

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Universitätsklinikum Ulm

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. Doris Henne-Bruns

AG Versorgungsforschung und Klinische Ökonomik

Leiter: Prof. Dr. Franz Porzsolt

Überlegungen zur Spezifität des Endpunkts bei Projekten
sekundärer Prävention maligner Erkrankungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fa-
kultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Rafael Matosevic

Kleve

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Franz Porzsolt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Peter Zeitler

Tag der Promotion: 27.04.2017

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	5
3. ERGEBNISSE	9
3.1. MAMMAKARZINOM	9
3.2. ZERVIXKARZINOM	16
3.3. KOLOREKTALES KARZINOM	18
3.4. BRONCHIALKARZINOM	22
3.5. PROSTATAKARZINOM	25
3.6. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	28
4. DISKUSSION	29
4.1. DIE KRANKHEITSSPEZIFISCHE MORTALITÄT – EIN UNGENAUER BEGRIFF	29
4.2. BISHER VORGESCHLAGENE ALTERNATIVEN ZUR KRANKHEITSSPEZIFISCHEN MORTALITÄT	33
4.2.1. GESAMTMORTALITÄT	33
4.2.2. INCIDENCE OF ADVANCED SYMPTOMATIC DISEASE	35
4.2.3. EXCESS MORTALITY	37
4.2.4. LATE-STAGE-DISEASE ALS ALTERNATIVE	40
5. ZUSAMMENFASSUNG	44
6. LITERATURVERZEICHNIS	46

1. Einleitung

Es gibt in Deutschland eine Reihe von Screening-Programmen. Ein Teil ist opportunistisch, ein anderer Teil ist organisiert. Gerade bei organisierten Programmen sollte die Rechtfertigung zur Einführung durch verlässliche Daten bestätigt sein.

Der Begriff Screening leitet sich vom englischen Verb to screen ab, was als aussieben übersetzt werden kann. In der Medizin bezeichnet ein Screening die periodische Reihenuntersuchung einer großen Gruppe von gesunden, asymptomatischen Personen, die ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung haben. Ziel des Screenings ist das Heraussieben von Personen, die an der Erkrankung leiden, jedoch noch nichts davon bemerkt haben. Die Krankheit soll so in einem möglichst frühen Stadium entdeckt werden, hiervon verspricht man sich bessere Therapie- und Heilungschancen. Ziel ist die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität. Es ist zu betonen, dass Screening keine Krankheiten verhindern kann.

Die WHO hat Kriterien definiert [256], welche Eigenschaften ein Screening-Programm und die in diesem Programm untersuchte Krankheit haben müssen.

Die Kriterien sind folgende:

- Die zu entdeckende Krankheit muss gesundheitspolitisch relevant sein.
- Der natürliche Verlauf der Erkrankung sollte verstanden sein; weiterhin existiert ein symptomfreies präklinisches Stadium das mit dem Screening erkennbar ist.
- Es gibt ethisch vertretbare, sichere und effektive Maßnahmen zur Entdeckung der Krankheit in einem ausreichend frühen Stadium, welche eine effektive Intervention erlauben.
- Es gibt ethisch vertretbare, akzeptable, sichere und wirksame Methoden, die bei Entdeckung der Krankheit in einem frühen Stadium ihren Ausbruch verhindern können oder eine Therapie ermöglichen.
- Politischer Wille und die Möglichkeiten müssen vorhanden sein, um die relevanten Screening-, Diagnostik- und Interventionsverfahren für die breite Bevölkerung durchzuführen. Die hierfür nötige Infrastruktur und Ressourcen sind bereits vorhanden oder es ist sichergestellt, dass diese während der Planung aufgebaut werden können.

- Die breite Umsetzung der Screening-, Diagnostik- und Interventionsverfahren soll die gesundheitspolitische und gesellschaftliche Entwicklung auf eine Art stärken, die mit den Grundprinzipien der Gesundheitsversorgung übereinstimmt.
- Die Kosten für Screening und Interventionen müssen einem Kosten-Nutzen-Vergleich mit anderen möglichen Verwendungszwecken dieser Mittel im Gesundheitsbereich standhalten.

In Deutschland werden unter anderem folgende Screenings angeboten: Neugeborenen-Screening, Chlamydien-Screening, Screening auf kardiovaskuläre und nephrologische Erkrankungen sowie Diabetes, Screening auf Brust-, Darm-, Zervix-, Prostata- und Hautkrebs [34].

Ein Screening-Programm kann entweder organisiert oder opportunistisch sein. In einem zentral organisierten Screening-Programm, wie zum Beispiel dem Mammographie-Screening, werden alle Berechtigten regelmäßig eingeladen. Das Screening wird in Zentren durchgeführt und es existiert außerdem eine Qualitätskontrolle.

Bei einem opportunistischen Screening-Programm, wie zum Beispiel dem Zervixkarzinom-Screening, ist es jeder einzelnen Frau selbst überlassen, sich um die Früherkennung zu kümmern. In diesem Fall existiert keine zentrale Qualitätskontrolle.

In das Screening von einigen Krebserkrankungen werden große Hoffnungen gesetzt. Grund hierfür ist, dass Frühstadien in der Regel lokal begrenzt sind. Dies soll eine bessere Therapie und höhere Heilungschancen ermöglichen. Der Ablauf eines Krebs-Screenings soll hier exemplarisch am Beispiel des Brustkrebs-Screenings dargestellt werden.

In Deutschland werden seit 2005 alle Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahre alle zwei Jahre zum Mammographie-Screening eingeladen. Es werden Mammogramme angefertigt und begutachtet. Wird eine malignomverdächtige Struktur entdeckt, folgt als zweiter Schritt eine Biopsie der verdächtigen Struktur und eine histologische Untersuchung des Biopsats. Bestätigt sich bei dieser Gewebeprobe der Malignomverdacht, wird als dritter Schritt die Therapie des Mammakarzinoms geplant und eingeleitet. Dabei ist der erste Therapieschritt in der Regel die operative Entfernung des Karzinoms. Daran schließen sich – je nach Stadium und molekularer Beschaffenheit des Karzinoms – Bestrahlung, Chemotherapie und Hormontherapie an.

Das Screening ist also nicht nur ein diagnostischer Test, denn ein positives Screening-Ergebnis zieht eine Reihe von diagnostischen Untersuchungen und unter Umständen Interventionen und Behandlungen nach sich.

Betrachtet man Screening-Untersuchungen kritisch, dürfen beispielsweise folgende Risiken nicht ausgeblendet werden:

Eine zuverlässige Aussage, welcher diagnostizierte Brustkrebs schnell progredient ist und somit lebensgefährlich werden wird oder bei welchen Karzinomen sich durch eine frühzeitige Therapie die Prognose verbessern wird, ist nicht möglich [169]. Dies hat zur Folge, dass alle Patienten therapiert werden, also auch solche, die den Krebs ohne Screening nie bemerkt hätten und durch die Erkrankung auch keine verringerte Lebenserwartung gehabt hätten. Im Extremfall kann sich die Lebenserwartung der Patientin durch Therapiekomplikationen sogar verkürzen.

Fällt eine Screening-Untersuchung falsch-positiv aus, schließen sich die oben genannten Schritte bis zum Ausschluss eines Karzinoms an. Die psychische Belastung nach einer positiven Mammographie bis zur Feststellung der Gutartigkeit in der histologischen Untersuchung kann sehr hoch sein und die Patientin unter Umständen dauerhaft beeinträchtigen [30].

Um die Bevölkerung vor den negativen Effekten des Screenings zu schützen und die Vorteile des Screenings zu belegen, muss ein Screening-Programm vor der Einführung in randomisierten Studien geprüft werden.

Wie und zu welchem Zeitpunkt sollten also Screening-Studien bewertet werden?

Ist ein Screening schon erfolgreich, wenn mehr Frühstadien erkannt werden oder wenn die Überlebensdauer zwischen Diagnose und Tod ansteigt? Ist eine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität als Erfolg zu werten oder muss die Gesamtmortalität sinken, um ein Screening-Programm als erfolgreich zu bezeichnen?

In Screening-Studien besitzt der Endpunkt „krankheitsspezifische Mortalität“ (engl. Disease-Specific-Mortality) die größte Akzeptanz [26]. Dies ist der Anteil von erkrankten Personen, die genau an dieser Krankheit sterben. Verringert sich die krankheitsspezifische Mortalität im Screening-Arm der Studie im Vergleich zum Kontroll-Arm ohne Screening, wird das Screening als erfolgreich angesehen. Die Feststellung der Todesursache ist jedoch nicht einfach und mit vielen Fehlerquellen verbunden. Aus diesem Grund sollte überlegt werden, ob es nicht sinnvollere und zuverlässigere Endpunkte für Screening-Studien gibt.

Eine Möglichkeit könnte das Kriterium „Late-Stage-Disease“ sein. Late-Stage-Disease bezeichnet bei malignen Erkrankungen ein spätes Krankheitsstadium mit Fernmetastasen. In diesem Krankheitsstadium lässt sich bei vielen malignen Erkrankungen der Tod des Patienten in der Regel nicht mehr verhindern. Ziel eines jeden Screenings ist es, Krankheiten in Stadien zu entdecken, in denen eine Heilung noch möglich ist, um Todesfälle durch diese Erkrankungen zu verhindern. Es muss jedoch nachgewiesen werden, dass der Todesfall, der bei jedem Patienten irgendwann eintritt, mit der Erkrankung zusammenhängt und andere Ursachen wenig wahrscheinlich sind. Diese Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen Erkrankung und Todesfall ist nur dann gerechtfertigt, wenn es Hinweise gibt, die diesen Zusammenhang wahrscheinlich machen. Ein solcher Hinweis könnte das Vorliegen des Late-Stage-Disease sein.

In der vorliegenden Dissertationsarbeit soll deshalb die Frage diskutiert werden, ob Late-Stage-Disease als Endpunkt in Screening-Programmen Vorteile gegenüber dem bisher am häufigsten verwendeten Endpunkt Disease-Specific-Mortality bietet.

Die Fragestellung lautet daher: Wäre der Endpunkt Late-Stage-Disease ein sinnvoller Endpunkt in Screening-Studien?

2. Material und Methoden

Es wurden die Datenbanken OvidMedline und Embase mit Hilfe der Suchoberfläche OvidSP für den Zeitraum von 2004–2014 nach Screening-Studien, Reviews und Artikeln durchsucht, die den Endpunkt Disease-Specific-Mortality“ verwenden oder thematisieren. Zusätzlich wurden Reviews und Übersichtsartikel nach weiteren relevanten Arbeiten durchsucht. Es wurden nur englisch- und deutschsprachige Publikationen ausgewertet.

Arbeiten, für die nur Abstracts vorlagen, sowie Conference-Abstracts wurden nicht berücksichtigt, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Abstracts stellen die wesentlichen Ergebnisse einer Arbeit in Kurzform dar. Eine Bewertung des verwendeten Endpunktes findet jedoch in der Regel dort nicht statt.

Die letzte Suche wurde am 10.01.2015 durchgeführt.

Suchstrategie

OvidSP bietet in der Freitextsuche ein Suchfeld, in welches die Begriffe eingetragen wurden, die im weiteren Verlauf als „Suchbegriffe“ bezeichnet werden. Zusätzlich bietet OvidSP die Möglichkeit, verwandte Begriffe mit einzubeziehen. Dies geschieht über die Auswahl des Auswahlfeldes „verwandte Begriffe einbeziehen“. Diese Begriffe werden in dieser Arbeit im weiteren Verlauf als „verwandte Suchbegriffe“ bezeichnet.

Begründung der Suchstrategie

Originalpublikationen werden vermutlich den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität nicht oder nur in sehr begrenztem Umfang kritisieren, weil dadurch die Aussagekraft der Arbeit geschwächt werden könnte. Von nicht an einer Studie beteiligten Dritten ist eine Kritik an der Methodik einer Studie eher zu erwarten. Um auch solche Publikationen identifizieren zu können, wurde die Suche um die verwandten Suchbegriffe erweitert.

Es wurden Karzinome ausgewählt, für die zum Zeitpunkt der Suche ein Screening angeboten wurde. Das Bronchialkarzinom wurde zusätzlich in die Suche eingeschlossen, da seit der Veröffentlichung der Ergebnisse des National Lung Screening Trial über die Einführung eines Screenings debattiert wird und zur Zeit einige europäische Studien zum Bronchialkarzinom-Screening durchgeführt werden.

1. Mammakarzinom-Screening

A) *Suchbegriff*: breast cancer screening mortality

Verwandte Suchbegriffe: mortality, death rate, death rates, mortalities, fatality rate, fatality rates, rate death, rates death, rate deaths, mortality statistics, statistics mortality, statistics death, mortality vital statistics, mortality rate, breast cancer screening, breast cancer early detection

B) *Suchbegriff*: mammography screening mortality

Verwandte Suchbegriffe: mammography, mammographies, mammogram, mmg, radiographic examination of the breast, screening, screenings, aspects of disease screening, diagnosis, diagnoses, diagnose, diagnosing, diagnostic, recognize, recognizing, recognition, detect, detecting, detection, screen, symptoms, signs, work up, workup, assessment, assessing, evaluation, evaluating, screenend, mortality, death rate, death rates, mortalities, fatality rate, fatality rates, rate death, rate deaths, mortality statistics, statistics mortality, statistics death, mortality vital statistics, mortality rate

2. Prostatakarzinom-Screening

Suchbegriff: prostate cancer screening mortality

Verwandte Suchbegriffe: mortality, death rate, death rates, mortalities, fatality rate, fatality rates, rate death, rates death, rate deaths, mortality statistics, statistics mortality, statistics death, mortality vital statistics, mortality rate, prostate cancer screening, screening for prostate cancer, prostate cancer early detection

3. Kolorektales Karzinom-Screening

Suchbegriff: colorectal cancer screening mortality

Verwandte Suchbegriffe: mortality, death rate, death rates, mortalities, fatality rate, fatality rates, rate death, rates death, rate deaths, mortality statistics, statistics mortality, statistics death, mortality vital statistics, mortality rate, colorectal cancer screening, screening for colorectal cancer, colorectal cancer early detection

4. Bronchialkarzinom-Screening

Suchbegriff: lung cancer screening mortality

Verwandte Suchbegriffe: mortality, death rate, death rates, mortalities, fatality rate, fatality rates, rate death, rates death, rate deaths, mortality statistics, statistics mortality, statistics death, mortality vital statistics, mortality rate, lung cancer screening, screening for lung cancer, lung cancer early detection

5. Zervixkarzinom-Screening

Suchbegriff: cervical cancer screening mortality

Verwandte Suchbegriffe: mortality, death rate, death rates, mortalities, fatality rate, fatality rates, rate death, rates death, rate deaths, mortality statistics, statistics mortality, statistics death, mortality vital statistics, mortality rate, cervical cancer screening, screening for cervical cancer, cervical cancer early detection

Die gefundenen Arbeiten wurden danach untersucht, ob die Verwendung des Endpunkts Disease-Specific-Mortality kritisiert oder sogar abgelehnt wurde. Wenn eine Studie auch Follow-up-Artikel veröffentlicht hatte, wurden die Bewertungen der krankheitsspezifischen Mortalität mit der Erstveröffentlichung und vorherigen Follow-up Artikeln verglichen. Wenn die Bewertungen identisch waren, wurde jeweils nur die aktuellste Veröffentlichung bewertet.

Klassifizierung des Kritik-Levels

Es wurde ein vierstufiges Klassifikationssystem entwickelt, um die Kritik an der krankheitsspezifischen Mortalität innerhalb der Arbeiten einzustufen.

Die einzelnen Level wurden folgendermaßen definiert:

- **Ablehnung:** Höchste Stufe der Kritik; die Verwendung des Endpunktes Disease specific mortality wird abgelehnt und nicht empfohlen.

- **Kritische Akzeptanz:** Es werden Schwächen des Endpunkts krankheitsspezifische Mortalität genannt und zum Teil Lösungen dieser Probleme aufgezeigt, jedoch wird der Endpunkt weiterhin verwendet.
- **Weitgehende Akzeptanz:** Es wird lediglich erwähnt, dass sich der Einfluss von Screening-Untersuchungen auf die krankheitsspezifische Mortalität nicht sicher quantifizieren lässt, da auch andere Faktoren, wie zum Beispiel eine Verbesserungen in der Therapie oder eine Veränderung des Lebensstils, die krankheitsspezifische Mortalität beeinflussen können. Der Endpunkt wird trotzdem verwendet.
- **Bedingungslose Akzeptanz:** Die Verwendung des Endpunktes krankheitsspezifische Mortalität wird erwähnt, jedoch nicht hinterfragt oder kritisiert.

3. Ergebnisse

In diesem Teil der Arbeit werden zunächst die identifizierten Arbeiten aufgelistet, in einer vier Kategorien eingeordnet und diese Einordnung begründet.

3.1. Mammakarzinom

Tabelle 1: Arbeiten zum Mammakarzinom mit dem Kritik-Level „Ablehnung“

Publikation	Autor	Begründung
[52]	de Glas et al.	Die Autoren weisen auf Effekte hin, die die krankheitsspezifische Mortalität in Populationsstudien verzerren können. Sie nutzen stattdessen als Endpunkt die Inzidenz von Früh- und Spätstadien des Mammakarzinoms.
[81]	Gotzsche	Der Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität wird verwendet. Der Autor ist der Meinung, dass die Feststellung der Todesursache zwangsläufig die Ergebnisse der Studien zum Vorteil des Screenings verzerren, selbst wenn offizielle Todesursachenregister verwendet werden.
[82]	Gotzsche et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie sind der Meinung, dass die Feststellung der Todesursache sehr anfällig für Fehler ist, selbst wenn dieser Vorgang verblindet wird.

Tabelle 2: Arbeiten zum Mammakarzinom mit dem Kritik-Level „kritische Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[17]	Autier et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. In der Diskussion erwähnen sie, dass dieser Endpunkt ungenau sein kann. Jedoch wird die Feststellung eines Mammakarzinoms als Todesursache als zuverlässig bewertet.
[22]	Baines	Die Autorin kritisiert die mangelnde Kritik am Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität im Rahmen einer bestimmten Screening-Studie.
[31]	Broeders et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Es werden die Probleme dieses Endpunktes erwähnt. Ebenso wird auf Kritik an diesem

		Endpunkt hingewiesen. Sie sind jedoch der Meinung, dass die Feststellung der Todesursache im Rahmen von Mammographie-Screening-Studien zuverlässig ist. Als alternativen Endpunkt erwähnen die Autoren die Übersterblichkeit.
[46]	Coldman et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf eine mögliche Ungenauigkeit der Totenscheine hin, eine Verzerrung zugunsten des Screenings wird als unwahrscheinlich angesehen.
[47]	Coldman et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten der Totenscheine hin und schlagen als zusätzlichen Endpunkt die Gesamtmortalität vor, um diese Ungenauigkeiten zu umgehen. Sie zitieren jedoch andere Autoren, die Anwendung dieses Endpunktes als wenig sinnvoll erachten.
[62]	Duffy et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf die Kritik an diesem Endpunkt hin, weisen diese Kritik jedoch als nicht zutreffend zurück.
[68]	Fielder et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten der Totenscheine hin.
[75]	Gailt et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten des Endpunktes hin.
[87]	Harris et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten des Endpunktes hin.
[112]	Independent UK Panel on Breast Cancer Screening	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten des Endpunktes hin. Die Verwendung der Inzidenz von Spätstadien des Mammakarzinoms als alternativer Endpunkt wird von den Autoren abgelehnt. Ebenso wird die Verwendung der Gesamtmortalität als Alternativendpunkt abgelehnt.
[119]	Jonsson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Als zusätzlichen Endpunkt verwenden sie die Übersterblichkeit.

[162]	Miller et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache von Brustkrebspatientinnen wurde durch ein verblindetes Komitee auf Plausibilität geprüft.
[165]	Moss et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten des Endpunktes hin. Die Feststellung der Todesursache im Rahmen von Mammographie-Screening-Studien wird als zuverlässig angesehen.
[166]	Moss et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird erwähnt.
[184]	Olsen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird erwähnt.
[187]	Otto et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten des Endpunktes hin. Eine massenhafte Fehlklassifikation der Todesursache wird nicht vermutet, diese wird jedoch in Einzelfällen auch nicht ausgeschlossen. Die Feststellung der Todesursache im Rahmen von Mammographie-Screening-Studien wird als zuverlässig angesehen.
[190]	Paap et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten des Endpunktes hin. Die Feststellung der Todesursache im Rahmen von Mammographie-Screening-Studien wird als zuverlässig angesehen.
[191]	Pace et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie erwähnen, dass andere Autoren Kritik an der Todesursachenfeststellung und somit an der krankheitsspezifischen Mortalität üben.
[193]	Paesmans et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf die Kritik an der Todesursachenfeststellung hin.
[202]	Pocobelli et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf mögliche Ungenauigkeiten des Endpunktes hin.

[204]	Puliti et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache hin.
[240]	Tabar et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde durch ein Endpunkt-Komitee festgelegt.
[248]	van Schoor et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde durch ein Endpunkt-Komitee festgelegt.

Tabelle 3: Arbeiten zum Mammakarzinom mit dem Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[9]	Ascunce et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[42]	Christiansen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[72]	Gabe et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[73]	Gabe et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[88]	Haukka et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[114]	Irvin et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[120]	Jorgensen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.

[122]	Kalager et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[123]	Kalager et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[138]	Lee et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine verbesserte Therapie wird hingewiesen.
[164]	Morrell et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine verbesserte Therapie wird hingewiesen.
[176]	Nickson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[178]	Njor et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine verbesserte Therapie wird hingewiesen.
[180]	Oberaigner et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[183]	Olsen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[186]	Otten et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine verbesserte Therapie wird hingewiesen.
[189]	Paap et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine verbesserte Therapie wird hingewiesen.
[194]	Parvinen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt

		krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[216]	Sarkela et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[221]	Schopper et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[242]	Taylor et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[251]	Weedon-Fekjaer et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine verbesserte Therapie wird hingewiesen.

Tabelle 4: Arbeiten zum Mammakarzinom mit dem Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[5]	Allgood et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[6]	Anderson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[61]	Duffy et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[69]	Fitzpatrick-Lewis et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[76]	Garcia Fernandez et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin, die Verwendung der Gesamtmortalität als Alternativendpunkt wird abgelehnt.
[80]	Gorini et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[86]	Hanley et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[96]	Heywang-Koebrunner et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[100]	Hofvind et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[107]	Howard et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[151]	Magnus et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[173]	Nelson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des End-

		punktes hin.
[192]	Paci et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[210]	Roder et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[230]	Smith et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[237]	Suzuki et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.

Insgesamt konnten 64 Artikel identifiziert werden. Drei Arbeiten hatten das Kritik-Level „Ablehnung“, 23 das Kritik-Level „kritische Akzeptanz“, 22 das Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“ und 16 das Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“.

3.2. Zervixkarzinom

Zum Zervixkarzinom konnten keine Arbeiten mit dem Kritik-Level „Ablehnung“ identifiziert werden.

Tabelle 5: Arbeiten zum Zervixkarzinom mit dem Kritik-Level „kritische Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[40]	Choconta-Piraquive et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache hin, halten dies jedoch für unwahrscheinlich.
[227]	Shin et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache besonders bei älteren Frauen hin.
[236]	Su et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache hin. Es wird auf eine mögliche Beeinflussung der krankheitsspezifischen Mortalität durch unterschiedliche Krankheitsklassifikationen

		verwiesen.
--	--	------------

Tabelle 6: Arbeiten zum Zervixkarzinom mit dem Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[2]	Aklimunnessa et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.
[116]	Jin et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine verbesserte Therapie wird hingewiesen.
[145]	Lonneberg et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.

Tabelle 7: Arbeiten zum Zervixkarzinom mit dem Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[84]	Habbema et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[196]	Peirson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[215]	Sankaranarayanan et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[229]	Sigurdsson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[250]	Vicus et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.

Insgesamt konnten elf Artikel identifiziert werden. Keine Arbeit hatte das Kritik-Level „Ablehnung“, drei das Kritik-Level „kritische Akzeptanz“, drei das Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“ und fünf das Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“.

3.3. Kolorektales Karzinom

Zum kolorektalen Karzinom konnten ebenfalls keine Arbeiten mit dem Kritik-Level „Ab-
 lehnung“ identifiziert werden.

Tabelle 8: Arbeiten zum kolorektalen Karzinom mit dem Kritik-Level „kritische Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[10]	Atkin et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Plausibilität eines kolorektalen Karzinoms als Todesursache wurde durch einen verblindeten Experten mit Hilfe des Totenscheins und der Krankenakte geprüft.
[28]	Blom et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache hin. Die Unterschiede zwischen den Totenscheinen und den korrespondierenden Entlassbriefen werden durch unterschiedliche Kodierung erklärt.
[65]	Ekelund et al.	Die Autoren weisen auf die Ungenauigkeit der Todesursachenfeststellung hin.
[85]	Hamza et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde durch ein unabhängiges Komitee geprüft, falls Zweifel an der Plausibilität bestanden.
[102]	Holme et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Es wird darauf hingewiesen, dass die Todesursache aus öffentlichen Registern abgefragt wurde und es kein Endpunkt-Komitee gab. Die Verwendung eines solchen Komitees in zwei vorherigen Studien hätte die Ergebnisse nicht beeinflusst.
[124]	Kaminski et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten in einem verblindeten Prozess abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet.
[132]	Kronborg et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und/oder den Patientenakten in einem verblindeten Prozess abgeleitet. Ein unabhängiges Komitee wurde eingesetzt, wenn unklar war, ob ein kolorektales

		Karzinom die Todesursache war.
[141]	Libby et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Es wird darauf hingewiesen, dass die Todesursache ausschließlich aus den Totenscheinen entnommen wurde, keine Patientenakten hinzugezogen wurden und es kein Endpunkt-Komitee gab.
[143]	Lindholm et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten in einem verblindeten Prozess abgeleitet. Ein unabhängiger Gutachter wurde eingesetzt, wenn es Unklarheiten bei der Todesursache gab.
[177]	Nishihara et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten abgeleitet.
[219]	Schoen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten in einem verblindeten Prozess abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet.
[220]	Scholefield et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten in einem verblindeten Prozess abgeleitet. Die Autoren geben an, dass in 5% der Fälle der Screening-Status aus den Akten abzuleiten war.
[224]	Segnan et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten in einem verblindeten Prozess abgeleitet.
[225]	Shaukat et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus öffentlichen Registern abgefragt, diese seien jedoch zuverlässig. Zusätzlich haben die Autoren in einer vorherigen Arbeit die festgestellte Todesursache auf dem Totenschein mit der Todesursache verglichen, die durch ein Komitee festgestellt wurde. Hier kam es nur zu einer geringen Abweichung, die das Ergebnis der Studie nicht beeinflusst haben.

Tabelle 9: Arbeiten zum kolorektalen Karzinom mit dem Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[49]	Costantini et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine verbesserte Therapie wird hingewiesen.
[243]	Thiis-Evensen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch multiple Faktoren wird hingewiesen.

Tabelle 10: Arbeiten zum kolorektalen Karzinom mit dem Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[29]	Brenner et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[66]	Elmunzer et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[90]	Health Quality Ontario	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[94]	Heresbach et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[95]	Hewitson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[98]	Hoff et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[101]	Holme et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[117]	Jin et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[121]	Kahi et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt

		krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[125]	Kerr et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[137]	Lee et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[142]	Lin et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[144]	Littlejohn et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[153]	Manser et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[158]	McClements et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[258]	Young et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.

Insgesamt konnten 32 Artikel zum kolorektalen Karzinom identifiziert werden. Keine Arbeit hatte das Kritik-Level „Ablehnung“, 14 das Kritik-Level „kritische Akzeptanz“, zwei das Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“ und 16 das Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“.

3.4. Bronchialkarzinom

Tabelle 11: Arbeiten zum Bronchialkarzinom mit dem Kritik-Level „Ablehnung“

Publikation	Autor	Begründung
[235]	Strauss et al.	Die Autoren halten den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität für ungeeignet, da dieser durch viele Faktoren verzerrt wird.

Tabelle 12: Arbeiten zum Bronchialkarzinom mit dem Kritik-Level „kritische Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[21]	Bach et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten abgeleitet.
[25]	Black	Der Autor erwähnt den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch eine Fehlklassifikation der Todesursache wird erwähnt.
[39]	Chiles	Die Autorin verwendet den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird hingewiesen. Es wird empfohlen, die Endpunkte krankheitsspezifische Mortalität und Gesamtmortalität gemeinsam zu betrachten.
[57]	Dominioni et al.	Die Autoren erwähnen den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde durch ein Komitee geprüft.
[58]	Doria-Rose et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten durch ein verblindetes Komitee abgeleitet.
[103]	Horeweg et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten durch ein verblindetes Komitee abgeleitet.
[113]	Infante et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten durch ein unverblindetes Komitee abgeleitet.
[170]	National Lung Screening Trial Research Team	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten durch ein verblindetes Komitee abgeleitet.

[182]	Oken et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten durch ein verblindetes Komitee abgeleitet.
[195]	Pastorino et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird hingewiesen.
[205]	Ravenel et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird hingewiesen. Es wird empfohlen, die Endpunkte krankheitsspezifische Mortalität und Gesamtmortalität gemeinsam zu betrachten.
[206]	Reich	Der Autor verwendet den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird hingewiesen. Es wird empfohlen, die Endpunkte krankheitsspezifische Mortalität und Gesamtmortalität gemeinsam zu betrachten.
[212]	Saghir et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten durch ein verblindetes Komitee abgeleitet.

Tabelle 13: Arbeiten zum Bronchialkarzinom mit dem Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[93]	Henschke et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Beeinflussung des Endpunktes durch Rauchverzicht wird hingewiesen.

Tabelle 14: Arbeiten zum Bronchialkarzinom mit dem Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[20]	Bach et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[51]	D'Andrea et al.	Die Autoren sprechen sich für den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität zur Bewertung von Screening-Studien aus. Sie weisen nicht auf die Schwächen des Endpunktes hin.
[104]	Horeweg et al.	Die Autoren sprechen sich für den End-

		punkt krankheitsspezifische Mortalität zur Bewertung von Screening-Studien aus. Sie weisen nicht auf die Schwächen des Endpunktes hin.
[110]	Humphrey et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[146]	Lopes Pegna et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[154]	Manser et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[171]	Nawa et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[232]	Sone et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[238]	Swensen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[249]	Veronesi et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.

Insgesamt konnten 25 Artikel zum Bronchialkarzinom identifiziert werden. Eine Arbeit hatte das Kritik-Level „Ablehnung“, 13 das Kritik-Level „kritische Akzeptanz“, eine das Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“ und zehn das Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“.

3.5. Prostatakarzinom

Zum Prostatakarzinom konnten keine Arbeiten mit dem Kritik-Level „Ablehnung“ identifiziert werden. Auch zum Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“ konnten keine Arbeiten bezüglich Prostatakarzinom identifiziert werden.

Tabelle 15: Arbeiten zum Prostatakarzinom mit dem Kritik-Level „kritische Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[8]	Andriole et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten in einem verblindeten Prozess abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird hingewiesen.
[23]	Bergstralh et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten abgeleitet.
[33]	Bul et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Die Daten stammen aus der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer.
[48]	Concato et al.	Begründung: Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten abgeleitet. Auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird hingewiesen.
[108]	Howrey et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Informationen über die Todesursache wurden aus der Bevölkerungsstatistik entnommen. Dieser wird im Vergleich mit der Ableitung der Todesursache aus den Patientenakten eine hohe Zuverlässigkeit bescheinigt.
[109]	Hugosson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde den Patientenakten abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Die Daten stammen aus der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer.

[126]	Kilpelainen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Die Daten stammen aus der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer.
[127]	Kjellman et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Totenscheinen und den Patientenakten abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet.
[133]	Kwiatkowski et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Die Daten stammen aus der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer.
[149]	Lu-Yao et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache hin.
[211]	Roobol et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Die Daten stammen aus der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer.
[214]	Sandblom et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Kriterien, mit denen in der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer die Todesursache Prostatakarzinom angenommen wurde, werden von den Autoren als wage definiert bezeichnet.
[222]	Schroder et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Patientenakten abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Diese Veröffentlichung fasst die Daten aller Zentren zusammen, die an der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer teilgenommen haben.
[226]	Shaw et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Auf eine mögliche Fehlklassifikation der Todesursache wird hingewiesen.
[247]	van Leeuwen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität.

		Die Todesursache wurde aus den Patientenakten abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Die Daten stammen aus der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Ein zusätzlicher Endpunkt ist die Übersterblichkeit.
[245]	van Leeuwen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus den Patientenakten abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet. Die Daten stammen aus der European Randomized study of Screening for Prostate Cancer.
[252]	Weinmann et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus Totenscheinen und den Patientenakten abgeleitet.
[253]	Weinmann et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Die Todesursache wurde aus Totenscheinen und den Patientenakten abgeleitet. Es wurde ein verblindetes Endpunkt-Komitee verwendet.

Tabelle 16: Arbeiten zum Prostatakarzinom mit dem Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“

Publikation	Autor	Begründung
[4]	Allan et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[41]	Chou et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[45]	Ciatto et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[56]	Djulgovic et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[64]	Efstathiou et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[89]	Hayes et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des End-

		punktes hin.
[111]	Ilic et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[134]	Labrie et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[136]	Lee et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[148]	Lumen et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[188]	Otto et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[209]	Robinson et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.
[213]	Sandblom et al.	Die Autoren verwenden den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Sie weisen nicht auf Schwächen des Endpunktes hin.

Insgesamt konnten 31 Artikel zum Prostatakarzinom identifiziert werden. Keine Arbeit entsprach dem Kritik-Level „Ablehnung“, 13 dem Kritik-Level „kritische Akzeptanz“, keine dem Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“ und zehn dem Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“.

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt konnten für die Fragestellung 163 relevante Arbeiten identifiziert werden. Vier Arbeiten entsprachen dem Kritik-Level „Ablehnung“, 71 dem Kritik-Level „kritische Akzeptanz“, 28 dem Kritik-Level „weitgehende Akzeptanz“ und 60 dem Kritik-Level „bedingungslose Akzeptanz“.

4. Diskussion

Nach der Literatursuche könnte man durch die sehr geringe Zahl an Kritikern den Eindruck gewinnen, dass die krankheitsspezifische Mortalität als Endpunkt vollständig akzeptiert sei und wenige Schwächen habe. Die krankheitsspezifische Mortalität hat jedoch einige Schwächen, die die Verwendung als Endpunkt in Screening-Studien zweifelhaft erscheinen lassen.

4. 1. Die krankheitsspezifische Mortalität – ein ungenauer Begriff

Die krankheitsspezifische Mortalität ist der häufigste Endpunkt von Studien zur Beurteilung eines Screenings oder einer Therapie [25, 26, 31]. Sie ist definiert als Tod durch eine bestimmte Erkrankung und wird oft pro 100.000 Personen angegeben. [3]

Die krankheitsspezifische Mortalität hat jedoch einige Schwachpunkte, einer davon ist die unpräzise Definition. Es existieren keine allgemeingültigen Kriterien, welche Todesfälle zur krankheitsspezifischen Mortalität hinzugezählt werden.

In Studien wird kaum erläutert welche Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss eines Todesfalls zur krankheitsspezifischen Mortalität angewandt werden [118]. Tödliche Therapiekomplicationen werden in 37 % nicht der malignen Grunderkrankung zugeordnet, diese Todesfälle zählen also nicht zur krankheitsspezifischen Mortalität [32]. Ohne die Grunderkrankung wären diese therapeutischen Maßnahmen jedoch nicht nötig gewesen, die krankheitsspezifische Mortalität wird folglich unterschätzt.

Suizidiert sich ein Patient beispielsweise aufgrund der ihn belastenden Diagnose oder Therapie, bleibt auch dies unberücksichtigt. Auch unentdeckte Erkrankungen in frühen Stadien können die krankheitsspezifische Mortalität verzerren.

Ein Patient erleidet zum Beispiel eine tödliche Lungenembolie durch ein nicht diagnostiziertes Karzinom. Ist der Patient unter Umständen zusätzlich multimorbid wird die Lungenembolie nicht dem Karzinom zugeordnet.

Bei multimorbiden Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko ist es oft schwer eine einzelne Todesursache festzustellen, besonders wenn eine zweite maligne Erkrankung vorliegt [157, 159]

Verzerrende Effekte

Die Beurteilung der Effektivität von Screenings mit Hilfe der krankheitsspezifischen Mortalität wird durch zwei Effekte verzerrt.

Sticky diagnosis bias [26]: In randomisierten Screening-Studien ist die Wahrscheinlichkeit, das Screeningziel Krebs zu entdecken, in der gescreenten Gruppe höher als in der

nicht gescreenten Gruppe. Krebs wird in der gescreenten Gruppe häufiger als Todesursache angenommen als in der nicht gescreenten Gruppe. Stirbt ein Patient aus der gescreenten Gruppe aus anderen Gründen als dem entdeckten Krebs, wird dieser Tod jedoch fälschlicherweise dem zuvor diagnostizierten Krebs zugeschrieben. Wenn ein Patient aus der ungescreenten Gruppe am gesuchten Krebs verstirbt wird sein Tod mangels vorheriger Diagnose nicht in Verbindung mit dem Karzinom gebracht. Durch den sticky diagnosis bias wird die krankheitsspezifische Mortalität über- und der Effekt des Screenings unterschätzt. [26]

Slippery-linkage bias [26]: In der gescreenten Gruppe unterziehen sich viele Patienten invasiven Eingriffen zur Sicherung der Diagnose oder zur Therapie eines Frühstadiums des Karzinoms. Ein Patient erleidet beispielsweise nach einer Tumoroperation Komplikationen und muss stationär behandelt werden, er verstirbt schließlich. Je länger die Operation und der Tod des Patienten zeitlich auseinander liegen, desto wahrscheinlicher wird sein Tod nicht dem Tumor zugeschrieben. Das liegt daran, dass mit der Zeit viele andere Todesursachen, zum Beispiel eine Sepsis oder eine Pneumonie, auftreten können.

Die krankheitsspezifische Mortalität wird auch von Fällen beeinflusst, die vermeintlich erfolgreich therapiert wurden, jedoch vorhandene Mikrometastasen nicht entdeckt wurden. Die Mikrometastase wächst zum Beispiel im Gehirn und verursacht psychotische Symptome. Der Patient könnte während der Psychose unachtsam auf die Straße laufen und von einem Auto tödlich erfasst werden. Auch in diesem beispielhaften Fall wird das Karzinom nicht mit dem Tod in Verbindung gebracht. Durch den slippery-linkage bias wird die krankheitsspezifische Mortalität unter- und der Effekt des Screenings überschätzt [26].

Zusätzlich wird die krankheitsspezifische Mortalität durch die häufige Diagnose von Karzinomen in Frühstadien verfälscht. Durch das Mammographie Screening kommt es zu einem Anstieg der Frühstadien, die jedoch gut therapierbar und selten tödlich sind. In manchen Fällen hätte die Frau den Krebs niemals bemerkt und wäre nicht daran verstorben [27]. Durch die Zunahme der Aufdeckung solcher Stadien sinkt die krankheitsspezifische Mortalität, da viel mehr Patientinnen die Diagnose Brustkrebs erhalten, jedoch nicht daran versterben.

Feststellung der Todesursache

Ein weiterer Schwachpunkt der krankheitsspezifischen Mortalität ist, dass die Feststellung der Todesursache nicht immer zuverlässig ist [156, 231]. Die in der ärztlichen Leichenschau festgestellte Todesursache gewinnt durch die rückläufigen Zahlen der Obduktionen

immer mehr an Gewicht. [19, 36, 223] Die korrekte Feststellung der Todesursache beinhaltet jedoch sehr viele Fehlerquellen. Niedergelassenen Ärzten unterlaufen bei Leichenschauen in Wohnungen in absteigender Häufigkeit folgende Fehler: Unerfahrenheit, Sorglosigkeit, unsorgfältige Durchführung der Leichenschau, Rücksichtnahme auf Angehörige [150].

Auch schlechte Beleuchtung und das Unterlassen der vollständigen Entkleidung des Toten aufgrund der Leichenstarre sind Fehlerquellen. Niedergelassene Ärzte befinden sich unter Umständen in einem Interessenskonflikt, da sie die Angehörigen des Toten nicht als Patienten verlieren möchten [150]. Dies kann zu einer oberflächlichen Leichenschau führen. Die Bestimmung der Todesursache im Krankenhaus ist auch ungenau, hier ist die mangelnde Erfahrung die Hauptursache [38, 135, 203, 231]. Es wurde auch gezeigt, dass der Glaube an die Effektivität einer Therapie die Entscheidung beeinflussen könnte, welche Krebsart für den Tod des Patienten verantwortlich ist. Für das Prostatakarzinom gibt es beispielsweise Hinweise, dass bei Patienten, die keine kurative Therapie erhalten, der Tod wahrscheinlicher dem Prostatakarzinom zugeordnet werden könnte [175].

Schwächen des Totenscheins als Datenquelle

Ein weiteres Problem ist, dass nicht alle verfügbaren Informationen in den Totenschein eingetragen werden [35, 115]. Liegt eine histologische Diagnose bei Tod durch eine Neoplasie vor, so wird diese nur in 25 % der Fälle aufgeführt. Schließt man die hämatologischen Neoplasien aus, sinkt die Rate auf 14,2 % der Fälle. Auch der Ort des Primärtumors wird nur in 24,4 % detailliert beschrieben. Im Rest der Fälle wird eine zu grobe Angabe gemacht oder es werden Begriffe benutzt, die nicht in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme vorkommen [115]. Die Abweichungen zwischen der klinischen Diagnose und den Ergebnissen der Autopsie sind gerade für maligne Neoplasien trotz verbesserter Technik in der Diagnostik sehr groß [18, 36, 53, 83]. Diese Schwächen sind seit Jahrzehnten bekannt, konnten jedoch durch eine verbesserte Ausbildung und Schulung nur unwesentlich vermindert werden [115,156]. Wexelman et al. konnten zeigen, dass auch heute nur ein Drittel der befragten Ärzte dem jetzigen System eine korrekte Feststellung der Todesursache zutrauen [255]. 70 % der Befragten geben an, dass sie bei Patienten die an einer Sepsis verstarben, unter Druck gesetzt worden sind, eine andere Todesursache anzugeben. Statt Sepsis wurde in 64,6 % der Fälle eine kardiovaskuläre Erkrankung, bei 19,5 % eine Pneumonie und bei 12,4 % der Fälle eine Krebserkrankung als Todesursache auf den Totenschein eingetragen.

Die Verlässlichkeit wird also nicht nur durch unbewusste Fehler geschmälert, auch das bewusst ungenaue Ausfüllen verringert seine Zuverlässigkeit.

Die Zuverlässigkeit des Totenscheins speziell bei Krebserkrankungen im Rahmen von Screeningstudien wird kontrovers diskutiert. Für das Prostatakarzinom [67, 78, 152, 197], das Mammakarzinom [79, 179, 239] und das Lungenkarzinom [59] wurde eine hohe Zuverlässigkeit des Totenscheins festgestellt. Gegen diese Zuverlässigkeit sprechen Untersuchungen, die eine hohe Fehlerrate in den Totenscheinen und in Diagnosen für maligne Erkrankungen gefunden haben [18, 36, 53, 83, 97, 163, 200]. Die allgemeine Krebsmortalität wird um bis zu 18 % unterschätzt [97]. Selbst wenn eine Autopsie durchgeführt wird, werden die Ergebnisse selten zur Präzisierung des Totenscheines genutzt [200].

Der Wechsel des Klassifikationssystems beeinflusst die krankheitsspezifische Mortalität [199, 257]. Je nach dem unter welchem Code der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme und mit Hilfe welcher Ausgabe dieser Klassifikation die Todesursache klassifiziert wird, kommt es zum Über- oder Unterschätzen der Mortalität.

Prüfung des Totenscheins auf Richtigkeit

Die Probleme bei der Verlässlichkeit des Totenscheins sind hinlänglich bekannt. Um die Zuverlässigkeit des Totenscheins festzustellen, werden im Rahmen von Studien häufig verblindete Komitees eingesetzt. Diese bestimmen mit Hilfe aller verfügbarer Daten des Patienten, ob die Todesursache auf dem Totenschein plausibel ist. Für diese Untersuchung müssen jedoch alle medizinischen Aufzeichnungen des Patienten lückenlos, genau und korrekt sein. Dies kann jedoch nicht immer sichergestellt werden [60, 77, 160, 161, 228]. Ist ein Studienteilnehmer erkrankt und unterzieht sich einem Eingriff, liegen unter Umständen deutlich mehr Informationen über ihn vor. Durch eine umfangreichere Krankengeschichte könnte die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Feststellung der Todesursache im Gegensatz zu einem Teilnehmer im Kontrollarm steigen. Auch ist das vollständige Verbinden der Krankenakten für die Komitees nicht immer möglich [60, 220]. So kann schon die Kenntnis vom Krankheitsstadium bei Diagnosestellung die Qualität des Verblindens schmälern [247]. Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse der Komitees lässt sich häufig nur schwer einschätzen. Johansson et al. konnten zeigen, dass die Zusammensetzung der Komitees und die Kriterien zur Bestimmung der Todesursache häufig nicht oder nur unvollständig erläutert werden [118].

Fazit zur krankheitsspezifischen Mortalität

Aufgrund der vielen möglichen Fehlerquellen bei der Todesfeststellung, der Dokumentation der Todesursache und der Prüfung der Totenscheine ist die krankheitsspezifische Mortalität in ihrer Eignung zur Bewertung von Screening-Studien als sehr kritisch zu betrachten. Es sollte ein besserer Endpunkt gefunden werden.

4.2. Bisher vorgeschlagene Alternativen zur krankheitsspezifischen Mortalität

In diesem Teil der Arbeit werden die bisher vorgeschlagenen Alternativen zur krankheitsspezifischen Mortalität diskutiert. Ihre Vor- und Nachteile werden beleuchtet und die praktische Umsetzbarkeit der Endpunkte bewertet.

4.2.1. Gesamtmortalität

Als Alternative zur krankheitsspezifischen Mortalität als Endpunkt wird die Gesamtmortalität als Endpunkt vorgeschlagen [174, 185, 198]. Ein Vorteil wäre, dass sich die Gesamtmortalität zuverlässiger erfassen ließe als die krankheitsspezifische Mortalität.

Die Gesamtmortalität lässt sich durch öffentliche Register erfassen und ist nicht auf die unsichere Bestimmung der Todesursache angewiesen. Steigt die Gesamtmortalität in der Screening-Gruppe einer Studie über die Gesamtmortalität in der Kontroll-Gruppe, könnte dies ein Indikator für die negativen Effekte eines Screenings sein [174]. An einen positiven Screening-Befund schließt sich in der Regel eine diagnostische Intervention und bei Bestätigung des Screening-Befundes eine Therapie an. Diese Interventionen können Komplikationen hervorrufen und im schlimmsten Fall zum vorzeitigen Versterben des Patienten führen. Solche Todesfälle würden im Rahmen der Gesamtmortalität berücksichtigt und so unerwünschte Screening-Effekte aufzeigen. Eine scheinbare Steigerung der Gesamtmortalität kann jedoch auch auftreten, wenn viele Gesunde vorzeitig aus der Studie ausscheiden.

Der große Nachteil der Gesamtmortalität als Endpunkt in Screening-Studien sind die sehr großen Teilnehmerzahlen, die eine solche Studie benötigen würde. Dafür gibt es verschiedene Gründe:

1. Der Anteil der Karzinome an der Gesamtmortalität, für die ein Screening angeboten wird, ist sehr klein. Das Mamma-Karzinom hat einen Anteil von 3,8 % an der Gesamtmortalität bei Frauen, das kolorektale Karzinom hat einen Anteil von 2,9 % an der Gesamtmortalität beider Geschlechter [233].

2. Vor der Randomisierung am Beginn einer Screening-Studie sollten sowohl in der Screening- als auch aus der Kontroll-Gruppe die Personen aus der Studie ausgeschlossen werden, die bereits mit dem entsprechenden Karzinom diagnostiziert wurden, da diese nicht vom Screening profitieren können [168]. Dadurch sinkt das Risiko am Karzinom zu versterben in der Studienpopulation im Vergleich zur Gesamtpopulation ab. Somit könnte in Screening-Studien der Effekt des Screenings auf die Gesamtmortalität unterschätzt werden [168, 239]. Durch die geringere Karzinom-Prävalenz in der Studienpopulation im Vergleich zur Gesamtpopulation benötigt man noch größere Studienkollektive um eine Veränderung in der Gesamtmortalität zu entdecken. Dafür würden Millionen von Probanden benötigt [44, 74, 128, 239].

Die sehr hohen Patientenzahlen bei der Verwendung der Gesamtmortalität als Endpunkt würden hohe Kosten verursachen; dieses Geld kann sinnvoller verwendet werden.

Die Aussagekraft der Gesamtmortalität wird durch sehr viele Einflussfaktoren beeinflusst. Beispiele für diese Einflussfaktoren sind Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, kardio-respiratorische Fitness und Körpergewicht [37]. Screening ist nur einer von vielen Faktoren. Somit lässt sich der Effekt von Screening auf die Gesamtmortalität kaum isoliert betrachten.

Auch ist der potentielle Einfluss des Screenings auf die Gesamtmortalität so gering, dass dieser nicht entdeckt werden kann. In den bisherigen Screening-Studien konnte nur eine marginale Verringerung der krankheitsspezifischen Mortalität festgestellt werden. So müssen beispielsweise 2000 Frauen zehn Jahre lang am Mammographie-Screening teilnehmen, um eine Frau vor dem Tod durch ein Mamma-Karzinom zu bewahren [82]. In Metaanalysen, in die mehr als eine halbe Million Frauen eingeschlossen wurden, konnte kein Einfluss des Mammographie-Screenings auf die Gesamtmortalität festgestellt werden [82]. Wenn ein solcher Einfluss existieren sollte, ist er so klein, dass er durch die erhebliche Streuung nicht nachweisbar ist.

Als Endpunkt zur Bewertung von Screening-Studien ist die Gesamtmortalität nur sehr eingeschränkt geeignet, da die benötigten Probandenzahlen zu groß und folglich die Studien zu teuer werden würden.

4.2.2. Incidence of Advanced Symptomatic Disease

Obuchowski et al. schlagen als primären Endpunkt für Screening Studien das Kriterium „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ vor [181].

Dieses wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Inzidenzrate zum Zeitpunkt } t \\ = \frac{\text{Anzahl der Personen mit Symptomen der Erkrankung zum Zeitpunkt } t}{\text{Anzahl der Personenjahre unter Risiko bis zum Zeitpunkt } t}$$

Die Symptome müssen durch weitere diagnostische Schritte einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium zugeordnet werden können, der Tod zählt auch als ein Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums [181]. Durch ein erfolgreiches Screening-Programm müsste die Anzahl der symptomatischen Personen im fortgeschrittenen Stadium sinken. Für diesen Endpunkt müssen jedoch vor Studienbeginn die Kriterien festgelegt werden, die ein fortgeschrittenes Stadium definieren. Nicht nur die Symptome selbst, sondern auch die Dauer und ihre Schwere müssen betrachtet werden. Dies ist nicht einfach, denn viele Symptome sind nicht spezifisch einer Erkrankung zuzuordnen.

Beim Bronchialkarzinom sind beispielsweise chronischer Husten, Dyspnoe und häufige Pneumonien Zeichen eines fortgeschrittenen Stadiums [181]. Viele dieser Symptome können jedoch gerade bei Rauchern auch ohne Karzinom früher auftreten. Raucher machen aber einen Großteil der Patienten mit Bronchialkarzinomen aus [181, 217]. Auch könnten die Symptome andererseits Folgen der Therapie sein. Obuchowski et al. schlagen vor, die Feststellung, ob ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorliegt, von einem Komitee durchführen zu lassen. Dieses Komitee sollte für den Screening-Status des Patienten verblindet sein.

Obuchowski et al. halten den Endpunkt „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ in zwei Fällen für besonders geeignet:

1. Zwischen dem Auftreten von Symptomen und dem Tod liegt eine lange Zeit.

In dieser Situation würde eine Studie mit dem Endpunkt „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ eine deutlich kürzere Beobachtungszeit benötigen als eine Studie mit dem Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität.

2. Viele Studienteilnehmer mit Symptomen versterben aus anderen Gründen.

Diese Konstellation tritt auf, wenn viele Personen mit Symptomen eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums geheilt werden und an anderen Erkrankungen versterben. Dieser Effekt ist auch vorhanden, wenn viele Patienten mit Symptomen noch eine lange Überlebenszeit und somit ein höheres Risiko haben, aus anderen Gründen zu sterben. Verwendet man das Auftreten von Symptomen als Endpunkt, kommt es im Studienverlauf zu mehr Ereignissen als beim Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität. Somit würde man kleinere Studienkollektive benötigen, die Studien würden günstiger.

Der Endpunkt „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ ist in der Regel nicht auf den Totenschein als Datenquelle angewiesen. Nur wenn Personen vorzeitig aus der Studie ausscheiden und so die Erfassung der Symptome nicht möglich ist, wird der Tod als Ereignis eingeschlossen [181]. Um bewerten zu können, welche Erkrankung bei diesen Personen zum Tod geführt hat, ist man auf den Totenschein angewiesen. Hierin besteht eine Fehlerquelle dieses Endpunktes, besonders dann, wenn viele Personen die Studie vorzeitig verlassen, da eine zuverlässige Bestimmung der Todesursache nicht einfach ist. Bei in der Studie verbleibenden Personen wird Tod als Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums nicht als Ereignis eingeschlossen, da wenn Symptome auftreten, diese immer vor und nicht nach dem Tod auftreten. Auf diese Weise wird die Hauptfehlerquelle der krankheitsspezifischen Mortalität vermieden.

Jedoch wird der Endpunkt „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ von Mechanismen verzerrt, die auch die krankheitsspezifische Mortalität beeinflussen. Wie die krankheitsspezifische Mortalität ist auch die „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ anfällig für den „sticky-diagnosis bias“ [26]. Symptome werden bei Personen im Screening-Arm der Studie häufiger der untersuchten Krankheit zugeordnet als bei Personen im ungescreenten Arm. Patienten im Screening-Arm könnten zudem sensibilisiert sein und häufiger über Symptome berichten als Personen in der Kontrollgruppe [181]. Dies würde zu einer Verzerrung zu Ungunsten des Screenings führen.

Der Endpunkt „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ berücksichtigt außerdem nicht unnötige Therapien nach einem falsch-positiven Screeningergebnis. Dies betrifft Patienten, deren Symptome fälschlicherweise einer Krankheit im fortgeschrittenen Stadium zugeordnet werden. Die sich daran anschließenden weiteren Schritte zur Diagnostik und

Therapie, wie zum Beispiel eine Punktion oder eine Chemotherapie, könnten dem Patienten schaden und sogar zu seinem vorzeitigen Tod führen. Das Risiko, dass Symptome fälschlicherweise der untersuchten Erkrankung zugeordnet werden, ist nicht zu vernachlässigen.

Der größte Schwachpunkt ist jedoch die Definition der „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ selbst. Für jede Krankheit müssten individuelle Kriterien aufgestellt werden, welche Symptome zu einem fortgeschrittenen Stadium zählen und welche nicht. Diese Kriterien müssten von einer zentralen Stelle festgelegt werden. Auch die Art und Weise wie man die Häufigkeit von Symptomen bestimmt, müsste klar festgelegt werden. Sollte man die Symptome beispielsweise in einem Fragebogen erheben, den der Patient selbst ausfüllt oder sollte der Arzt dies in einem strukturierten Gespräch durchführen? Ein weiteres Problem können die verblindeten Endpunktkomitees darstellen. Die Zusammensetzung müsste vorher klar festgelegt werden, diese Zusammensetzung müsste auch in zukünftigen Studien beibehalten werden.

All diese Punkte müssten vor dem Beginn einer Studie von einer einzigen Stelle festgelegt werden. Weiterhin müssten alle Folgestudien weltweit diese Definitionen und Vorgehensweisen anwenden, sonst wäre ein Vergleich der Studien in Metaanalysen nicht möglich. Die Schaffung solcher Vorschriften ist schon innerhalb eines Landes komplex. Sollen diese Standards jedoch weltweit angewandt werden, müssen auch die gesundheitsökonomischen und gesundheitspolitischen Unterschiede beachtet werden. Hier ist die Spanne so groß, dass wenn überhaupt ein Kompromiss gefunden wird, dies vermutlich ein unpraktikabler Minimalkompromiss wäre. Der Endpunkt „Incidence of Advanced Symptomatic Disease“ ist zwar in der Theorie sinnvoll, seine Umsetzung ist jedoch praktisch nicht realisierbar.

Es ist anzumerken, dass der Ansatz von Obuchowski et al. bisher nicht beachtet wurde. Eine Suche in den Zitationsdatenbanken Web of Science und Google Scholar konnte keine Arbeiten identifizieren, die den Artikel zitieren.

4.2.3. Excess Mortality

Lenner schlägt vor, die so genannte „Excess Mortality“ zur Erfassung der Krebsmortalität zu nutzen [139]. „Excess Mortality“ ist definiert als die Differenz zwischen der Gesamtmortalität von Krebspatienten und der erwarteten Gesamtmortalität von Menschen ohne

Krebserkrankung. Die erwartete Gesamtmortalität leitet sich vom Produkt aus Personenjahren der Karzinompatienten und der Gesamtmortalität der Population ab [119]. Liegt die Mortalität von Krebspatienten über der von Menschen ohne Krebserkrankung, wird diese erhöhte Mortalität dem jeweiligen Karzinom zugeschrieben. In Screening-Studien wird die „Excess Mortality“ zwischen dem Screening-Arm und dem Nicht-Screening-Arm der Studie verglichen. Hierfür wird die so genannte „Excess Mortality Rate“ berechnet. Diese ergibt sich aus der „Excess Mortality“ dividiert durch die Summe der Personenjahre im jeweiligen Studien-Arm [260].

Die „Excess Mortality“ würde durch ein erfolgreiches Screening-Programm sinken, da durch die Entdeckung eines Karzinoms in einem frühen Stadium eine bessere Therapie möglich wäre und somit eine höhere Heilungschance bestünde. Vorteil der „Excess Mortality“ ist, dass diese nicht auf Totenscheine als Datenquelle zurückgreifen muss, da es genügen würde, die Diagnose des Karzinoms vorliegen zu haben und zu wissen, ob die jeweilige Person noch lebt oder nicht. Zusätzlich bildet dieser Endpunkt die Krebsmortalität genauer ab, da auch die indirekt mit dem Karzinom zusammenhängenden Todesfälle eingeschlossen werden. Hierzu zählen beispielsweise die unter Umständen tödlichen Komplikationen von Operationen und Chemotherapie [139].

Die Verwendung der Gesamtmortalität im Rahmen der „Excess Mortality“ hat den Nachteil der Ungenauigkeit, da die Gesamtmortalität durch multiple Faktoren beeinflusst werden kann, eine Vergleichbarkeit der Studienarme ist somit nicht möglich.

Die „Excess Mortality“ könnte zudem überschätzt werden, wenn Screening-Teilnehmer Risikofaktoren aufweisen, die sowohl mit einer erhöhten Karzinommortalität als auch mit einer erhöhten Gesamtmortalität einhergehen. Ein Beispiel hierfür wäre das Rauchen. Rauchen erhöht die Karzinommortalität und die Mortalität aus anderen mit dem Rauchen assoziierten Erkrankungen [247]. Raucher leiden häufiger an koronaren Herzkrankheiten [208], diese können die Mortalität unabhängig vom Karzinom erhöhen. Die „Excess Mortality“ würde somit überschätzt, folglich würde der Einfluss des Screenings unterschätzt. Auch die Vergleichbarkeit der Gruppen ist schwer herzustellen. In Screening-Studien kann die Vergleichbarkeit der Studien-Arme durch den „Healthy Screenee Bias“ verzerrt werden [247]. Die Verzerrung kommt zustande, da Screening-Teilnehmer unter Umständen gesünder sind als die Gesamtbevölkerung [129, 131]. Die Abweichungen zwischen der Mortalität in der Gesamtbevölkerung und der Mortalität im Screening-Arm sind zum Teil be-

trächtlich [131]. Um diese Fehlerquelle zu umgehen, könnte die Gesamtmortalität aus den Teilnehmern der Studie berechnet werden, die noch nicht am Karzinom erkrankt sind [131].

Ein weiterer Schwachpunkt liegt in der Beeinflussung des Endpunktes durch den Screening-Status der Studienteilnehmer [131]. In Screening-Studien wird in der Regel eine Intention-to-screen-Analyse durchgeführt. Bei dieser Analyse werden alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, auch am Ende in die Auswertung miteinbezogen. Auch Patienten, die während der Studie ausscheiden, werden berücksichtigt. Somit werden auch Personen aus dem Screening-Arm berücksichtigt, die zwar eine Einladung zum Screening bekommen haben, dieser jedoch nicht gefolgt sind. Screening-Teilnehmer sind in der Regel gesünder als solche, die der Einladung zum Screening nicht folgen. Durch Screenings werden Karzinome also deutlich häufiger bei gesünderen Teilnehmern mit einem geringeren Mortalitätsrisiko entdeckt [131]. Kranse et al. konnten zeigen, dass dieses Vorgehen die „Excess Mortality“ stark verzerren kann. Sie schlagen vor, die tatsächliche Teilnahme am Screening und nicht nur die bloße Einladung zu beachten. Diese Vorgehensweise vermeidet jedoch auch nicht den „Healthy Screenee-Bias“.

Der Endpunkt „Excess Mortality“ wird in einigen Studien als Endpunkt verwendet [119, 131, 139, 140, 234, 246, 247]. Da sich der „Healthy-Screenee Bias“ kaum vermeiden lässt [12, 167], ist die Verwendung der „Excess Mortality“ zur Beurteilung von Screening-Studien kritisch zu betrachten.

4.2.4. Late-Stage-Disease als Alternative

Als alternativer Endpunkt zur Beurteilung von Screening-Studien könnte das Kriterium Late-Stage-Disease dienen.

Late-Stage-Disease bezeichnet ein spätes Krankheitsstadium von malignen Erkrankungen mit Fernmetastasen. In diesem Stadium ist eine kurative Therapie des Patienten in der Regel nicht mehr möglich, die Prognose ist häufig schlecht [1, 63, 91, 105, 155, 244, 259]. Schon heute wird Late-Stage-Disease als intermediärer Endpunkt genutzt, um den frühzeitigen Einfluss eines Screening-Programmes zu messen [11, 256]. Auch besteht Einigkeit darüber, dass ein erfolgreiches Screening-Programm die Anzahl der Stadien mit Fernmetastasen verringert und somit langfristig zu einer verringerten krankheitsspezifischen Mortalität führt [11, 14]. Die Entwicklung der Inzidenz von Spätstadien wird genutzt, um den Nutzen von Screening-Programmen auf Populationsebene zu untersuchen [13, 15, 52, 70, 92, 99, 147, 172, 241]. Manchmal wird der Endpunkt Late-Stage-Disease in Fall-Kontroll-Studien [71, 130] als primärer Endpunkt verwendet. Jedoch wird das Kriterium Late-Stage-Disease bisher nicht von randomisierten klinischen Studien als primärer Endpunkt genutzt. Es ist verwunderlich, dass dieser Endpunkt nicht häufiger verwendet wird, da er das eigentliche Ziel von Karzinomscreenings sehr gut beschreibt.

Ziel eines Screenings ist die Entdeckung von malignen Erkrankungen in Frühstadien. Durch die frühe Entdeckung soll die Therapie besser wirksam und somit die Chancen auf Heilung größer sein. Es müsste also langfristig zu einer Verringerung der Patientenzahlen mit tödlichen Spätstadien kommen, da viele früh entdeckt und behandelt werden, und somit nicht mehr das Spätstadium der Erkrankung erreichen [43].

Zur Evaluation von Screening-Programmen könnte die Late-Stage-Disease besser geeignet sein als die bisher genutzte krankheitsspezifische Mortalität. Ein großer Vorteil der Late-Stage-Disease ist, dass sie einfacher und sicherer festzustellen ist als die Todesursache, auf der die krankheitsspezifische Mortalität basiert. Durch die hochauflösende Schnittbildgebung lassen sich Metastasen sehr gut detektieren [54, 106, 201, 207, 218], die Bilder können im Zweifelsfall von mehreren Personen begutachtet werden und noch viele Jahre später ausgewertet werden.

Durch den Endpunkt Late-Stage-Disease lässt sich der Einfluss des Screenings deutlich besser einschätzen als durch die krankheitsspezifische Mortalität. Bei der krankheitsspezifischen Mortalität lässt sich der Beitrag des Screenings zur Reduktion der Mortalität nicht von anderen Einflussgrößen wie einer verbesserten Therapie abgrenzen. Die Schätzungen,

welchen Anteil beispielsweise das Mammographie-Screening an der Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität hat, schwanken zwischen 28 % und 65 % [24].

Da die Diagnose eines Karzinoms unabhängig von der Therapie ist, kann der Endpunkt Late-Stage-Disease helfen, den Einfluss von Screening vom Einfluss der Therapie zu trennen und besser quantifizierbar zu machen [16]. Durch die Verwendung des Endpunktes Late-Stage-Disease ließen sich die Dauer und somit die Kosten für Screening-Studien senken, da das Ereignis der Fernmetastase früher auftritt als der Tod.

Zur Bewertung von Screenings wird auch die Überlebenszeit seit der Diagnose, häufig als 5-Jahres-Überlebensrate, angegeben. Diese ist jedoch anfällig für einige Verzerrungseffekte (engl. bias), dies trifft jedoch nicht auf die Endpunkte Late Stage Disease oder krankheitsspezifische Mortalität zu.

Der erste Bias ist der Vorlaufzeit (lead time)-Bias. Man stelle sich eine Gruppe von Frauen vor, die zur Zeit nicht am Mammographie-Screening teilnehmen. Bei allen diesen Frauen würde nun im Alter von 67 Jahren Brustkrebs diagnostiziert. Drei Jahre später versterben alle am Mamma-Karzinom. Die 5-Jahres-Überlebensrate würde also 0 % betragen. Nimmt man jetzt jedoch an, dass die gleiche Gruppe Frauen am Screening teilnimmt und im Alter von 60 Jahren die Diagnose Brustkrebs bekommt. Die Frauen sterben im Alter von 70 Jahren, sie leben also genauso lange wie ohne Screening. Jetzt beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 100 %, jedoch hat sich an der maximalen Lebensdauer durch das Screening nichts geändert. Der Vorlaufzeit-Bias verlängert die Überlebensrate scheinbar durch eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes [50]. Der Endpunkt Late-Stage-Disease ist davon nicht betroffen, da nicht der Zeitpunkt der Diagnose von Fernmetastasen entscheidend ist, sondern nur ob Fernmetastasen auftreten oder nicht.

Der zweite Bias ist der Überdiagnose (length time) –Bias. Als Beispiel soll hier eine Gruppe von 10.000 Frauen dienen, 100 von ihnen erkranken an einem progressiven Mamma-Karzinom, keine nimmt an einem Screening-Programm teil. Jetzt werden zu einem bestimmten Zeitpunkt alle Mamma-Karzinome durch symptomatische Beschwerden diagnostiziert. Fünf Jahre nach der Diagnose leben noch 45 Patientinnen, 55 sind an ihrem Karzinom verstorben, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt also 45 %. Nimmt jedoch diese Gruppe Frauen an einem Screening-Programm teil, werden 100 progressive und 200 nicht-

progressive Karzinome detektiert. Die nicht-progressiven Karzinome haben mindestens für die nächsten fünf Jahre eine gute Prognose. Fünf Jahre nach der Diagnose leben noch 245 Patientinnen, 55 sind wie im ersten Fall verstorben. Jetzt beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 81 %, jedoch wurde keine Frau vor dem Tod durch das Mamma-Karzinom bewahrt. Der Begriff Überdiagnose beschreibt die Entdeckung von Pseudoerkrankungen im Rahmen von Screenings [254]. Diese Erkrankungsfälle lassen sich histopathologisch als Karzinom definieren, sind jedoch kaum progressiv, sie bedrohen also das Leben des Patienten nicht. Es kommt vielleicht noch nicht einmal zu Beeinträchtigungen oder Symptomen [50]. Diese Personen profitieren also nicht von der Früherkennung, sind jedoch den Risiken der Diagnostik und den daraus folgenden Ergebnissen ausgeliefert. Der Endpunkt Late-Stage-Disease ist von diesem Bias nicht betroffen, da beim Auftreten von Metastasen die Progression schon weit fortgeschritten ist, und das Karzinom mit großer Wahrscheinlichkeit die Lebenszeit des Patienten nicht unerheblich verkürzen wird.

Mögliche Schwäche des Late-Stage-Disease

Kein Endpunkt ist ohne potentielle Schwächen, auch der Endpunkt Late-Stage-Disease nicht. Ein Schwachpunkt des Endpunktes Late-Stage-Disease sind Patienten, die an einem metastasierten Zweitmalignom leiden, dieses jedoch nicht entdeckt wird. Beispiel hierfür sind multiple primäre maligne Neoplasien. Die Prävalenz von multiplen primären Neoplasien bei Krebspatienten liegt zwischen 0,734 % - 11,7 % [55].

Ein Beispiel für das Auftreten von Zweitmalignomen in Screening-Studien ist die Malmö-Studie. In dieser Mammographie-Studie wurde die Mortalität von Frauen mit oder ohne Mammographie untersucht. Hier zeigte sich, dass von den 193 verstorbenen Frauen mit Brustkrebs 41 an mindestens einem weiteren Karzinom erkrankt waren [7].

Da die Detektion von Fernmetastasen heute in der Regel durch radiologische Bildgebungsverfahren erfolgt, ist es bei mehr als einem Malignom nicht einfach möglich den Primärtumor zuzuordnen. Wird zum Beispiel ein kleines Zweitmalignom übersehen, könnte eine Fernmetastase des Zweitmalignoms im Sinne eines Sticky-Diagnosis-Bias [26] dem ersten Malignom zugeordnet werden.

Eine Frau nimmt beispielsweise an einer Mammographie-Studie teil und ist dem Screening-Arm zugeordnet. Bei der Frau wird im Screening eine karzinomverdächtige Läsion entdeckt, der Verdacht auf ein Mamma-Karzinom bestätigt sich anschließend. Die Patientin wird therapiert und zur Kontrolle der Therapie findet eine regelmäßige Bildgebung statt, es werden keine Fernmetastasen festgestellt. Die Frau leidet jedoch zusätzlich an ei-

nem unerkannten Pankreas-Karzinom, dieses bildet zwischen zwei Kontrollen eine Fernmetastase aus. Im Rahmen der nächsten Kontroll-Bildgebung wird die Metastase entdeckt und fälschlicherweise dem Mamma-Karzinom zugeordnet. Der Endpunkt Late-Stage-Disease ist scheinbar erreicht, das Screening war bei dieser Patientin scheinbar nicht vorteilhaft.

Damit der Endpunkt Late-Stage-Disease durch solche Ereignisse in seiner Zuverlässigkeit entscheidend geschwächt wird, müssen einige Voraussetzungen gegeben sein.

1. Es müssen viele Zweitmalignome vorliegen,
2. diese müssen in einer Vielzahl der Fälle metastasieren und
3. die Zweitmalignome werden häufig nicht als solche erkannt und die Metastase wird dem Primärkarzinom zugeordnet.

Nur wenn diese drei Bedingungen zutreffen, kann der Effekt eines Screenings mit Hilfe der Late-Stage-Disease nicht zuverlässig klassifiziert werden. Diese Konstellation erscheint jedoch nicht sehr wahrscheinlich.

Fazit zum Late-Stage-Disease

Betrachtet man alle Vor- und Nachteile der Endpunkte Late-Stage-Disease und krankheitsspezifischer Mortalität, hat der Late-Stage-Disease einen Schwachpunkt bei unentdeckten und metastasierten Zweitmalignomen, deren Einfluss sich nicht sicher festlegen lässt. Diese möglichen Verzerrungen können jedoch auch krankheitsspezifische Mortalität beeinflussen. Da der Endpunkt Late-Stage-Disease jedoch nicht auf die fehlerbehaftete Todesursachenbestimmung angewiesen ist, ist dieser Endpunkt härter als der bisherige Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität und sollte in Screening-Studien zukünftig verwendet werden.

5. Zusammenfassung

Screening-Untersuchungen haben zum Ziel aus einer Gruppe asymptomatischer Personen diejenigen zu identifizieren, die an einer Erkrankung leiden, diese jedoch noch nicht bemerkt haben. Vor der Einführung eines organisierten Screening-Programms ist es sehr wichtig zu evaluieren, ob das Programm sinnvoll ist und ob es möglicherweise negative Effekte hat, da von einem solchen Programm eine sehr große Personengruppe betroffen ist. Dies geschieht im Rahmen von randomisierten Studien, wobei die Wahl des Endpunktes besonderen Anforderungen zu genügen hat. In diesen Studien wird als Endpunkt am häufigsten die krankheitsspezifische Mortalität verwendet. Die Erfassung der krankheitsspezifischen Mortalität basiert auf der korrekten Feststellung der Todesursache. Diese Feststellung ist fehleranfällig, weil zum einen jeder Patient diesen Endpunkt erreicht und zudem die eindeutige Klärung der Todesursache in vielen Fällen sehr unsicher ist. Aus diesem Grund sollte überlegt werden, ob es zuverlässigere Endpunkte für Screening-Studien gibt. Möglicherweise ist „Late-Stage-Disease“ als Endpunkt besser geeignet, weil dieser Endpunkt als positives Zeichen ein spätes Krankheitsstadium signalisiert und nur ein Teil der Patienten in Screening-Programmen diesen Endpunkt erreichen werden. Der Begriff Late-Stage-Disease bezeichnet bei malignen Tumorerkrankungen ein spätes Krankheitsstadium mit Fernmetastasen.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob der Endpunkt Late-Stage-Disease ein sinnvoller Endpunkt in Screening-Studien ist. Hierfür wurde für den Zeitraum von 2004 bis 2014 eine Literaturrecherche durchgeführt und nach Veröffentlichungen zum Karzinom-Screening gesucht, die den Endpunkt krankheitsspezifische Mortalität verwenden oder diskutieren und ob diese von den Autoren kritisch beurteilt wurde. Um das Ergebnis dieser Arbeiten zu klassifizieren, wurde ein vierstufiges System zur Graduierung der Kritik von Ablehnung bis hin zu bedingungsloser Akzeptanz des Endpunktes erstellt. Die gefundenen Arbeiten wurden der jeweiligen Kategorie zugeordnet.

Bei der Auswertung der gefundenen Publikationen zeigte sich, dass nur eine kleine Minderheit die Verwendung des Endpunktes krankheitsspezifische Mortalität ablehnt. Durch diese breite Akzeptanz kann der Eindruck entstehen, dass dieser Endpunkt unproblematisch und zuverlässig sei. Die krankheitsspezifische Mortalität hat jedoch nachgewiesenermaßen Schwachpunkte, die die Verwendung als Endpunkt sehr zweifelhaft erscheinen lassen. Hierzu zählen die ungenaue Definition der krankheitsspezifischen Mortalität und Feh-

ler bei der Feststellung der Todesursache. Zusätzlich kann der Endpunkt durch den Sticky-diagnosis- und den Slippery-linkage-Bias verzerrt werden.

Sticky-diagnosis-Bias: Bei einem Patienten im Screening-Arm einer Studie wird das entsprechende Karzinom festgestellt; der Patient verstirbt schließlich. Allerdings wird sein Tod mit einer höheren Wahrscheinlichkeit dem gefundenen Karzinom zugeordnet als einer anderen Todesursache.

Slippery-linkage-Bias: Bei Patienten mit einem positiven Screening-Befund werden häufig invasive Eingriffe zur Sicherung der Diagnose oder zur Therapie des Karzinoms durchgeführt. Ein Patient erleidet beispielsweise nach einer Tumoroperation Komplikationen und muss stationär behandelt werden; er verstirbt schließlich. Je länger die Operation und sein Tod zeitlich auseinander liegen, desto wahrscheinlicher wird sein Tod nicht dem Tumor zugeschrieben, da mit der Zeit viele andere mögliche Todesursachen wie zum Beispiel eine Sepsis oder Pneumonie auftreten können. Solche Todesfälle würden dann nicht mehr zur krankheitsspezifischen Mortalität gezählt.

Zusätzlich ist der Totenschein als Datenquelle für die krankheitsspezifische Mortalität nicht zuverlässig und die Prüfung der Richtigkeit des Totenscheins im Rahmen von Studien nicht sicher möglich.

Die bisher vorgeschlagenen Alternativen zur krankheitsspezifischen Mortalität können nicht als Ersatz dienen. Die Endpunkte Gesamtmortalität, Incidence of Advanced Symptomatic Disease und die Excess Mortality werden durch verschiedene Mechanismen verzerrt oder sind in der Praxis nicht umsetzbar.

Der Endpunkt Late-stage-Disease stellt eine Alternative zur krankheitsspezifischen Mortalität da. Ein erfolgreiches Screening-Programm führt zu einer Reduktion der Patienten mit Fernmetastasen. Somit bildet der Endpunkt Late-Stage-Disease das unmittelbare Ziel eines Screening-Programms ab, nämlich durch die Entdeckung des Karzinoms in einem Frühstadium und durch eine nachfolgende Therapie die Progression in ein Spätstadium zu verhindern. Der Endpunkt ist unabhängig von der Mortalität und umgeht somit viele mögliche Fehlerquellen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Endpunkt Late-Stage-Disease geeigneter ist als die krankheitsspezifische Mortalität und in Screening-Studien zukünftig verwendet werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbasi S, Badheeb A: Prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients: Patient characteristics and type of chemotherapy. *Lung Cancer Int*, 2011: 1-4 (2011)
2. Aklimunnessa K, Mori M, Khan MM, Sakauchi F, Kubo T, Fujino Y, Suzuki S, Tokudome S, Tamakoshi A, JACC Study Group, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, Iso H, Mikami H, Inaba Y, Hoshiyama Y, Suzuki H, Shimizu H, Toyoshima H, Wakai K, Ito Y, Hashimoto S, Kikuchi S, Koizumi A, Kawamura T, Watanabe Y, Miki T, Date C, Sakata K, Nose T, Hayakawa N, Yoshimura T, Shibata A, Okamoto N, Shino H, Ohno Y, Kitagawa T, Kuroki T, Tajima K: Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*, 36: 511-518 (2006)
3. Alibhai SM: Cancer screening: the importance of outcome measures. *Crit Rev Oncol Hematol*, 57: 215-224 (2006)
4. Allan GM, Chetner MP, Donnelly BJ, Hagen NA, Ross D, Ruether JD, Venner P, Toward Optimized Practice Prostate Cancer Working Group: Furthering the prostate cancer screening debate (prostate cancer specific mortality and associated risks). *Can Urol Assoc J*, 5: 416-421 (2011)
5. Allgood PC, Warwick J, Warren RM, Day NE, Duffy SW: A case-control study of the impact of the East Anglian breast screening programme on breast cancer mortality. *Br J Cancer*, 98: 206-209 (2008)
6. Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS: Assessing the impact of screening mammography: Breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). *Breast Cancer Res Treat*, 99: 333-340 (2006)
7. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J, Sigfusson B: Mammographic screening and mortality from

- breast cancer: The Malmö mammographic screening trial. *British medical journal*, 297: 943-948 (1988)
8. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, PLCO Project Team: Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 104: 125-132 (2012)
 9. Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Urtiaga AB, Ardanaz E, Sanz ME, Castilla J, Egues N: Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med screen*, 14: 14-20 (2007)
 10. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J, UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 375: 1624-1633 (2010)
 11. Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J: Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol*, 51: 659-664 (2007)
 12. Autier P, Boniol M: Pitfalls in using case-control studies for the evaluation of the effectiveness of breast screening programmes. *Eur J Cancer Prev*, 22: 391-397 (2013)
 13. Autier P, Boniol M: The incidence of advanced breast cancer in the West Midlands, United Kingdom. *Eur J Cancer Prev*, 21: 217-221 (2012)
 14. Autier P, Boniol M: Breast cancer screening: evidence of benefit depends on the method used. *BMC Med*, 10: 163 (2012)

15. Autier P, Boniol M, Middleton R, Dore J -, Hery C, Zheng T, Gavin A: Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol*, 22: 1726-1735 (2011)
16. Autier P, Hery C, Haukka J, Boniol M, Byrnes G: Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J Clin Oncol*, 27: 5919-5923 (2009)
17. Autier P, Koechlin A, Smans M, Vatten L, Boniol M: Mammography screening and breast cancer mortality in Sweden. *J Natl Cancer Inst*, 104: 1080-1093 (2012)
18. Avgerinos DV, Bjornsson J: Malignant neoplasms: discordance between clinical diagnoses and autopsy findings in 3,118 cases. *APMIS*, 109: 774-780 (2001)
19. Ayoub T, Chow J: The conventional autopsy in modern medicine. *J R Soc Med*, 101: 177-181 (2008)
20. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, Byers T, Colditz GA, Gould MK, Jett JR, Sabichi AL, Smith-Bindman R, Wood DE, Qaseem A, Detterbeck FC: Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*, 307: 2418-2429 (2012)
21. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB: Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*, 297: 953-961 (2007)
22. Baines CJ: Rational and irrational issues in breast cancer screening. *Cancers*, 3: 252-266 (2011)
23. Bergstrahl EJ, Roberts RO, Farmer SA, Slezak JM, Lieber MM, Jacobsen SJ: Population-based case-control study of PSA and DRE screening on prostate cancer mortality. *Urology*, 70: 936-941 (2007)

24. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt J S, Yakovlev AY, Habbema JDF, Feuer EJ: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*, 353: 1784-1792 (2005)
25. Black WC: Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. *Cancer*, 110: 2370-2384 (2007)
26. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG: All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 94: 167-173 (2002)
27. Bleyer A, Welch HG: Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*, 367: 1998-2005 (2012)
28. Blom J, Yin L, Liden A, Dolk A, Jeppsson B, Pahlman L, Holmberg L, Nyren O: A 9-year follow-up study of participants and nonparticipants in sigmoidoscopy screening: importance of self-selection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17: 1163-1168 (2008)
29. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M: Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*, 348: g2467 (2014)
30. Brodersen J, Siersma VD: Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med*, 11: 106-115 (2013)
31. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E, EUROSCREEN Working Group: The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*, 19: 14-25 (2012)
32. Brown BW, Brauner C, Minnotte MC: Noncancer deaths in white adult cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 85: 979-987 (1993)

33. Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schroder FH, Roobol MJ: Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *Eur Uro*, 59: 498-505 (2011)
34. Bundesministerium für Gesundheit. Früherkennung & Vorsorge: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/leistungen/frueherkennung-vorsorgeleistungen.html> (03.06.2015)
35. Burger EH, van der Merwe L, Volmink J: Errors in the completion of the death notification form. *S Afr Med J*, 97: 1077-1081 (2007)
36. Burton EC, Troxclair DA, Newman WP, 3rd: Autopsy diagnoses of malignant neoplasms: how often are clinical diagnoses incorrect? *JAMA*, 280: 1245-1248 (1998)
37. Byun W, Sieverdes JC, Sui X, Hooker SP, Lee CD, Church TS, Blair SN: Effect of positive health factors and all-cause mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*, 42: 1632-1638 (2010)
38. Cambridge B, Cina SJ: The accuracy of death certificate completion in a suburban community. *Am J Forensic Med Pathol*, 31: 232-235 (2010)
39. Chiles C: Lung cancer screening: achieving a reduction in mortality. *Semin Roentgenol* 46: 230-240 (2011)
40. Choconta-Piraquive LA, Alvis-Guzman N, De la Hoz-Restrepo F: How protective is cervical cancer screening against cervical cancer mortality in developing countries? The Colombian case. *BMC Health Serv Res*, 10: 270 (2010)
41. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, Koenig HC, Lam C, Maltz A, Ruggie JB, Lin K: Screening for prostate cancer: a

- review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 155: 762-771 (2011)
42. Christiansen P, Vejborg I, Kroman N, Holten I, Garne JP, Vedsted P, Moller S, Lynge E: Position paper: breast cancer screening, diagnosis, and treatment in Denmark. *Acta Oncol*, 53: 433-444 (2014)
 43. Chu KC, Kramer BS, Smart CR: Analysis of the role of cancer prevention and control measures in reducing cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*, 83: 1636-1643 (1991)
 44. Church TR, Ederer F, Mandel JS: Re: All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 94: 861 (2002)
 45. Ciatto S, Gervasi G, Gorini G, Lombardi C, Zappa M, Crocetti E: Prostate cancer specific mortality in the Florence screening pilot study cohort 1992-1993. *Eur J Cancer*, 42: 1858-1862 (2006)
 46. Coldman A, Phillips N, Warren L, Kan L: Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *Int J Cancer*, 120: 1076-1080 (2007)
 47. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, Zhang B, Payne J, Doyle G, Ahmad R: Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 106: 1-7 (2014)
 48. Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, Froehlich G, Blake D, Vickers MA, Gehr GA, Raheb NH, Sullivan G, Peduzzi P: The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med*, 166: 38-43 (2006)
 49. Costantini AS, Martini A, Puliti D, Ciatto S, Castiglione G, Grazzini G, Zappa M: Colorectal cancer mortality in two areas of Tuscany with different screening exposures. *J Natl Cancer Inst*, 100: 1818-1821 (2008)

50. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS: Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol*, 37: 202-215 (2010)
51. D'Andrea N, Sanguinetti CM: Lung cancer screening with low-dose CT: Its effectiveness in early diagnosis and in mortality reduction. *Multidiscip Respir Med*, 4: 334-343 (2009)
52. de Glas NA, de Craen AJ, Bastiaannet E, Op 't Land EG, Kiderlen M, van de Water W, Siesling S, Portielje JE, Schuttevaer HM, de Bock GT, van de Velde CJ, Liefers GJ: Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 349: g5410 (2014)
53. de Pangher Manzini V, Revignas MG, Brollo A: Diagnosis of malignant tumor: comparison between clinical and autopsy diagnoses. *Hum Pathol*, 26: 280-283 (1995)
54. Del Vescovo R, Frauenfelder G, Giurazza F, Piccolo CL, Cazzato RL, Grasso RF, Schena E, Zobel BB: Role of whole-body diffusion-weighted MRI in detecting bone metastasis. *Radiol Med*, 119: 758-766 (2014)
55. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP: Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol*, 26: 79-83 (2003)
56. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P: Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 341: 4543 (2010)
57. Dominioni L, Poli A, Mantovani W, Pisani S, Rotolo N, Paolucci M, Sessa F, Conti V, D'Ambrosio V, Paddeu A, Imperatori A: Assessment of lung cancer mortality reduction after chest X-ray screening in smokers: a population-based cohort study in Varese, Italy. *Lung Cancer*, 80: 50-54 (2013)

58. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC: Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer*, 115: 5007-5017 (2009)
59. Doria-Rose VP, Marcus PM: Death certificates provide an adequate source of cause of death information when evaluating lung cancer mortality: an example from the Mayo Lung Project. *Lung Cancer*, 63: 295-300 (2009)
60. Doria-Rose VP, Marcus PM, Miller AB, Bergstralh EJ, Mandel JS, Tockman MS, Prorok PC: Does the source of death information affect cancer screening efficacy results? A study of the use of mortality review versus death certificates in four randomized trials. *Clin Trials*, 7: 69-77 (2010)
61. Duffy SW, Yen AM, Chen TH, Chen SL, Chiu SY, Fan JJ, Smith RA, Vitak B, Tabar L: Long-term benefits of breast screening. *Breast Cancer Manag*, 1: 31-38 (2012)
62. Duffy SW, Smith RA, Gabe R, Tabár L, Yen AM, Chen TH: Screening for Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 14: 671-697 (2005)
63. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, Jemal A, Cho H, Anderson RN, Kohler BA, Ehemann CR, Ward EM: Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*, 120: 1290-1314 (2014)
64. Efstathiou JA, Chen MH, Catalona WJ, McLeod DG, Carroll PR, Moul JW, Roehl KA, D'Amico AV: Prostate-specific antigen-based serial screening may decrease prostate cancer-specific mortality. *Urology*, 68: 342-347 (2006)

65. Ekelund G, Manjer J, Zackrisson S: Population-based screening for colorectal cancer with faecal occult blood test--do we really have enough evidence? *Int J Colorectal Dis*, 25: 1269-1275 (2010)
66. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK: Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Medicine / Public Library of Science*, 9: e1001352 (2012)
67. Fall K, Stromberg F, Rosell J, Andren O, Varenhorst E, South-East Region Prostate Cancer G: Reliability of death certificates in prostate cancer patients. *Scand J Uro Nephrol*, 42: 352-357 (2008)
68. Fielder HM, Warwick J, Brook D, Gower-Thomas K, Cuzick J, Monypenny I, Duffy SW: A case-control study to estimate the impact on breast cancer death of the breast screening programme in Wales. *J Med Screen*, 11: 194-198 (2004)
69. Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Peirson L, Gauld M and Yan Yun L. Breast Cancer Screening: <http://canadiantaskforce.ca/perch/resources/systematic-review2.pdf> (12.12.2014)
70. Fracheboud J, Otto SJ, Van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, De Koning HJ: Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer*, 91: 861-867 (2004)
71. Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP Jr, Selby JV: Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet*, 337: 1526-1529 (1991)
72. Gabe R, Duffy SW: Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol*, 16: 153-162 (2005)
73. Gabe R, Tryggvadottir L, Sigfusson BF, Olafsdottir GH, Sigurdsson K, Duffy SW: A case-control study to estimate the impact of the Icelandic population-

- based mammography screening program on breast cancer death. *Acta radiol*, 48: 948-955 (2007)
74. Gail MH, Katki HA: Re: All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 94: 862 (2002)
 75. Galit W, Green MS, Lital KB: Routine screening mammography in women older than 74 years: a review of the available data. *Maturitas*, 57: 109-119 (2007)
 76. Garcia Fernandez A, Chabrera C, Garcia Font M, Fraile M, Lain JM, Gonzalez S, Corral C, Torras M, Torres J, Teixido M, Barco I, Lopez R, Gonzalez C, Pessarrodona A, Gimenez N: Mortality and recurrence patterns of breast cancer patients diagnosed under a screening programme versus comparable non-screened breast cancer patients from the same population: analytical survey from 2002 to 2012. *Tumour Biol* 35: 1945-1953 (2014)
 77. Gobbato F, Vecchiet F, Barbierato D, Melato M, Manconi R: Inaccuracy of death certificate diagnoses in malignancy: an analysis of 1,405 autopsied cases. *Hum Pathol*, 13: 1036-1038 (1982)
 78. Godtman R, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J: High accuracy of Swedish death certificates in men participating in screening for prostate cancer: a comparative study of official death certificates with a cause of death committee using a standardized algorithm. *Scand J Urol Nephrol*, 45: 226-232 (2011)
 79. Goldoni C A, Bonora K, Ciatto S, Giovannetti L, Patriarca S, Sapino A, Sarti S, Puliti D, Paci E, IMPACT Working G: Misclassification of breast cancer as cause of death in a service screening area. *Cancer Causes Control*, 20: 533-538 (2009)
 80. Gorini G, Zappa M, Miccinesi G, Paci E, Seniori Costantini A: Breast cancer mortality trends in two areas of the province of Florence, Italy, where screening programmes started in the 1970s and 1990s. *Br J Cancer*, 90: 1780-1783 (2004)

81. Gotzsche PC: Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. *Dan Med Bull*, 58: A4246 (2011)
82. Gotzsche PC, Jorgensen KJ: Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane Database Syst Rev*, 6: CD001877 (2013)
83. Grinberg LT, Ferraz da Silva LF, Galtarossa Xavier AC, Nascimento Saldiva PH, Mauad T: Clinico-pathological discrepancies in the diagnoses of solid malignancies. *Pathol Res Pract*, 204: 867-873 (2008)
84. Habbema D, De Kok IM, Brown ML: Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. *Milbank Q*, 90: 5-37 (2012)
85. Hamza S, Cottet V, Touillon N, Dancourt V, Bonithon-Kopp C, Lepage C, Faivre J: Long-term effect of faecal occult blood screening on incidence and mortality from colorectal cancer. *Dig Liver Dis*, 46: 1121-1125 (2014)
86. Hanley JA, McGregor M, Liu Z, Strumpf EC, Dendukuri N: Measuring the mortality impact of breast cancer screening. *Can J Public Health*, 104: e437-e442 (2013)
87. Harris R, Yeatts J, Kinsinger L: Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Prev Med*, 53: 108-114 (2011)
88. Haukka J, Byrnes G, Boniol M, Autier P: Trends in breast cancer mortality in Sweden before and after implementation of mammography screening. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 6: e22422 (2011)
89. Hayes JH, Barry MJ: Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 311: 1143-1149 (2014)

90. Health QO: Fecal Occult Blood Test for Colorectal Cancer Screening: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 9: 1-40 (2009)
91. Heidenreich A, Pfister D, Merseburger A, Bartsch G: Castration-resistant prostate cancer: Where we stand in 2013 and what urologists should know. *Eur Urol*, 64: 260-265 (2013)
92. Helvie MA, Chang JT, Hendrick RE, Banerjee M: Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer*, 120: 2649-2656 (2014)
93. Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, Yip R, DeLancey JO, Foy M: Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening. *Lung Cancer*, 71: 328-332 (2011)
94. Heresbach D, Manfredi S, D'halluin PN, Bretagne JF, Branger B: Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18: 427-433 (2006)
95. Hewitson P, Glasziou Paul P, Irwig L, Towler B, Watson E: Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD001216 (2007)
96. Heywang-Koebrunner S, Bock K, Heindel W, Hecht G, Regitz-Jedermann L, Hacker A, Kaeab-Sanyal V: Mammography Screening as of 2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 73: 1007-1016 (2013)
97. Hoel DG, Ron E, Carter R, Mabuchi K: Influence of death certificate errors on cancer mortality trends. *J Natl Cancer Inst*, 85: 1063-1068 (1993)
98. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M, Norwegian Colorectal Cancer Prevention Study Group: Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ*, 338: b1846 (2009)

99. Hofvind S, Lee CI, Elmore JG: Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat*, 135: 291-299 (2012)
100. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Moller B: Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*, 119: 3106-3112 (2013)
101. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G: Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev*, 9: CD009259 (2013)
102. Holme O, Loberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernan MA, Aas E, Eide TJ, Skovlund E, Schneede J, Tveit KM, Hoff G: Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312: 606-615 (2014)
103. Horeweg N, van Klaveren RJ, Groen HJ, Lammers JW, Weenink C, Nackaerts K, Mali W, Oudkerk M, de Koning HJ: Blinded and uniform cause of death verification in a lung cancer CT screening trial. *Lung Cancer*, 77: 522-525 (2012)
104. Horeweg N, De Koning H: The importance of screening for lung cancer. *Expert Rev Respir Med*, 8: 597-614 (2014)
105. Hou MM, Liu X, Wheler J, Naing A, Hong D, Bodurka D, Schmeler K, Tsimberidou A, Janku F, Zinner R, Piha-Paul S, Hu CY, Lu K, Kurzrock R, Fu S: Outcomes of patients with metastatic cervical cancer in a phase I clinical trials program. *Anticancer Res*, 34: 2349-2355 (2014)
106. Houssami N, Costelloe CM: Imaging bone metastases in breast cancer: Evidence on comparative test accuracy. *Ann Oncol*, 23: 834-843 (2012)

107. Howard DH, Ekwueme DU, Gardner JG, Tangka FK, Li C, Miller JW: The impact of a national program to provide free mammograms to low-income, uninsured women on breast cancer mortality rates. *Cancer*, 116: 4456-4462 (2010)
108. Howrey BT, Kuo YF, Lin YL, Goodwin JS: The impact of PSA screening on prostate cancer mortality and overdiagnosis of prostate cancer in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68: 56-61 (2013)
109. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H: Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 11: 725-732 (2010)
110. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, Zakher B, Fu R, Slatore CG: Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*, 159: 411-420 (2013)
111. Ilic D, Neuberger Molly M, Djulbegovic M, Dahm P: Screening for prostate cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD004720 (2013)
112. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening: The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 380: 1778-1786 (2012)
113. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, Passera E, Angeli E, Chiarenza M, Aranzulla G, Cariboni U, Errico V, Inzirillo F, Bottoni E, Voulaz E, Alloisio M, Destro A, Roncalli M, Santoro A, Ravasi G, DANTE Study Group: A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 180: 445-453 (2009)
114. Irvin VL, Kaplan RM: Screening mammography & breast cancer mortality: meta-analysis of quasi-experimental studies. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 9: e98105 (2014)

115. James DS, Bull AD: Information on death certificates: cause for concern? *J Clin Pathol*, 49: 213-216 (1996)
116. Jin AZ, Louange EC, Chow KY, Fock CW: Evaluation of the National Cervical Cancer Screening Programme in Singapore. *Singapore Med J*, 54: 96-101 (2013)
117. Jin P, Wu Z, Li S, Li S, Wang J, Wang Z, Lu J, Cui X, Han Y, Rao J, Sheng J: Colorectal cancer screening with fecal occult blood test: A 22-year cohort study. *Oncol Lett*, 6: 576-582 (2013)
118. Johansson LA, Westerling R, Rosenberg HM: Methodology of studies evaluating death certificate accuracy were flawed. *J Clin Epidemiol*, 59: 125-131 (2006)
119. Jonsson H, Bordas P, Wallin H, Nystrom L, Lenner P: Service screening with mammography in Northern Sweden: effects on breast cancer mortality - an update. *J Med Screen*, 14: 87-93 (2007)
120. Jorgensen KJ, Zahl PH, Gotzsche PC: Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ*, 340: 1241 (2010)
121. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK: Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 770-775 (2009)
122. Kalager M, Loberg M, Bretthauer M, Adami H: Comparative analysis of breast cancer mortality following mammography screening in Denmark and Norway. *Ann Oncol*, 25: 1137-1143 (2014)
123. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami H: Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*, 363: 1203-1210 (2010)

124. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami H, Van Ballegooijen M, Regula J, Van Leerdam M, Stefansson T, Pahlman L, Dekker E, Hernan MA, Garborg K, Hoff G: The NordICC Study: Rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*, 44: 695-702 (2012)
125. Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S: Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *N Z Med J*, 120: U2629 (2007)
126. Kilpelainen TP, Tammela TL, Malila N, Hakama M, Santti H, Maattanen L, Stenman UH, Kujala P, Auvinen A: Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst*, 105: 719-725 (2013)
127. Kjellman A, Akre O, Norming U, Tornblom M, Gustafsson O: 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol*, 181: 1615-1621 (2009)
128. Kopans DB, Halpern E: Re: All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 94: 863 (2002)
129. Kopans DB, Monsees B, Feig SA: Screening for cancer: when is it valid? Lessons from the mammography experience. *Radiology*, 229: 319-327 (2003)
130. Kopec JA, Goel V, Bunting PS, Neuman J, Sayre EC, Warde P, Levers P, Fleshner N: Screening with prostate specific antigen and metastatic prostate cancer risk: A population based case-control study. *J Urol*, 174: 495-499 (2005)
131. Kranse R, van Leeuwen PJ, Hakulinen T, Hugosson J, Tammela TL, Ciatto S, Roobol MJ, Zappa M, Aus G, Bangma CH, Moss SM, Auvinen A, Schroder FH: Excess all-cause mortality in the evaluation of a screening trial to account for selective participation. *J Med Screen*, 20: 39-45 (2013)

132. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M: Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol*, 39: 846-851 (2004)
133. Kwiatkowski M, Huber A, Moschopoulos M, Lehmann K, Wernli M, Hafeli A, Recker F: Prostate cancer screening: results of a prospective trial in Canton Aargau, Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 134: 580-585 (2004)
134. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J: Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*, 59: 311-318 (2004)
135. Lakkireddy DR, Gowda MS, Murray CW, Basarakodu KR, Vacek JL: Death certificate completion: how well are physicians trained and are cardiovascular causes overstated? *Am J Med*, 117: 492-498 (2004)
136. Lee YJ, Park JE, Jeon BR, Lee SM, Kim SY, Lee YK: Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. *Ann Lab Med*, 33: 233-241 (2013)
137. Lee K, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S: Colorectal cancer screening using fecal occult blood test and subsequent risk of colorectal cancer: A prospective cohort study in Japan. *Cancer Detec Prev*, 31: 3-11 (2007)
138. Lee W, Peters G: Mammographic screening for breast cancer: A review. *J Med Radiat Sci*, 60: 35-39 (2013)
139. Lenner P: The excess mortality rate. A useful concept in cancer epidemiology. *Acta Oncol*, 29: 573-576 (1990)
140. Lenner P, Jonsson H: Excess mortality from breast cancer in relation to mammography screening in northern Sweden. *J Med Screen*, 4: 6-9 (1997)

141. Libby G, Brewster DH, McClements PL, Carey FA, Black RJ, Birrell J, Fraser CG, Steele RJ: The impact of population-based faecal occult blood test screening on colorectal cancer mortality: A matched cohort study. *Br J Cancer*, 107: 255-259 (2012)
142. Lin OS, Kozarek RA, Cha JM: Impact of Sigmoidoscopy and Colonoscopy on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: An Evidence-Based Review of Published Prospective and Retrospective Studies. *Intest Res*, 12: 268-274 (2014)
143. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E: Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*, 95: 1029-1036 (2008)
144. Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, Phull P: Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *Br J Surg*, 99: 1488-1500 (2012)
145. Lonnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A: Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer*, 132: 2134-2140 (2013)
146. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, Pistelli F, Comin C, Deliperi A, Grazzini M, Innocenti F, Maddau C, Vella A, Vaggelli L, Paci E, Mascalchi M, ITALUNG Study Research Group: Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol*, 8: 866-875 (2013)
147. Lousdal ML, Kristiansen IS, Møller B, Støvring H: Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health*, Feb: 1-6 (2014)
148. Lumen N, Fonteyne V, De Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Mottrie A, De Visschere P, De Troyer B, Oosterlinck W: Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. *Int J Urol*, 19: 100-108 (2012)

149. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery E, Barry MJ: Screening, treatment, and prostate cancer mortality in the Seattle area and Connecticut: fifteen-year follow-up. *J Gen Intern Med*, 23: 1809-1814 (2008)
150. Madea B, Rothschild M: The post mortem external examination: determination of the cause and manner of death. *Dtsches Arztebl Int*, 107: 575-86; quiz 587-8 (2010)
151. Magnus MC, Ping M, Shen MM, Bourgeois J, Magnus JH: Effectiveness of mammography screening in reducing breast cancer mortality in women aged 39-49 years: a meta-analysis. *J Womens Health*, 20: 845-852 (2011)
152. Makinen T, Karhunen P, Aro J, Lahtela J, Maattanen L, Auvinen A: Assessment of causes of death in a prostate cancer screening trial. *Int J Cancer*, 122: 413-417 (2008)
153. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA: Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc*, 76: 110-117 (2012)
154. Manser R, Lethaby A, Irving Louis B, Stone C, Byrnes G, Abramson Michael J, Campbell D: Screening for lung cancer, *Cochrane Syst Rev*, 6: CD001991 (2013)
155. Martino M, Ballestrero A, Zambelli A, Secondino S, Aieta M, Bengala C, Liberati AM, Zamagni C, Musso M, Aglietta M, Schiavo R, Castagna L, Rosti G, Bruno B, Pedrazzoli P: Long-term survival in patients with metastatic breast cancer receiving intensified chemotherapy and stem cell rescue: data from the Italian registry. *Bone Marrow Transplant*, 48: 414-418 (2013)
156. Maudsley G, Williams E M: 'Inaccuracy' in death certification--where are we now? *J Public Health Med*, 18: 59-66 (1996)

157. McAllum C, St George I, White G: Death certification and doctors' dilemmas: a qualitative study of GPs' perspectives. *Br J Gen Pract*, 55: 677-683 (2005)
158. McClements PL, Madurasinghe V, Thomson CS, Fraser CG, Carey FA, Steele RJ, Lawrence G, Brewster DH: Impact of the UK colorectal cancer screening pilot studies on incidence, stage distribution and mortality trends. *Cancer Epidemiol*, 36: e232-42 (2012)
159. Miller AB: Screening for breast cancer with mammography. *Lancet*, 358: 2164 (2001)
160. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C: The Canadian National Breast Screening Study: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med*, 137: 305-312 (2002)
161. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C: Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1490-1499 (2000)
162. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA: Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised screening trial. *BMJ*, 348 :g366 (2014)
163. Modelmog D, Rahlenbeck S, Trichopoulos D: Accuracy of death certificates: a population-based, complete-coverage, one-year autopsy study in East Germany. *Cancer Causes Control*, 3: 541-546 (1992)
164. Morrell S, Taylor R, Roder D, Dobson A: Mammography screening and breast cancer mortality in Australia: an aggregate cohort study. *J Med Screen*, 19: 26-34 (2012)
165. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, Trial Management Group: Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer

- mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*, 368: 2053-2060 (2006)
166. Moss SM, Nystrom L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, Broeders M, Euroscreen Working Group: The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen*, 19: 26-32 (2012)
167. Moss SM: Case-control studies of screening. *Int J Epidemiol*, 20: 1-6 (1991)
168. Moss SM: Design issues in cancer screening trials. *Stat Methods Med Res*, 19: 451-461 (2010)
169. Mühlhauser I: Screening auf Brustkrebs/Mammografie-Screening. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, 45: 80-85 (2013)
170. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 365: 395-409 (2011)
171. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Hayashihara K, Suito T, Endo K: A decrease in lung cancer mortality following the introduction of low-dose chest CT screening in Hitachi, Japan. *Lung Cancer*, 78: 225-228 (2012)
172. Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, Louwman MW: Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Res*, 14: R10 1-12 (2012)
173. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L: Screening for breast cancer: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 151: 727-737 (2009)

174. Newman DH: Screening for breast and prostate cancers: moving toward transparency. *J Natl Cancer Inst*, 102: 1008-1011 (2010)
175. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, Penberthy LT: Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst*, 92: 613-621 (2000)
176. Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM: Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21: 1479-1488 (2012)
177. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E, Ogino S, Chan AT: Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*, 369: 1095-1105 (2013)
178. Njor S, Nystrom L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, Lynge E, Euroscreen Working Group: Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*, 19: 33-41 (2012)
179. Nystrom L, Larsson LG, Rutqvist LE, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J: Determination of cause of death among breast cancer cases in the Swedish randomized mammography screening trials. A comparison between official statistics and validation by an endpoint committee. *Acta Oncol*, 34: 145-152 (1995)
180. Oberaigner W, Buchberger W, Frede T, Knapp R, Marth C, Siebert U: Breast cancer incidence and mortality in Tyrol/Austria after fifteen years of opportunistic mammography screening. *BMC Public Health*, 10: 86 1-9 (2010)
181. Obuchowski NA, Schoenhagen P, Modic MT, Meziane M, Budd GT: Incidence of advanced symptomatic disease as primary endpoint in screening and prevention trials. *AJR Am J Roentgenol*, 189: 19-23 (2007)

182. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Rathmell JM, Riley TL, Wright P, Caparaso N, Hu P, Izmirlian G, Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Berg CD, PLCO Project Team: Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*, 306: 1865-1873 (2011)
183. Olsen AH, Lynge E, Njor SH, Kumle M, Waaseth M, Braaten T, Lund E: Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *Int J Cancer*, 132: 208-214 (2013)
184. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen M, Tange UB, Blichert-Toft M, Rank F, Mouridsen H, Lynge E: Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: Cohort study. *BMJ*, 330: 220-222 (2005)
185. Olsen O, Gøtzsche PC: Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *The Lancet*, 358: 1340-1342 (2001)
186. Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL: Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer*, 123: 1929-1934 (2008)
187. Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD, Broeders MJ, De Koning HJ: Mammography screening and risk of breast cancer death: A population-based case - Control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21: 66-73 (2012)
188. Otto SJ, Roobol MJ: Case Control Studies in Evaluating Prostate Cancer Screening: An Overview. *EAU-EBU Update Series*, 4: 219-227 (2006)
189. Paap E, Holland R, den Heeten GJ, van Schoor G, Botterweck AA, Verbeek AL, Broeders MJ: A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened versus

- unscreened women: a case-referent study. *Cancer Causes Control*, 21: 1569-1573 (2010)
190. Paap E, Verbeek AL, Botterweck AA, van Doorne-Nagtegaal J, Imhof-Tas M, de Koning HJ, Otto SJ, de Munck L, van der Steen A, Holland R, den Heeten GJ, Broeders MJ: Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: A case-referent study. *Breast*, 23: 439-444 (2014)
 191. Pace LE, Keating NL: A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*, 311: 1327-1335 (2014)
 192. Paci E, EUROSCREEN Working Group: Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*, 19: 5-13 (2012)
 193. Paesmans M, Ameye L, Moreau M, Rozenberg S: Breast cancer screening in the older woman: an effective way to reduce mortality? *Maturitas*, 66: 263-267 (2010)
 194. Parvinen I, Helenius H, Pylkkanen L, Anttila A, Immonen-Raiha P, Kauhava L, Rasanen O, Klemi PJ: Service screening mammography reduces breast cancer mortality among elderly women in Turku. *J Med Screen*, 13: 34-40 (2006)
 195. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, Fabbri A, Galeone C, Negri E, Sozzi G, Pelosi G, La Vecchia C: Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev*, 21: 308-315 (2012)
 196. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R: Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2: 35 1-14 (2013)
 197. Penson DF, Albertsen PC, Nelson PS, Barry M, Stanford JL: Determining cause of death in prostate cancer: are death certificates valid? *J Natl Cancer Inst*, 93: 1822-1823 (2001)

198. Penston J: Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? Yes. *BMJ*, 343: 6395 (2011)
199. Percy C, Ries LG, Van Holten VD: The accuracy of liver cancer as the underlying cause of death on death certificates. *Public Health Rep*, 105: 361-367 (1990)
200. Percy C, Stanek E, 3rd, Gloeckler L: Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *Am J Public Health*, 71: 242-250 (1981)
201. Pinto F, Totaro A, Palermo G, Calarco A, Sacco E, D'Addessi A, Racioppi M, Valentini A, Gui B, Bassi P: Imaging in prostate cancer staging: Present role and future perspectives. *Urol Int*, 88: 125-136 (2012)
202. Pocobelli G, Weiss N: Breast cancer mortality in relation to receipt of screening mammography: a case control study in Saskatchewan, Canada. *Cancer Causes Control*, 26: 231-237 (2015)
203. Pritt BS, Hardin NJ, Richmond JA, Shapiro SL: Death certification errors at an academic institution. *Arch Pathol Lab Med*, 129: 1476-1479 (2005)
204. Puliti D, Miccinesi G, Collina N, De Lisi V, Federico M, Ferretti S, Finarelli AC, Foca F, Mangone L, Naldoni C, Petrella M, Ponti A, Segnan N, Sigona A, Zarcone M, Zorzi M, Zappa M, Paci E, IMPACT Working Group: Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer*, 99: 423-427 (2008)
205. Ravenel JG, Costello P, Silvestri GA: Screening for Lung Cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 190: 755-761 (2008)
206. Reich JM: Assessing the efficacy of lung cancer screening. *Radiology*, 238: 398-401 (2006)

207. Riegger C, Herrmann J, Nagarajah J, Hecktor J, Kuemmel S, Otterbach F, Hahn S, Bockisch A, Lauenstein T, Antoch G, Heusner TA: Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39: 852-863 (2012)
208. Rigotti NA, Clair C: Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J*, 34: 3259-3267 (2013)
209. Robinson JG, Hodges E, Davison J: Prostate-specific antigen screening: A critical review of current research and guidelines. *J Am Assoc Nurse Pract*, 26: 574-581 (2014)
210. Roder D, Houssami N, Farshid G, Gill G, Luke C, Downey P, Beckmann K, Iosifidis P, Grieve L, Williamson L: Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Res Treat*, 108: 409-416 (2008)
211. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AG, Blijenberg BG, van Schaik RH, Kirkels WJ, Otto SJ, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schroder FH, ERSPC Rotterdam Study Group: Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol*, 64: 530-539 (2013)
212. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Dossing M, Hansen H, Kofoed KF, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thorsen H, Tonnesen P, Pedersen JH: CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish lung cancer screening trial: Status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*, 67: 296-301 (2012)
213. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P: Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol*, 46: 717-723 (2004)

214. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P: Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ*, 342: 1539 (2011)
215. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA: HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*, 360: 1385-1394 (2009)
216. Sarkeala T, Heinavaara S, Anttila A: Organised mammography screening reduces breast cancer mortality: A cohort study from Finland. *Int J Cancer*, 122: 614-619 (2008)
217. Schane RE, Ling PM, Glantz SA: Health effects of light and intermittent smoking: a review. *Circulation*, 121: 1518-1522 (2010)
218. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A: Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. *Eur J Radiol*, 70: 393-400 (2009)
219. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, Bresalier R, Andriole GL, Buys SS, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Johnson CC, Reding DJ, O'Brien B, Carrick DM, Wright P, Riley TL, Purdue MP, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Berg CD, PLCO Project Team: Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*, 366: 2345-2357 (2012)
220. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD: Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut*, 61: 1036-1040 (2012)
221. Schopper D, de Wolf C: How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J cancer*, 45: 1916-1923 (2009)

222. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A, ERSPC Investigators: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*, 384: 2027-2035 (2014)
223. Schwanda-Burger S, Moch H, Muntwyler J, Salomon F: Diagnostic errors in the new millennium: a follow-up autopsy study. *Mod Pathol*, 25: 777-783 (2012)
224. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Casella C, Crosta C, Falcini F, Ferrero F, Giacomini A, Giuliani O, Santarelli A, Visioli CB, Zanetti R, Atkin WS, Senore C, SCORE Working Group: Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst*, 103: 1310-1322 (2011)
225. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR: Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*, 369: 1106-1114 (2013)
226. Shaw PA, Etzioni R, Zeliadt SB, Mariotto A, Karnofski K, Penson DF, Weiss NS, Feuer EJ: An ecologic study of prostate-specific antigen screening and prostate cancer mortality in nine geographic areas of the United States. *Am J Epidemiol*, 160: 1059-1069 (2004)
227. Shin HR, Park S, Hwang SY, Kim JE, Jung KW, Won YJ, Hwang SS, Yim SH, Choi KS, Park EC, Park SY, Kim JW, Lee HP: Trends in cervical cancer mortality in Korea 1993-2002: corrected mortality using national death certification data and national cancer incidence data. *Int J Cancer*, 122: 393-397 (2008)

228. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L: Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA*, 289: 2849-2856 (2003)
229. Sigurdsson K, Sigvaldason H: Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 85: 343-349 (2006)
230. Smith RA, Duffy SW, Tabar L: Breast cancer screening: the evolving evidence. *Oncology (Williston Park)*, 26: 471-475 (2012)
231. Smith Sehdev AE, Hutchins GM: Problems with proper completion and accuracy of the cause-of-death statement. *Arch Intern Med*, 161: 277-284 (2001)
232. Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, Takahashi Y, Suzuki T, Yamanda T, Kondo R, Hanaoka T, Takayama F, Kubo K, Fushimi H: Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer*, 58: 329-341 (2007)
233. Statistisches Bundesamt. Fachserie 12: Gesundheit, Reihe 4: Todesursachen in Deutschland, Stand, 2013
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> (30.05.2015)
234. Stattin P, Carlsson S, Holmstrom B, Vickers A, Hugosson J, Lilja H, Jonsson H: Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*, 106: ju007 1-9 (2014)
235. Strauss GM, Dominioni L: Chest X-ray screening for lung cancer: overdiagnosis, endpoints, and randomized population trials. *J Surg Oncol*, 108: 294-300 (2013)

236. Su SY, Huang JY, Ho CC, Liaw YP: Evidence for cervical cancer mortality with screening program in Taiwan, 1981-2010: age-period-cohort model. *BMC Public Health*, 13: 13 2-7 (2013)
237. Suzuki A, Ishida T, Ohuchi N: Controversies in Breast Cancer Screening for Women Aged 40–49 Years. *Jpn J Clin Oncol*, 44: 613-618 (2014)
238. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Bungum AO, Allen KL: CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*, 235: 259-265 (2005)
239. Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA: All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*, 9: 159-162 (2002)
240. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, Chiu SY, Chen SL, Fann JC, Rosell J, Fohlin H, Smith RA, Duffy SW: Swedish two-county trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*, 260: 658-663 (2011)
241. Taplin SH, Ichikawa L, Buist DS, Seger D, White E: Evaluating organized breast cancer screening implementation: the prevention of late-stage disease? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13: 225-234 (2004)
242. Taylor R, Morrell S, Estoesta J, Brassil A: Mammography screening and breast cancer mortality in New South Wales, Australia. *Cancer Causes Control*, 15: 543-550 (2004)
243. Thiis-Evensen E, Kalager M, Bretthauer M, Hoff G: Long-term effectiveness of endoscopic screening on incidence and mortality of colorectal cancer: A randomized trial. *United European Gastroenterol J*, 1: 162-168 (2013)
244. Tomioka S, Shimbo M, Amiya Y, Nakatsu H, Murakami S, Shimazaki J: Outcome of patients with hormone-refractory prostate cancer: Prognostic signifi-

- cance of prostate-specific antigen-doubling time and nadir prostate-specific antigen. *Jpn J Clin Oncol*, 38: 36-42 (2008)
245. van Leeuwen PJ, Connolly D, Gavin A, Roobol MJ, Black A, Bangma CH, Schroder FH: Prostate cancer mortality in screen and clinically detected prostate cancer: Estimating the screening benefit. *Eur J Cancer*, 46: 377-383 (2010)
246. van Leeuwen PJ, Kranse R, Hakulinen T, Hugosson J, Tammela TL, Ciattoy S, Roobol MJ, Zappa M, de Koning HJ, Bangma CH, Moss SM, Auvinen A, Schroder FH: Impacts of a population-based prostate cancer screening programme on excess total mortality rates in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Med Screen*, 20: 33-38 (2013)
247. van Leeuwen PJ, Kranse R, Hakulinen T, Roobol MJ, de Koning HJ, Bangma CH, Schroder FH: Disease-specific mortality may underestimate the total effect of prostate cancer screening. *J Med Screen*, 17: 204-210 (2010)
248. van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, Holland R, Broeders MJ, Verbeek AL: Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer*, 104: 910-914 (2011)
249. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, Rampinelli C, Pelosi G, Preda L, Petrella F, Borri A, Casiraghi M, Bertolotti R, Rotmensz N, Bellomi M: Long-term outcomes of a pilot CT screening for lung cancer. *Ecancermedicalscience*, 4: 186-1-8 (2010)
250. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L, Investigators of the Ontario Cancer Screening Research Network: The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study. *Gynecol Oncol*, 133: 167-171 (2014)
251. Weedon-Fekjaer H, Romundstad PR, Vatten LJ: Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ*, 348: g3701 (2014)

252. Weinmann S, Richert-Boe K, Glass AG, Weiss NS: Prostate cancer screening and mortality: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control*, 15: 133-138 (2004)
253. Weinmann S, Richert-Boe KE, Van Den Eeden SK, Enger SM, Rybicki BA, Shapiro JA, Weiss NS: Screening by prostate-specific antigen and digital rectal examination in relation to prostate cancer mortality: a case-control study. *Epidemiology*, 16: 367-376 (2005)
254. Welch HG, Black WC: Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102: 605-613 (2010)
255. Wexelman BA, Eden E, Rose KM: Survey of New York City resident physicians on cause-of-death reporting, 2010. *Prev Chronic Dis*, 10: E76 1-12 (2013)
256. WHO. National Cancer Control Programmes: Policies and managerial guidelines, 2nd Ed. <http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf> (09.02.2015)
257. Yin D, Morris CR, Bates JH, German RR: Effect of misclassified underlying cause of death on survival estimates of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 103: 1130-1133 (2011)
258. Young PE, Womeldorph CM: Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening. *J Cancer*, 4: 217-226 (2013)
259. Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, Felekouras E, Antoniou E, Polyzos A, Sarantonis J, Syrios J, Zografos G, Papalambros A, Tsavaris N: Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anti-cancer Res*, 30: 653-660 (2010)
260. Zappa M, Puliti D, Hugosson J, Schröder FH, van Leeuwen PJ, Kranse R, Auvinen A, Carlsson S, Kwiatkowski M, Nelen V, Borda AP, Roobol MJ, Villiers A: A Different Method of Evaluation of the ERSPC Trial Confirms That

Prostate-specific Antigen Testing Has a Significant Impact on Prostate Cancer Mortality. *Eur Urol*, 66: 401-403 (2014)

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.