Das Altern ist entgegen immer noch weitverbreiteten Meinungen kein «biologisches Karzinogen». Diese Aussage läßt möglicherweise gewisse altersbedingte Veränderungen der zellulären und immunologischen Abwehrvorgänge unberücksichtigt [16]. Die progressive Zunahme von Krebslei-

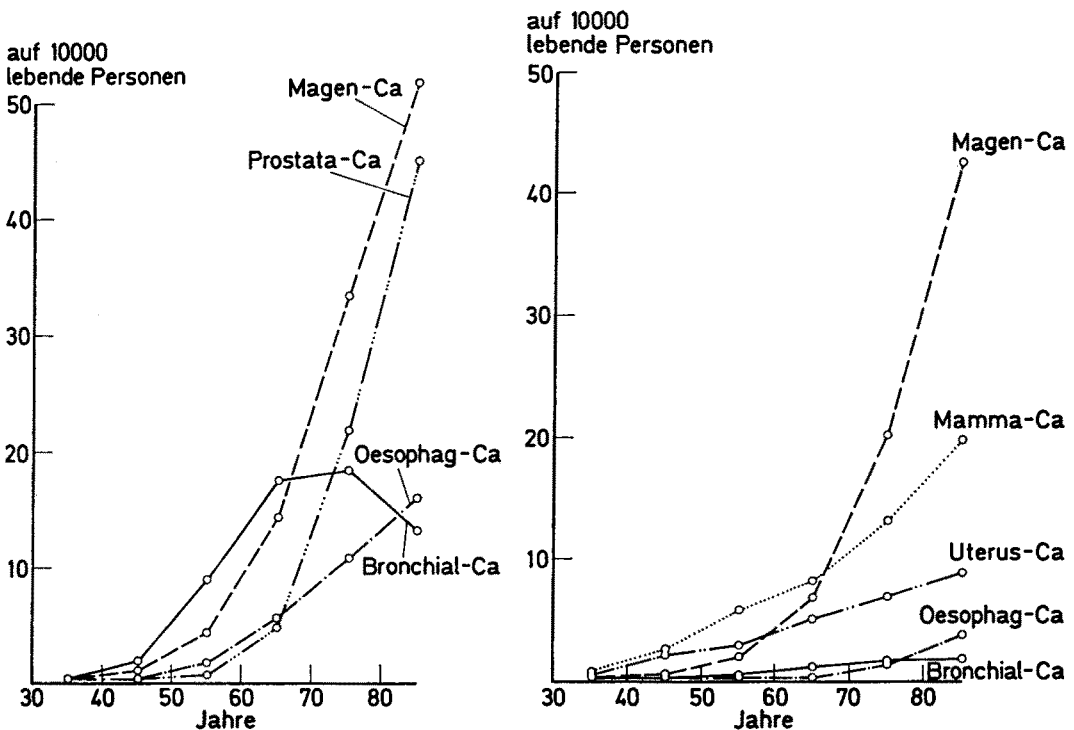


Abb. 2 Altersabhängige Mortalitätsraten in der Schweiz (1959–1962). (Aus *Gsell* O.: Z. Krebsforsch. 72, 197 [1969].)

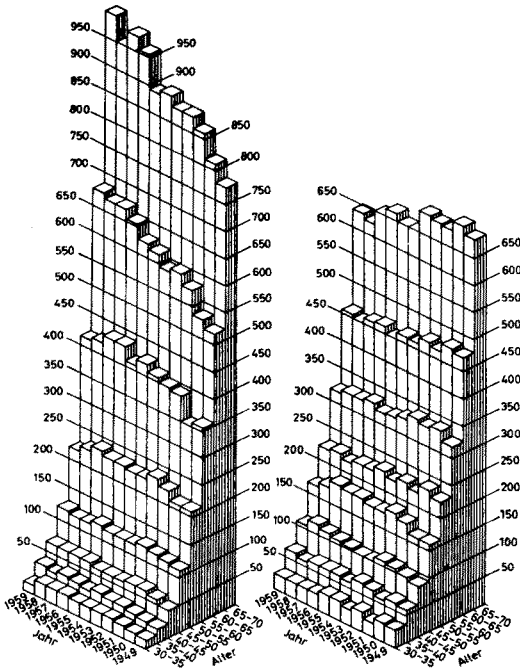


Abb. 3 Altersabhängige Krebsmortalität in der Bundesrepublik Deutschland von 1949 bis 1958, bezogen auf je 100 000 Gleichaltrige desselben Geschlechts und Jahres (nach Bauer K. H. und Ott G., 1965).

den mit steigendem Alter muß heute nach Doll in erster Linie als die Folge einer kontinuierlichen und prolongierten Exposition gegenüber einer Vielzahl bekannter oder potentieller karzinogener Noxen angesehen werden. Die Wirkung dieser Karzinogene scheint dabei, wie zum Beispiel beim Zigarettenrauchen, sowohl abhängig zu sein von der Dosis und wohl in noch größerem Maße von der Art und Dauer der Exposition [6, 7].

Krebsprophylaxe

Trotz letztlich unbekanntem Ursachen der malignen Degeneration beim Menschen haben sich im Laufe des vergangenen Jahrhun-

derts vorerst empirische, später oft experimentell im Tierversuch gesicherte Kausalzusammenhänge zwischen spezifischen Noxen und bestimmten Krebsarten bzw. -lokalisationen angehäuft. Besonders aufschlußreich ist dabei das Gebiet der *Berufskrebse*, deren Geschichte zurückgeht auf Percival Potts Beschreibung des Schornsteinfegerkrebses 1775. Seither ist eine lange Reihe bestimmter Karzinogene beschrieben worden, welche bei beruflich exponierten Personen nach unterschiedlicher Latenzzeit zur Krebshäufung in einem oder mehreren Erfolgsorganen führen [1, 7, 11, 14]. Die bedeutungsvollsten unter diesen Karzinogenen sind organische Chemikalien (aromatische und polyzyklische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine, Stickstofflostderivate) bei Arbeitern der chemischen Industrie, vor allem der Farbherstellungsbetriebe; anorganische Chemikalien, wie Arsen, Asbest, Chromate und Nickel, sowie ionisierende Strahlen in Form von radioaktiven Chemikalien, Röntgenstrahlen und Ultraviolettstrahlen.

In seiner Tragweite noch nicht zu überblicken ist der umfangreiche Katalog der in unserer heutigen Industriegesellschaft ubiquitären karzinogenen Noxen, für welche mindestens im Tierversuch eindeutige Beweise ihrer krebs erzeugenden Wirkung vorliegen. Diese «schwarze Liste» reicht von Insektiziden und Pestiziden (DDT!), Detergenzien über zahllose Nahrungsmitteladditive bzw. -substitute (Safrol, Buttergelb, künstliche Süßstoffe, wie zum Beispiel Dulcin, Cyclamat), Benzinzusätze (Bleiacetat), alle möglichen Kunststoffe bis hin zur steigenden Flut neuester iatrogener Noxen in Form von radioaktiven und knochenmarkstoxischen Medikamenten (vgl. Übersicht bei Hueper [11]). Nicht zu vernachlässigen ist dabei die zunehmende Anreicherung unseres Lebensraums mit gasförmigen, staubförmigen und in Wasser sowie pflanzlicher und tierischer Nahrung gelöster potentiell karzinogener

Stoffe, denen heute längst nicht mehr bestimmte, epidemiologisch faßbare Berufsgruppen, sondern ganze Bevölkerungsquerschnitte ausgesetzt sind. Da die Latenzzeit zwischen Beginn der Exposition und Manifestwerden von Tumoren bei chronischer, niederdosierter Exposition oft Jahrzehnte dauern kann, ist die gesundheitspolitische Tragweite dieser unkontrollierten, unfreiwilligen «Massenexperimente» in Form einer zunehmenden Chemikalisierung unseres Lebensraums nicht abzusehen.

Als wohl größter «freiwilliger» Feldversuch der Humankarzinogenese darf der Zusammenhang zwischen dem massiv gestiegenen Zigarettenkonsum der vergangenen Jahrzehnte und der dadurch zumindest mitbedingten, bedrohlichen Zunahme von Krebsen der Atemwege und möglicherweise auch der Harnblase bezeichnet werden [6, 7]. Die Rolle weiterer neuer gesellschaftlicher Traditionen, wie zum Beispiel der heute weitverbreitete Konsum von Antikonzeptiva, kann zurzeit – weil zu früh – nicht ermittelt werden. Die karzinogene Wirkung von Östrogen/Gestagen-Kombinationen ist jedoch im Tierversuch erwiesen [10, 12]. Zusammenhänge zwischen dem weitverbreiteten Verbrauch an knochenmarkstoxischen Antibiotika (Chloramphenicol) und späteren aplastischen Anämien mit Transformation in akute Leukämien zeichnen sich ab [5]. Mit Strontium 90 seit 8 bis 10 Jahren in kleinsten Dosen gefütterte Mini-Schweine entwickeln heute ein buntes Spektrum von Hämoblastosen [3].

Verschiedene Epidemiologen und experimentelle Onkologen sind der Ansicht, daß die Mehrzahl der Krebstodesfälle prinzipiell vermeidbar wäre [4, 6, 7, 14]. Diese meistens auf unbestimmten Schätzungen basierenden Zahlen schwanken je nach Optimismus des Autors zwischen 30 und 90 %. Folgende wichtigsten individuellen und kollektiven

Maßnahmen zur Krebsprophylaxe können zusammenfassend aufgezählt werden:

Individuelle Maßnahmen

1. Doll u. a. schätzen, daß allein durch eine Abschaffung der gesellschaftlichen Seuche des *Zigarettenrauchens* 80 bis 90 % der Lungenkrebs vermieden werden könnten [6, 7, 4]. Es ist hierbei unwesentlich, welchen prozentualen Anteil an der Lungenkrebszunahme das individuelle Rauchen bzw. die zunehmende Luftverschmutzung durch kanzerogene Emissionen unserer städtischen Agglomerationen ausmachen. Für beide Faktoren liegen verläßliche Beweise ihrer Schädlichkeit vor [7, 11]. Die Resultate bisheriger Aufklärungskampagnen in den USA und in England haben nur einen bescheidenen Einfluß auf den steigenden Tabakkonsum ausgeübt.

2. Forderung nach *routinemäßiger Zirkumzision* bei allen männlichen Neugeborenen, insbesondere bei Vorliegen einer Phimose. Das Peniskarzinom ist bei Juden und Moslems praktisch unbekannt, das Kollumkarzinom bei jüdischen Frauen fünf- bis sechsmal weniger häufig als bei anderen Rassen.

3. Aggressiveres *Entfernen der Gallenblase* bei Gallensteinen, welche zum Beispiel im Basler Obduktionsgut in 80 % der Fälle von Karzinomen der Gallenwege mitgefunden wurden und durch chronische Irritation zum krebsbegünstigenden Faktor werden könnten.

4. Aggressiveres *Entfernen von Darmpolypen* bzw. *Kolektomie bei Polyposis coli*, beides Krankheiten mit deutlich gesteigertem Risiko der malignen Transformation.

5. Einschränkung von *exzessivem Genuß hochprozentigen Alkohols* (Schnaps) zur Vermeidung von Tumoren der Mundhöhle, des Ösophagus und möglicherweise der Leber. Die Kausalitäten sind jedoch umstritten [14].

Kollektive Maßnahmen

6. Ausschaltung von bzw. wirksamer Schutz gegen bekannte oder verdächtige *karzinogene Berufsnoxen*.

7. Verschärfte Kontrolle über *Nahrungsmitteladditive und -substitute*, von denen einige bereits im Laufe der letzten 20 bis 30 Jahre ausgeschaltet werden konnten (Safrol, Buttergelb, Dulcin u. a.), was spekulativerweise die dauernd sinkende Magenkarzinomrate beeinflussen könnte [1].

8. Gesetzliche Maßnahmen zur Behebung der bedrohlichen *industriellen und individuellen Luft-, Wasser- und Bodenverseuchung* mit karzinogenen Noxen (zum Beispiel Verbrennungsmotoren).

9. Verschärfte Toxizitätskontrollen und Maßnahmen gegen die steigende Flut potentiell karzinogener *Haushaltsgüter* (Insektizide, Detergenzien usw.).

10. Reduktion des industriellen sowie medizinischen Gebrauchs von *Radioisotopen* sowie Einengung der Indikationen für potentiell knochenmarkstoxische und immunsuppressive *Medikamente* (Musterbeispiele: Chloramphenicol bei banalen Infekten; Zytostatikatherapie gutartiger dermatologischer Erkrankungen wie Psoriasis; unerwiesene «Langzeitchemoprophylaxe» bei radikal operierten Tumoren usw.).

Krebsfrühd Diagnose

Eine zweite Verteidigungslinie gegen die zunehmende Krebsmortalität im Alter stellt die Frühd Diagnose zur Erfassung von Karzinomen in situ bzw. im lokalisierten Stadium mit günstigerer Prognose dar. Die bisherigen Erfolge beschränken sich allerdings weitgehend auf die Genitalkarzinome der Frau (vor allem das Kollumkarzinom), das Rektumkarzinom und möglicherweise das Mammakarzinom

[4]. Da ein großer Teil der häufigen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und der Lunge sowie auch die hämatologischen Neoplasien lange Zeit völlig «stumm» und uncharakteristisch verlaufen können, sind der Bevölkerungsaufklärung und Frühd Diagnose leider Grenzen gesetzt. Der Wert ungezielter Reihenuntersuchungen in der Erfassung beginnender Malignome ist bezüglich Treffsicherheit und Aufwand äußerst umstritten [13]. Auf Grund der Erfahrung in amerikanischen «Cancer detection centers» lohnen sich wahrscheinlich nur gezielte Reihenuntersuchungen auf bestimmte, diagnostisch gut zugängliche Karzinome (zum Beispiel Genitalbereich, Rektum, ORL-Bereich, Mamma, Lungen) bei besonderen «high risk groups» entsprechend dem Alter und der beruflichen Exposition.

Krebstherapie

Die dritte und letzte Kampflinie gegen die im Alter zunehmenden Krebsstodesraten ist eine erfolgreiche Therapie, das heißt bestenfalls eine Heilung. Global läßt sich heute sagen, daß etwa 30 % aller Malignomkrankheiten «geheilt» werden können. Den hohen Heilungsziffern bei Hautkrebsen und Frühstadien einiger weniger Karzinome (Kollum, Rektum, Mamma) stehen die dauernd ansteigende Mortalität des prognostisch schlechten Bronchuskarzinoms sowie stagnierende 5-Jahres-Überlebensraten bei den meisten häufigen Karzinomen gegenüber, trotz der Entwicklung der chirurgischen und strahlentherapeutischen Technik.

Da der Großteil der Malignome auch heute noch durch primäre oder sekundäre Generalisation zum Tode führt, scheint ein therapeutischer Durchbruch nur auf der Ebene einer *Systemtherapie* (Chemotherapie, Immunotherapie) möglich. Die jüngsten kurativen Erfolge der Intensivchemotherapie bei der akuten lymphatischen Leukämie des Kindes,

dem Choriokarzinom der Frau, beim Burkitt-Tumor und beim Wilms-Tumor sowie die steigenden experimentellen Erfahrungen mit der immunologischen Krebstherapie ermutigen zu berechtigten Hoffnungen [17, 18]. Die steigenden chemotherapeutischen Remissionsquoten und Remissionsdauern beim multiplen Myelom, bei generalisierten malignen Lymphomen und insbesondere auch beim disseminierten Mammakarzinom sind konkrete Beispiele für diese temporäre Verhinderung tumorbedingter Invalidität.

Literatur

- [1] Bauer K. H. und Ott G.: *Materia Medica Nordmark* 17, 261 (1965).
- [2] Brunner K. W.: *Schweiz. Med. Wschr.* 99, 1298 (1968).
- [3] Clark R. W.: *J. Nat. Cancer Inst.* (im Druck) (1970).
- [4] Day E.: in *Raven R. W. und Roe F. J. C.: Prevention of Cancer*, S. 366, Butterworth, London 1967.
- [5] Lee J. A. H.: *Ibid.* S. 343.
- [6] Doll R.: *Méd. et Hyg.* 28, 1110 (1970).
- [7] Doll R.: *Prevention of cancer*. The Nuffield Prov. Hosp. Trust, 1967.
- [8] Gsell O.: *Z. Krebsforsch.* 72, 197 (1969).
- [9] Gsell O. und Strobel M.: *Schweiz. Med. Wschr.* 95, 1119 (1965).
- [10] Hertz R.: *Cancer* 24, 1140 (1969).
- [11] Hueper W. C.: *Environmental cancer*, in: *Physiopathology of cancer*, Harper & Row Publ., S. 919 (1959).
- [12] Lipschutz A., Iglesias R., Panosevich V. und Solinas S.: *Cancer* 21, 153 (1969).
- [13] Oeser H. und Rach K.: *Dtsch. Med. Wschr.* 94, 2015 (1969).
- [14] Pedersen E.: *Méd. et Hyg.* 27, 1265 (1969).
- [15] Schinz H. R. und Reich Th.: *Oncologia* 18, 81 (1964).
- [16] Senn H. J., Holland J. F. und Banerjee T. K.: *J. Lab. Clin. Med.* 74, 742 (1969).
- [17] Senn H. J.: *Therap. Umschau* 26, 395 (1969).
- [18] Nagel G. A.: *Münch. Med. Wschr.* 112, 1238 (1970).

Adresse des Autors:

PD Dr. H. J. Senn, Onkologisch-Hämatologische Station, Medizinische Universitäts-Poliklinik, Hebelstraße 1, 4000 Basel