

Kolonoskopie alle 10 Jahre bei «normalem Risiko» bewährt sich

Im Darmkrebscreening hat sich die moderne Koloskopie als effektivste Methode im Langzeitverlauf bestätigt: Verglichen mit Kontrollen werden damit sowohl die Karzinomentwicklung (Inzidenz) als auch die darmkrebsbedingte Mortalität massiv gesenkt. Diese und weitere wichtige Resultate ergaben zwei kürzlich publizierte, grosse Nachbeobachtungsstudien über 22 respektive 30 Jahre, welche den Langzeiteffekt des Screenings mit endoskopischen Verfahren (Kolo-, Sigmoidoskopie) und dem Test auf okkultes Blut im Stuhl evaluierten.

New England Journal of Medicine

Bereits vor 20 Jahren zeigte die Minnesota Colorectal Cancer Control Study, dass die jährliche Anwendung des Tests auf okkultes Blut im Stuhl die Darmkrebsmortalität um ein Drittel senkt. Einige Jahre später wurde daraufhin diese Screeningmethode von mehreren Fachgesellschaften empfohlen und von Krankenversicherungen übernommen. Inzwischen haben moderne endoskopische Verfahren das Darmkrebscreening optimiert, sodass diese Methode heute als Goldstandard gilt.

Die Screeningendoskopie im Visier von KRK-Inzidenz und -Mortalität

Nishihara und Kollegen (1) gingen der Frage nach, inwieweit sich die Screeningendoskopie (Kolonoskopie und flexible Sigmoidoskopie) auf die Inzidenz und die Mortalität von Kolorektalkarzinomen (KRK) im Langzeitverlauf auswirkt. Fraglich erschien dabei auch, ob die flexible Sigmoidoskopie die Inzidenz und die Mortalität proximaler Kolonkarzinome zu verringern vermag. Unklar war ferner, warum ein beachtlicher Teil der Teilnehmer trotz eines kürzlich erfolgten Screenings ein Karzinom entwickelte.

Die Autoren analysierten dazu die Daten zu KRK-Fällen und die Mortalitätsraten der Nurses Health Study und der Health Professional Follow-up Study. Insgesamt wurden die Daten von 88 902 Teilnehmern berücksichtigt, welche über einen Zeitraum von 22 Jahren beobachtet wurden

(gesamter Studienzeitraum 1988 bis 2012). Sie dokumentierten 1815 inzidentale KRK und 474 KRK-bedingte Todesfälle. Verglichen mit Kontrollen betragen die multivariaten Hazards Ratios (HR) für KRK:

- ▲ 0,57 (95%-KI: 0,45–0,72) nach Polypektomie
- ▲ 0,60 (0,53–0,68) nach negativer Sigmoidoskopie
- ▲ 0,44 (0,38–0,52) nach negativer Koloskopie. Diese Screeningmethode war zudem mit einer reduzierten Inzidenz proximaler Kolonkarzinome assoziiert (HR 0,73).

Die multivariaten HR für KRK-bedingten Tod betragen

- ▲ 0,59 (0,45–0,76) nach Screening-sigmoidoskopie
- ▲ 0,32 (0,24–0,45) nach Screening-kolonoskopie.

Eine Verringerung der Mortalität, bedingt durch proximale Kolonkarzinome, wurde nur nach Screeningkoloskopie festgestellt, nicht nach Sigmoidoskopie (HR: 0,47; 0,29–0,79).

Risikopatienten im Auge behalten

Zu beachten ist immer, dass auch bei der Screeningkoloskopie Befunde übersehen werden. Ein interessantes Resultat zeigte sich bei einem Teil der Patienten, die innerhalb von 5 Jahren nach einem Screening ein Darmkarzinom entwickelten: Verglichen mit Kontrollen ohne endoskopisches Screening und solchen, die ein Karzinom in den 5 Jahren nach dem Screening entwickelten, wiesen die Be-

troffenen mit der frühen Karzinomentwicklung spezielle Tumormerkmale auf: Der Tumor war häufig als sogenannter CpG-Island-Methylator-Phänotyp (CIMP) (Odds Ratio: 2,19; 1,14–4,21) und durch Mikrosatelliteninstabilität gekennzeichnet (Odds Ratio: 2,10; 1,10–4,02). Entsprechende Läsionen gelten als schnell wachsende KRK-Präkursoren und als besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung, da sie endoskopisch schwierig zu entdecken und adäquat zu entfernen sind.

Fazit dieser Studie

- ▲ Die Autoren folgern, dass die Koloskopie als die zu empfehlende Screeningmethode zu bewerten sei, da sie – anders als die Sigmoidoskopie – die Inzidenz und die Mortalität nicht nur distaler, sondern auch proximaler Kolonkarzinome verringere.
- ▲ Aus den Daten wird geschätzt, dass 40% der Darmkrebs-(KRK-)Fälle verhindert worden wären, wenn sich alle Studienteilnehmer der Screeningkoloskopie angeschlossen hätten. Das hätte statistisch 61% der distalen KRK und 22% der proximalen KRK betroffen.
- ▲ Ferner stellte man fest, dass eine negative Screeningkoloskopie mit einem sehr niedrigen Langzeitrisko verbunden ist, Darmkrebs zu entwickeln. Die Resultate stützen die Empfehlungen für ein zehnjähriges Screeningintervall nach negativer Koloskopie bei Personen mit Durchschnittsrisiko für KRK.

Test auf okkultes Blut im Stuhl – die ältere Methode

In der gleichen Ausgabe des «New England Journal of Medicine» publizierten Shaukat und Kollegen (2) die Nachbeobachtungsstudie der Minnesota Colorectal Cancer Control Study: Diese evaluierte den jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl als Screeningmethode, und zwar hinsichtlich der Mortalitätsverringering über einen Zeitraum von 30 Jahren.

Eingeschlossen waren 46 551 Teilnehmer zwischen 50 und 80 Jahren, welche sich zwischen 1976 und 1982 respektive zwischen 1986 und 1992 einem jährlichen, zweijährlichen oder keinem Screening (Kontrollgruppe) unterzogen.

In 30 Jahren Beobachtungszeit waren 33 200 Teilnehmer (70,9%) gestorben, darunter 732 an Kolorektalkarzinom. 200 von 11 072 Personen (= 1,8%) starben in der Gruppe, die sich dem jährlichen Screening unterzogen hatte, und 237 von 11 004 Personen (= 2,2%) starben in der Gruppe mit dem alle 2 Jahre durchgeführten Screening, dagegen starben 2,7% (295 von 10 994 Personen) in der Kontrollgruppe.

Das Screening mittels Stuhltests reduzierte die KRK-bezogene Mortalität in folgender Grössenordnung:

- ▲ beim jährlichen Screening mit einem ermittelten relativen Risiko (RR) von 0,68 (0,56–0,82)
- ▲ beim zweijährlichen Screening mit einem RR von 0,78 (0,65–0,93).

Beim zweijährlichen Screening war die Mortalitätsverringerung bei den Männern grösser als bei den Frauen, am meisten profitierten die 60- bis 69-jährigen Männer. Die Gesamtmortalität wurde nicht beeinflusst.

Die Autoren dieser Studie folgern, dass der protektive Effekt des Screenings durch den jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl (welcher ggf. die frühzeitige Entfernung eines Adenoms zur Folge hat, welches unerkannt fortgeschritten wäre) 30 Jahre anhält. In der Erstpublikation der Studie hatte sich gezeigt, dass das jährliche Screening zu einer Mortalitätsreduktion von 33% führt, gemessen im Beobachtungszeitraum von 13 bis 18 Jahren. Die Studie von Shaukat kam zu einer Reduktion von 32% nach 30 Jahren.

Schlussfolgerung

In der Gesamtbewertung weisen Levin und Kollegen (3) darauf hin, dass es bis anhin zwar keine direkte Vergleichsstudie zu den Screeningmethoden Endoko-

pie versus Stuhltest gebe, dass aber nach heutigem Wissen die Kolonoskopie eindeutig die effektivere Methode sei. Das widerspiegelt sich bei den Studienresultaten, die eine Verringerung der KRK-bezogenen Mortalität von 68% (Endoskopie) gegenüber 32% (Stuhltest) aufzeigen.

Limitationen der Studien seien, so Levin, unter anderem dadurch gegeben, dass es sich einerseits um randomisierte Studien und andererseits um eine Beobachtungsstudie handle. Ferner sei zu beachten, dass sich die technische Entwicklung der Tests seit Beginn der Studien laufend verbessert habe. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Nishihara R et al.: Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095–1105.
2. Shaukat A et al.: Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1106–14.
3. Levin TR et al.: Colorectal-cancer screening – coming of age. Editorial. *N Engl J Med* 2013; 369: 1164–65.