

Es ist nicht Schicksal, am Kolonkarzinom zu sterben!

Präventionsstrategien beim kolorektalen Karzinom

Urs A. Marbet^a, Hanspeter Regli^b

^a Kantonsspital Uri, Altdorf; ^b Privatpraxis Innere Medizin, Erstfeld

Quintessenz

- Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten Karzinomen, die Frauen und Männer in der Schweiz betreffen.
- Es ist bewiesen, dass mittels verschiedener Screeningstrategien die tumorbezogene Mortalität und das Auftreten des kolorektalen Karzinoms vermindert werden können.
- Bei der Wahl des Screenings sind das persönliche Risiko, die Effizienz und Nachteile der Methodik und die persönliche Präferenz zu beachten.
- Methoden, die der Tumorfrüherfassung dienen, müssen von solchen unterschieden werden, die zusätzlich Karzinome verhüten können.
- Bei Personen mit einem erhöhten Risiko, insbesondere bei familiärer Tumorphäufung, ist das Screening mittels Koloskopie das Screening der Wahl.
- Bei gewissen neuen Screeningmethoden sind die wissenschaftlichen Daten noch ungenügend, um den Stellenwert definitiv festlegen zu können.

Damit Vorsorgeuntersuchungen bei beschwerdefreien Personen Sinn machen, muss die Erkrankung häufig und unbemerkt lange bereits vorhanden sein, bevor sie Beschwerden verursacht. Dies ist beim Kolonkarzinom zweifelsohne der Fall. Die Screeningteste sollten einfach anzuwenden, hoch sensitiv und spezifisch sein und erst noch kaum etwas kosten. Diesen Idealtest gibt es nicht. Die vorliegende Übersicht soll jedoch zeigen, dass mit den aktuell einsetzbaren Vorsorgeuntersuchungen der Darmkrebs durchaus effizient bekämpft werden kann.



Urs A. Marbet

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Das Kolonkarzinom in der Schweiz: häufig und meist zu spät entdeckt

Ein Karzinomscreening macht nur Sinn, wenn der Tumor häufig ist. Dies ist beim Kolonkarzinom zweifellos der Fall. In Europa ist das kolorektale Karzinom das zweithäufigste Karzinom, das zum Tode führen kann. Bei der Frau ist der Brustkrebs und beim rauchenden Mann das Lungenkarzinom noch häufiger. Es gibt nur wenige Länder, in denen dieses Karzinom häufiger ist als in der Schweiz. Jedes Jahr erkranken bei uns über 4000 Personen – das bedeutet täglich 10 –, und über 1500 sterben noch stets daran. 6% der Männer und 3,7% der Frauen müssen damit rechnen, während ihres Lebens an einem Darmkrebs zu erkranken. Leider

können wir dieses Risiko durch Veränderungen unseres Lebensstils nur bedingt verbessern. Glücklicherweise ist das kolorektale Karzinom jedoch meistens heilbar, wenn es in einem frühen Stadium entdeckt wird (Tab. 1 [↩](#)). In diesem Stadium verursacht es jedoch oft noch keine Beschwerden.

Bei kaum einem Tumor kennen wir die Pathogenese derart gut wie beim Kolonkarzinom [1]. Bei circa 85% der Patienten führen Mutationen von Tumor-Suppressoren und Onkogenen vorerst zur Bildung gutartiger Adenome, bevor es nach etwa zehn Jahren zur malignen Entartung kommt. Bei den anderen sind es vorwiegend Mutationen von *mismatch-repair*-Genen, die zu einer Mikrosatelliteninstabilität führen. Dies führt teilweise zur Bildung flacher Tumoren oder serratierter Adenome, die schliesslich entarten können. Dieser Weg führt nicht selten zu Tumoren im proximalen Kolon. Die mehrheitlich langsame Tumorentstehung gibt uns die Möglichkeit, das Karzinom nicht nur früh in einem noch heilbaren Stadium zu entdecken, sondern durch Abtragung der Vorstufen sogar zu verhüten. Dennoch wird der Darmkrebs in der Schweiz, wie eine prospektive Studie in Glarus und Uri zeigt¹ [2], ohne Screening bei weniger als 20% in einem Frühstadium (T1–2, M0, N0) entdeckt, weil erst spät Beschwerden auftreten. Viele Personen wiegen sich zudem in falscher Sicherheit, weil in ihrer Verwandtschaft kein Darmkrebs bekannt ist, obwohl die familiäre Tumorbeltung nur einen relativ kleinen Teil jener betrifft, die an einem Darmkrebs erkranken (Abb. 1 [📷](#)). Dies unterstreicht die Wichtigkeit von rechtzeitigen Vorsorgeuntersuchungen. Die meisten dieser Untersuchungen dienen primär dazu, den Darmkrebs in einem früheren Stadium zu entdecken. Einzig die endoskopischen Methoden können zusätzlich oft auch seine Entstehung verhüten.

Stuhlteste

Riesige Bevölkerungsstudien zeigten, dass die jährliche Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut mittels Haemoccult-Test die tumorbedingte Mortalität um gut 20% reduziert [3]. Dennoch hat sich dieser Test in der Schweiz nie richtig durchgesetzt. Problematisch ist die ungenügende Sensitivität, weswegen frühe Tumorstadien nicht selten verpasst werden und die Personen sich mit einem negativen Resultat in falscher Sicherheit

1 Die Studie wurde von der Krebsliga Schweiz und der Magen-darmliga Schweiz unterstützt.

Tabelle 1. Überlebenschance je nach Stadium des kolorektalen Karzinoms.

Stadium	T	N	M	5-Jahres-Überleben
I	T1, T2	N0	M0	80–95%
IIA	T3	N0	M0	72–75%
IIB	T4	N0	M0	65–66%
IIIA	T1, T2	N1	M0	55–60%
IIIB	T3, T4	N1	M0	35–42%
IIIC	TX	N2	M0	25–27%
IV	TX	NX	M1	0–7%

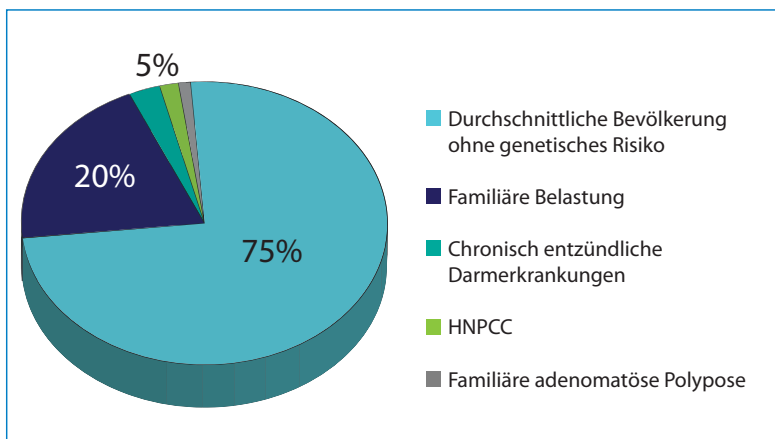


Abbildung 1

Verteilung der Kolonkarzinome auf verschiedene Risikogruppen.

wiegen. Zudem führen viele falsch positive Resultate zu Verängstigung und unnötigen Abklärungen. Wird der Haemocult bei Personen im Alter unter 50 Jahren durchgeführt, sind wegen der tiefen Tumorprävalenz in diesem Alter nahezu 100% der positiven Teste falsch positiv. Diese ungenügende Spezifität verleitet dazu, positive Resultate nicht korrekt endoskopisch abzuklären. Zudem sollte der Haemocult jährlich wiederholt werden, was in unserer eigenen prospektiven Studie nach 5 Jahren nur noch die Hälfte der Probanden tat. Auch eine kürzlich publizierte Analyse in den USA zeigte, dass von 384 527 Personen 42% nur einen einzigen Test machten, und nur gerade 14% wenigstens 4 der 5 geforderten Teste durchführten. Die Adhärenz dürfte bei den Stuhltesten für den Erfolg kritisch sein. Die neueren immunologischen Teste scheinen qualitativ besser zu sein und sind vor allem zuverlässiger interpretierbar. Der Haemocult-Test basiert auf der unspezifischen Pseudoperoxidaseaktivität des Hämoglobins. Auch andere Peroxidasen, wie sie in der Nahrung vorkommen, können den gleichen Farbumschlag bewirken. Im Gegensatz hierzu weisen immunochemische Methoden spezifisch menschliches Hämoglobin mittels mono- und polyklonaler Antikörper nach. Diätetische Einschränkungen sind deswegen nicht mehr nötig. Allerdings kann das Hämoglobin im proximalen Darmanteil bereits degradiert oder in der entnommenen Stuhlprobe bakteriell zersetzt werden, was die Zuverlässigkeit der Teste einschränkt. Mit immunochemischen

Stuhltesten werden etwa doppelt so viele Kolonkarzinome und grosse Polypen nachgewiesen wie mit dem Haemocult. Falsch negative Resultate sind leider auch hier möglich. Etwa 50% der Tumoren in einem frühen T0–2-Stadium und 30% der fortgeschrittenen Tumoren dürften verpasst werden. Wesentlich schlechter sieht es bei grossen Polypen aus. Die Sensitivität bei den spezifischeren Testen liegt hierfür nur bei etwa 25%.

Deshalb sind diese Teste zur Prävention von Kolonkarzinomen ungeeignet. Aspirin® scheint die Empfindlichkeit wesentlich zu verbessern, ohne relevant an Spezifität zu verlieren. Dies zeigt, dass die Qualität immunologischer Teste bei Personen, die Aspirin® nehmen, zumindest nicht schlechter ist. Wenige sind sich allerdings bewusst, dass die Qualität der immunologischen Teste massiv variiert. Gewisse Teste fallen bei jedem Zweiten positiv aus und haben eine katastrophale Spezifität von knapp 60%, während andere nur bei 5–10% der Getesteten positiv sind. Nur wenige Teste allerdings haben eine Spezifität deutlich über 90% [4], was bei der Wahl beachtet werden muss.

Grosse Hoffnung bestand, dass der Nachweis von genetischen Tumormolekülen im Stuhl die Sensitivität und Spezifität verbessern könnte. Leider sind die Resultate bis heute enttäuschend. Die Genteste sind bis jetzt nicht besser, nur teurer. In der Schweiz eingeführt ist der Tumor-M2-Pyruvatkinasenachweis im Stuhl, der jedoch ungenügend validiert ist.

Blutteste

Ähnlich dem Prostatakarzinom werden auch beim Kolonkarzinom Biomarker gesucht, die im Blut das Auftreten des Darmkrebses frühzeitig nachweisen könnten. Interessant ist dabei der Septin9-Test. In der Tumorbiologie ist die Regulation der Genexpression durch aberrierende DNS-Methylierungen wichtig. Der Septin9-Test weist methylierte SEPT9-DNS nach. Pilotstudien zeigten, dass dieser Test das Kolonkarzinom im Blut selbst bei noch beschwerdefreien Personen nachweisen kann. Gespannt warten wir auf die definitiven Resultate einer prospektiven Studie mit annähernd 7000 Probanden. Gemäss vorläufigen Ergebnissen dürften die Daten mit dem immunologischen Stuhltest vergleichbar sein. Die Sensitivität für Karzinome dürfte zwischen 60 und 70% liegen, wobei wir die entscheidende Aufschlüsselung bezüglich Tumorstadien noch nicht kennen. Auch bei diesem Test gibt es jedoch falsch negative Teste, die zu falscher Sicherheit führen können. Die Sensitivität für Adenome dürfte ähnlich wie bei den Stuhltesten ungenügend sein. Auch dieser Test dürfte deshalb zur Krebsprävention nicht geeignet sein. Ein grosses Problem sind aber vor allem «falsch» positive Resultate, bei welchen bei der Koloskopie kein Karzinom oder Adenom gefunden wird. Da es sich bei diesen Markern um Tumormarker handelt, bleibt die Angst, dass möglicherweise ein anderes Karzinom irgendwo übersehen wird.

Spannend sind Beobachtungen bezüglich CD-24-Expression auf peripheren Lymphozyten. Dies wäre ein Test, der auch Adenome frühzeitig nachweisen könnte.

Das endoskopische Screening

Die Koloskopie gilt auch heute noch als Goldstandard bei der Suche nach kolorektalen Karzinomen und Adenomen. Aufgrund der Pathogenese des Kolonkarzinoms allein schon war zu erwarten, dass mit einer endoskopischen Abklärung das Karzinom nicht nur in einem früheren Stadium entdeckt, sondern dank Abtragung gutartiger Adenome auch verhütet werden könnte. In Übereinstimmung mit anderen internationalen Daten zeigte die oben erwähnte prospektive Schweizer Studie bei beinahe 2000 Personen [2], dass mittels Koloskopie bei beschwerdefreien Personen über 50 Jahren das Kolonkarzinom bei 72% in einem Frühstadium (T1, T2, N0, M0) mit exzellenter Heilungschance entdeckt wird. Bei

Bei kaum einem Tumor kennen wir die Pathogenese derart gut wie beim Kolonkarzinom

gescreent werden mussten, um ein beginnendes Karzinom zu entdecken, lag bei 110; jene, um ein grosses fortgeschrittenes Adenom (Adenom mindestens 10 mm gross oder mit relevant villösen Anteilen oder einer hochgradigen Dysplasie) zu finden, bei 12. Zudem konnte prospektiv gezeigt werden, dass mittels Screeningkoloskopie und Polypektomie das Auftreten von Kolonkarzinomen um circa zwei Drittel reduziert werden kann (Publikation in Vorbereitung). Wenn bei der Koloskopie kein Polyp entdeckt wird, ist das Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, zumindest während der nächsten zehn Jahre extrem tief. Werden andererseits Adenome gefunden, sollten diese Patienten endoskopisch nachkontrolliert werden, da das Risiko, erneut Adenome oder ein Karzinom zu entwickeln, erhöht ist. Die entsprechenden Guidelines finden sich auf der Homepage der schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (www.sggssg.ch).

Solche exzellente Daten führten dazu, dass in verschiedenen Ländern wie den USA und Deutschland die Koloskopie zu einer zunehmend beliebten Screeningmethode wurde. Es gibt aber auch kritische Stimmen. Beispielsweise wiesen retrospektive Analysen aus den USA und Kanada darauf hin, dass die Effizienz der Koloskopie im proximalen Kolon vor allem bei Frauen schlechter sein könnte. Eine kürzlich publizierte prospektive Kohortenstudie widersprach allerdings diesen Ergebnissen und bestätigte den effizienten Schutz für das ganze Kolon. Dennoch besteht leider kein Zweifel, dass auch bei einer Koloskopie Polypen, ja selten sogar Karzinome verpasst werden können. Die Ausbildung des Untersuchers, die gute Darmvorbereitung und die Sorgfalt bei der Untersuchung dürften entscheidende Faktoren sein. Gemäss einer retrospektiven Analyse von über 45 000 Screening-Koloskopien in Polen ist das Auftreten von Karzinomen während der nächsten fünf Jahre bei jenen Untersuchern gehäuft, die bei der Koloskopie bei weniger als 20% der Untersuchten ein Adenom gefunden hatten.

Die Koloskopie ist eine invasive Untersuchung, die beim Screening von Gesunden eingesetzt wird. Glück-

Patienten mit gleichen Berufen und Risikofaktoren, die wegen Beschwerden untersucht wurden, war dies nur bei 19% der Fall. Die Anzahl Personen, die

licherweise ist das Risiko schwerer Komplikationen klein. Bei der Schweizer Studie mit 1318 Polypektomien kam es bei 3 von 2044 Koloskopien (0,15%) zu einer schweren Blutung, und bei einer zu einer Darmwandperforation (0,05%) anlässlich einer Polypektomie. Diese vier Patienten mussten hospitalisiert, davon aber keiner operiert werden, und es brauchte auch niemand eine Bluttransfusion. Andere internationale Screeningstudien zeigten vergleichbare Ergebnisse.

Gleich anderen Bevölkerungsstudien war auch die Schweizer Koloskopiostudie eine Kohortenstudie, die nicht randomisiert war, was stets Fragen bezüglich Sicherheit der Datenlage aufwirft. Kürzlich wurde die erste grosse prospektive randomisierte Studie publiziert, die auf einer Endoskopie, nämlich der Sigmoidoskopie, basierte [5]. In dieser Studie aus England wurde bei über 40 000 Personen nach einem einfachen Einlauf einmalig eine flexible Sigmoidoskopie durchgeführt, und die Patienten wurden über mehr als zehn Jahre nachkontrolliert. Sowohl die Inzidenz eines späteren Kolonkarzinoms im distalen Bereich wie auch die tumorbezogene Mortalität waren um mehr als ein Drittel reduziert (0,64 [0,57–0,72] resp. 0,68 [0,59–0,80], $p < 0,0001$). Dies belegt endlich auch in einer randomisierten Studie die Effizienz des endoskopischen Screenings. Leider wird bei der Sigmoidoskopie der proximale Dickdarmteil nicht erfasst. Nur 56% der in unserer Studie beobachteten Karzinome waren jedoch im Rektosigmoid, gut 40% der Karzinome sind also ausserhalb der Reichweite einer Sigmoidoskopie. Gemäss unseren und verschiedenen internationalen Studien hat zudem beinahe die Hälfte der Patienten mit einem Karzinom im proximalen Kolon keine Adenome im Rektosigmoid. Diese Tumoren würden verpasst, auch wenn alle Patienten koloskopiert würden, bei denen im Rektosigmoid ein Polyp gefunden wird.

Die virtuelle Koloskopie

Da viele Personen Respekt vor einer Endoskopie haben, wurde in den letzten Jahren wiederholt versucht, das Kolon computertomographisch mittels sogenannter virtueller Koloskopie zu untersuchen. Anscheinend kann auch damit ein hocheffizientes Kolonkarzinomscreening durchgeführt werden. Diese Methode mit faszinierenden Bildern erfreut sich vor allem in den Medien einer erstaunlichen Beliebtheit. Die Probleme der virtuellen Koloskopie sind allerdings erheblich. Obwohl hiermit das Kolonkarzinom wahrscheinlich ähnlich früh entdeckt wird wie bei der endoskopischen Koloskopie, werden kleinere Polypen, und vor allem die gefährlichen flachen Läsionen, oft verpasst. Man schätzt, dass zu-

Die Koloskopie gilt auch heute noch als Goldstandard bei der Suche nach kolorektalen Karzinomen

mindest 10, eventuell sogar 25% der Karzinome, aus derartigen flachen Läsionen hervorgehen. Dies schmälert den präventiven Wert der Untersuchung massiv, es sei denn, man wiederholt die Untersuchung alle paar Jahre. Zudem wird die Qualität verschiedener Studien hinter-

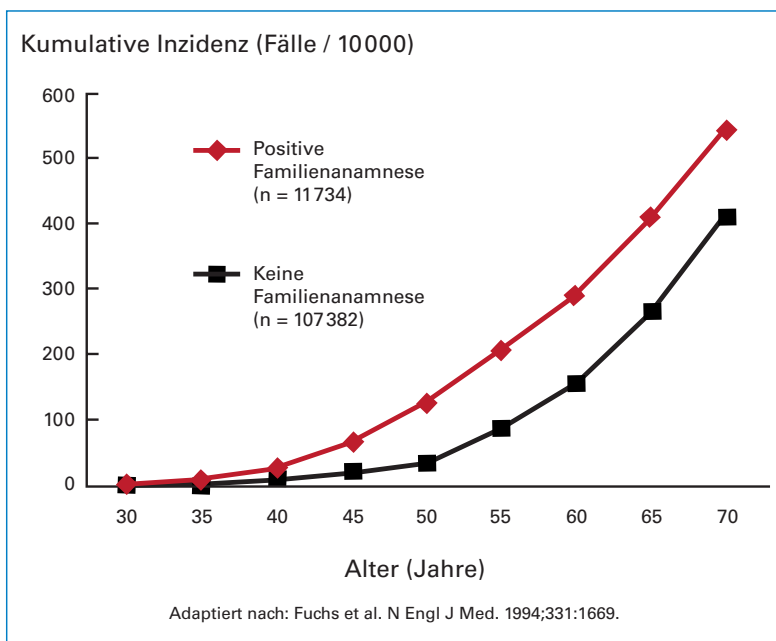


Abbildung 2
Alter und kumulative Inzidenz des Kolonkarzinoms. Bei positiver Familienanamnese tritt das Karzinom gegen 10 Jahre früher auf.

Tabelle 2. Familiäres Risiko, ein Kolonkarzinom zu entwickeln.

Doppeltes Risiko

- Ein erstgradig Verwandter mit einem Kolonkarzinom im Alter über 50 Jahre
- Zwei zweitgradig Verwandte mit einem Kolonkarzinom

Dreifaches Risiko

- Ein erstgradig Verwandter mit einem Kolonkarzinom unter 50 Jahren
- Zwei erstgradig Verwandte mit einem Kolonkarzinom
- Ein Kind mit einem Kolonkarzinom
- Ein erstgradig Verwandter, ein zweitgradig Verwandter und ein drittgradig Verwandter mit einem Kolonkarzinom

Adaptiert nach: Taylor DP. Gastroenterology. 2010;138:877–8.

fragt, die die virtuelle Koloskopie mit der optischen vergleichen. In der Regel wurden in diesen Studien nur bei circa 4% sogenannt fortgeschrittene Adenome (Adenom mindestens 10 mm gross, mit relevant villösem Anteil oder einer hochgradigen Dysplasie) gefunden, was deutlich weniger ist als in Studien mit qualitativ guten Koloskopien. Die oben erwähnte Studie aus Polen zeigte jedoch eindrücklich, dass nach Koloskopien, die nur wenige Adenome finden, später gehäuft Karzinome auftreten. Die Frage der Qualitätssicherung scheint bei der virtuellen Koloskopie noch ungenügend geklärt zu sein. Ein weiteres Problem ist die wiederholte Strahlenbelastung bei gesunden Personen. Bereits jetzt wird diskutiert, dass 1–2% der Karzinome auf die Strahlenexposition zurückzuführen sind. Das notwendige Screeningintervall bei der virtuellen Koloskopie ist nicht definiert, auch gibt es keine prospektiven Langzeitstudien. Ob dank der virtuellen Koloskopie wirklich mehr Personen an einem Screeningprogramm teilnehmen, ist äusserst umstritten, zumal diese auch die unangenehme Vorbereitung über sich ergehen lassen müssen. Ob zudem die Kosten durch die Reduktion von Koloskopien wettgemacht werden, ist ebenfalls fraglich.

Screening mittels Kapselendoskopie

Die Verfeinerung und Weiterentwicklung der Darmuntersuchung mittels kleiner Videokameras, die in Kapseln eingebaut sind, erlaubt heute neben der Untersuchung des Dünndarms beschränkt auch jene des Dickdarms. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von acht Studien bei 837 Patienten zeigte, dass die Sensitivität für Polypen bei ca. 70% liegt, bei einer allerdings mässigen Spezifität von 75%. Die Personen müssen für die Untersuchung identisch abgeführt und vorbereitet werden wie für eine Darmspiegelung. Zudem ist die Methode zurzeit noch extrem teuer. Möglicherweise kommt in der Zukunft eine Kapselendoskopie dann in Frage, wenn das endoskopische Screening des proximalen Kolons nicht möglich ist. Hier haben wir allerdings als Alternative die sensitivere virtuelle Koloskopie. Dieses Problem stellt sich zudem vorwiegend bei Stenosen, bei denen eine Kapselendoskopie wegen des möglichen Steckenbleibens obsolet ist.

Bei wem ist welches Screening wann sinnvoll?

Wie einleitend dargelegt, ist das Kolonkarzinom in der Schweiz so häufig und betrifft oft Personen ohne spezielle Risikofaktoren, dass mit allen Personen die Screeningfrage diskutiert werden sollte. Bei der Auswahl der Methode können verschiedene Faktoren abgewogen werden. Primär stellt sich die Frage, ob ein Screening bevorzugt wird, das vor allem den Darmkrebs im frühen, heilbaren Stadium erfassen soll, oder ob die Methode gleichzeitig auch die Chance erhöhen soll, dass ein Darmkrebs überhaupt nie auftritt. Bei letzterem präventivem Ziel kommen zurzeit nur die endoskopischen Verfahren in Frage. Da das Kolonkarzinom vorwiegend beim älteren Menschen auftritt und vor dem 50. Lebensjahr ohne Familienbelastung extrem selten ist (Abb. 2 [☑](#)), wird eine Screeninguntersuchung meist ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Ein klarer Risikofaktor ist die familiäre Belastung (Abb. 2 und Tab. 2 [☑](#)). Bei diesen Patienten treten die Tumoren gehäuft bereits vor dem 50. Altersjahr auf. Falls ein erstgradig Verwandter (Vater, Mutter, Geschwister) ein Kolonkarzinom hatte, wird deshalb empfohlen, das Screening bereits 5–10 Jahre früher zu starten.

Die verschiedenen Screeningmethoden unterscheiden sich bezüglich Effizienz und Problematik (Tab. 3 [☑](#)). Andererseits gibt es verschiedene Faktoren, die das persönliche Risiko beeinflussen (Tab. 4 [☑](#)). Je höher das persönliche Risiko ist, desto dringlicher ist zur Koloskopie zu raten, da gerade diese Personen gehäuft auch Tumoren im proximalen Kolon entwickeln. Die Sicherheit ist offensichtlich für den Schweizer ein entscheidendes Argument bei der Wahl der Screeningmethode. So war die Koloskopie bei der erwähnten Schweizer Studie die beliebteste Screeningmethode.

Bei familiären Kolonkarzinom-Syndromen kommen nur endoskopische Screeningmethoden in Frage. Glücklicherweise sind diese sehr selten (Abb. 1). Es übersteigt den Rahmen dieser Übersicht, auf alle spe-

Tabelle 3. Effizienz und Problematik der verschiedenen Screeningmethoden.

	Koloskopie	CT/virtuelle Koloskopie	Sigmoidoskopie	FOBT ¹ FIT ²	Bluttest (Septin9)
Effizienz	+++++	+++	+++	++ FIT > FOBT	++
Komplikationen	+	+ ³	((+)) ³	- ³	- ³
Unangenehm	++	+(+)	(+)	-	-
Arbeitsausfall	±1 Tag	±1 Tag	Stunden	-	-
Empfohlene Wiederholung	nach 10 Jahren	unbekannt	nach 5 Jahren	alle 1–2 Jahre	wahrscheinlich alle 1–2 Jahre
Wissenschaftliche Dokumentation	+++	++	++++	+++++ (FOBT) ++ (FIT)	(+)
Spezielle Probleme	Untersuchungsqualität ist entscheidend	unklares Screeningintervall, Strahlenbelastung	proximales Kolon nicht erfasst	falsche Sicherheit, Adhärenz	falsche Sicherheit, falsch positive Resultate

¹ FOBT = Faecal occult blood test (Haemoccult).
² FIT = Faecal immunochemical test.
³ Im Falle eines positiven Resultates ist eine Koloskopie nötig.

Tabelle 4. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms.

Alter und männliches Geschlecht
Kolonkarzinom bei erstgradig Verwandten
Endometriumkarzinom v.a. in jungen Jahren
Lebensstil
– Nikotin
– Alkohol
– Übergewicht
– Inaktivität
– Konsum von viel rotem Fleisch, aber wenig Obst und Gemüse
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus II
Frühere Bestrahlung eines Prostatakarzinoms
Hochrisikosituation und spezielle Situationen
– Familiäre Polypose
– <i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i> -(HNPCC-)Syndrom
– Colitis ulcerosa, Morbus Crohn
– Früheres Karzinom oder frühere Adenome im Kolon

Tabelle 5. Situationen, die für ein *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*-(HNPCC-)Syndrom sprechen (adaptiert nach [1]).

Amsterdam-Kriterien
– Ein Verwandter mit einem kolorektalen Karzinom (oder anderem HNPCC-assoziierten Tumor) im Alter unter 50 Jahren
– Zwei betroffene Generationen
– Drei betroffene Verwandte mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, wobei einer der beiden erstgradig verwandt zum anderen ist
– Das Karzinom sollte histologisch gesichert und eine familiäre Polypose ausgeschlossen sein
Bethesda-Richtlinien
– Kolorektales Karzinom im Alter unter 50 Jahren
– Synchrones oder metachrones Zweitkarzinom im Kolon oder an anderer Lokalisation, die für ein HNPCC typisch ist
– Kolonkarzinom mit hoher Mikrosatelliteninstabilität, das bei einem Patienten im Alter unter 60 diagnostiziert wurde
– Kolonkarzinom bei einem oder mehreren erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor in einem Alter unter 50
– Kolonkarzinom bei zwei oder mehr erst- oder zweitgradig Verwandten mit HNPCC-assoziiertem Tumor gleich welchen Alters

ziellen Probleme bei diesen Patienten einzugehen. Beim familiären Polyposis-Syndrom kann heute mittels genetischer Analyse das veränderte Chromosom 5Q21-Q22 auf dem ACP-Gen direkt nachgewiesen werden. Somit kann das Trägertum dieser autosomal vererbten Erkrankung im Blut festgestellt werden. Da praktisch sämtliche Genträger sehr früh Hunderte von Polypen entwickeln und später fast unweigerlich am Darmkrebs erkranken, ist bei diesen ein Screening bereits ab dem 10. Altersjahr zwingend. Da die Polypenbildung distal startet, kann die jährliche Kontrolle mittels Sigmoidoskopie durchgeführt werden.

Bei der attenuierten Polypose treten die Polypen wesentlich später, nicht selten jedoch im proximalen Kolon auf, so dass diese zwar erst später, aber dann mittels Koloskopie gescreent werden müssen. Zunehmend werden auch andere genetische Veränderungen gefunden, die zum *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*-(HNPCC-)Syndrom gehören. Nebst dem Darmkrebs werden bei diesen Patienten gehäuft auch Tumoren des Endometriums, Magens und Pankreas sowie des Urogenitaltrakts gefunden. Ein HNPCC ist beim Erfüllen der Bethesda- oder Amsterdam-Kriterien anzunehmen (Tab. 5). Dabei muss eine Polypose ausgeschlossen sein. An ein derartiges Syndrom ist aber auch dann zu denken, wenn beispielsweise bei einem jungen Patienten ein Kolonkarzinom mit histologisch hohem Grad an Mikrosatelliteninstabilität gefunden wird. Vor allem bei einem Tumor im proximalen Kolon oder einem Tumor in sehr frühem Alter sollte bei der pathologischen Untersuchung darauf geachtet werden. Bei einer derartigen Familienbelastung sollte die vorsorgliche Koloskopie bereits im Alter zwischen 20 und 30 Jahren starten und anschliessend alle 1–2 Jahre wiederholt werden, sofern nicht genetisch bewiesen werden kann, dass man nicht Genträger ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass heute mit jeder Person ab dem 50. Altersjahr Sinn und Nutzen des Darmkrebscreenings besprochen werden

sollte. Wichtige Punkte dabei sind Faktoren, die das Risiko erhöhen, und die Effizienz der einzelnen Methoden. Auch wenn noch nicht alle Screeningmethoden durch randomisierte kontrollierte Studien belegt sind, gibt es heute genügend Daten, die zeigen, dass verschiedene Screeningmethoden das Risiko des Todes an Darmkrebs massiv reduzieren können.

Personen, die sich nicht screenen und ihren Darm erst bei Beschwerden untersuchen lassen, laufen Gefahr, dass das Karzinom erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird. Verschiedene Kostenanalysen haben gezeigt, dass

Die Ausbildung des Untersuchers, die gute Darmvorbereitung und die Sorgfalt bei der Untersuchung sind entscheidende Faktoren

die Kosten, um ein Karzinom zu verhindern, schliesslich bei allen Methoden ähnlich sind. Im Vergleich zu anderen Screeningmethoden ist das Dickdarmkrebs-screening jedoch äusserst effizient. Ohne Screening wird das Kolonkarzinom mehrheitlich erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Die steigenden Therapiekosten dieser fortgeschrittenen Tumoren lassen vermuten, dass sich in naher Zukunft sogar ein breites Screeningprogramm der Bevölkerung finanziell lohnen könnte. Bei diesen Kosten wird

dabei das verhütete Leid der Patienten und Angehörigen nicht einmal berücksichtigt. Der Tod am Darmkrebs muss heute definitiv nicht mehr unabwendbares Schicksal sein.

Korrespondenz:

Prof. Urs A. Marbet
 Chefarzt Medizinische Klinik
 Kantonsspital
 CH-6460 Altdorf
urs.marbet@ksuri.ch

Literatur

- 1 Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler Th, Galle P, Büchler M. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365:153–65.
- 2 Marbet UA, Bauerfeind P, Brunner J, Dorta G, Valloton JJ, Delco F. Colonoscopy is the preferred colorectal cancer screening method in a population-based program. *Endoscopy*. 2008;40:650–5.
- 3 Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology*. 2010;138:2115–26.
- 4 Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med*. 2009;150:162–9.
- 5 Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624–33.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.