

Endoskopisches Screening senkt Inzidenz und Mortalität bei Darmkrebs

Vorsorge und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms

Die vorsorgliche Koloskopie und die Stuhluntersuchung auf Blut für Personen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren sind neu kassenpflichtig. Dies ist ein Meilenstein in der Bekämpfung von Darmkrebs, der aber auch eine Verpflichtung ist. Die Bevölkerung muss über Darmkrebs und die Vorsorgemöglichkeit informiert werden.



Prof. Dr. med. Urs Marbet
Altdorf

Das kolorektale Karzinom gehört in der Schweiz zu den häufigsten Krebserkrankungen. Bei gut 5% der Bevölkerung wird in ihrem Leben die Diagnose Darmkrebs gestellt. Unser Wissen über eine gesunde Lebensweise hat an dieser Tatsache wenig geändert. Eine dänische Langzeitstudie zeigt, dass etwa ein Viertel der Kolonkarzinome verhütbar wären, wenn wir schlank wären, nicht rauchen und wenig Alkohol konsumieren würden, uns täglich aktiv bewegen und zudem viel Früchte und Gemüse konsumieren würden (1). Sinnvolle Empfehlungen, die aber nicht genügen. Auch Aspirin scheint bei gewisser genetischer Voraussetzung zu schützen, wobei die Gefahr der Ulkusblutung den positiven Effekt bei Leuten ohne spezielle Risiken weitgehend aufhebt.

Dank enormer Fortschritte in der Chirurgie, Onkologie und Strahlentherapie können heute auch fortgeschrittene Tumore in kurativer Absicht entfernt werden, selbst wenn bereits Lebermetastasen vorliegen. Deshalb leben Leute heute mit Darmkrebs länger und mit besserer Lebensqualität, aber gegen 40% werden noch stets an ihrem Tumor sterben. Würde der Tumor rechtzeitig in einem Frühstadium entdeckt, wäre er jedoch meistens heilbar. Sind einmal Lymphknoten befallen, überleben nur mehr etwa die Hälfte die nächsten 5 Jahre und nach Auftreten von Fernmetastasen sind es weniger als 10% (2). Das Tumorstadium bei der Entdeckung ist entscheidend für die Prognose und die Notwendigkeit zytostatischer Therapien. Leider macht das Frühstadium des Darmkrebses meist noch keine Beschwerden. Im Laufe einer prospektiven Langzeitstudie in Uri und Glarus waren nur knapp 20% der Karzinome, die aufgrund von Beschwerden gefunden wurden, in einem Frühstadium (3).

Der Darmkrebs kann heute im Frühstadium entdeckt werden

Lange fehlten aussagekräftige Studien, die den Nutzen des endoskopischen Screenings bewiesen. 2010 wurden die Resultate der britischen Sigmoidoskopiostudie publiziert, bei der 170 000 Leute randomisiert worden waren. Nach 11 Jahren war in der Screeninggruppe die Tumor bezogene Mortalität 31% tiefer (intention to treat Analyse). Zusätzlich zeigte sich, dass nach Abtragung der Polypen im distalen Kolon später 36% weniger Kolonkarzinome auftraten. In einer ähnlich durchgeführten amerikanischen Studie wurden diese Daten bestätigt (4, 5). Dies zeigt, dass das endoskopische Screening die Inzidenz und Mortalität des Darmkrebses relevant senken kann. Ob die Koloskopie den Nutzen auch im proxi-

malen Colon bringt, wurde lange vor allem wegen retrospektiven epidemiologischen Daten kontrovers diskutiert. Vor allem flache, serratierte Adenome, die proximal gehäuft vorkommen, werden nicht selten verpasst. Eine sehr gute Evidenz für den Nutzen des Screenings mittels Koloskopie brachte die Langzeitstudie aus den Kantonen Uri und Glarus (2). In dieser prospektiven Bevölkerungsstudie wurden im Jahre 2000 1912 Personen im Alter zwischen 50 und 80 vorsorglich kolonoskopiert und nachkontrolliert. Gleichzeitig wurde die restliche Bevölkerung, eine Kontrollgruppe von 20 000 Leuten, bezüglich Auftreten von Kolonkarzinomen verfolgt. Leute mit und ohne Screening waren bezüglich Geschlecht, Alter, Beruf, Familienanamnese, Gewicht und Lebensgewohnheiten vergleichbar. Nach einer Beobachtungszeit von über 6 Jahren fand sich eine massiv reduzierte Mortalität bei den endoskopierten Leuten (OR 0.12 (95% CI 0.01-0.93)). Zudem traten bei diesen weit weniger neue Karzinome auf (OR 0.39 (9.5% CI 0,16-0.59)). Auf 1000 Männer erkrankten gemäss diesen Daten dank Vorsorge statt 60 nur mehr 20 und auf 1000 Frauen statt 37 nur mehr 12 an Darmkrebs. Allerdings müssen etwa 100 Leute untersucht werden, um ein Karzinom (inkl. hochgradiger Dysplasie) zu finden. Glücklicherweise waren Komplikationen bei der Endoskopie sehr selten und traten fast ausschliesslich nach Polypektomien auf. Dennoch muss wohl einer auf 3000 nach einer Screeningkoloskopie operiert werden. Derartig gute Resultate können aber nur bei einer optimalen Darmvorbereitung und sehr guter Qualität der Koloskopie erreicht werden. Zusätzlich müssen Leute mit Adenomen endoskopisch nachkontrolliert werden (www.sggssg.ch).

Die Koloskopie als Screeningangebot genügt nicht

In dieser kostenlosen Bevölkerung-Screeningstudie waren weniger als 15% bereit, eine vorsorgliche Darmspiegelung machen zu lassen und die Erfahrungen in den umgebenden Ländern sind nicht besser. Damit der Darmkrebs jedoch wirklich seltener wird, keine Chemotherapien mehr benötigt oder gar zum Tod führt, muss die Bevölkerung bei der Vorsorge auch mitmachen. Dies scheint beim Stuhltest eher der Fall zu sein. Seit langem kennen wir riesige Bevölkerungsstudien mit dem unspezifischen Haemoccult. Der Test fand in der Schweiz keine grosse Akzeptanz. Die neueren Stuhlteste mit Haemoglobin spezifischen Antikörpern brauchen keine Diät mehr und die Resultate sind genau und einfach auswertbar. Verschiedene Studien zeigten auch, dass hiermit weniger Kolonkarzinome als mit dem Haemoccult verpasst werden. Entgegen der weit verbreite-

ten Meinung ist die Wertigkeit der verschiedenen angebotenen Teste jedoch äusserst unterschiedlich und die meisten sind schlecht evaluiert. Es gibt nur wenige prospektive Daten, die unter Screeningbedingungen erhoben wurden und generell mittels Kolonoskopie nachkontrolliert wurden. In einer prospektiven Studie aus Deutschland (6) waren je nach Test trotz vergleichbarer Sensitivität für Blut teilweise 5%, teils aber auch beinahe 50% der Proben meist falsch-positiv. Weit konstantere Resultate zeigen neue spezifische quantitative immunologische Stuhlteste (7,8). Die eingestellte Sensitivität entscheidet, wie viele Proben positiv ausfallen und wie viele Karzinome entdeckt werden. Erfreulicherweise kann das Kolonkarzinom mit diesen neuen Stuhltesten oft bereits im Frühstadium entdeckt werden. In einer randomisierten Bevölkerungsstudie in Spanien (7) waren zwei Drittel der entdeckten Karzinome in einem Frühstadium UICC I, unabhängig davon, ob die Vorsorge mittels immunologischem Stuhltest oder mittels Kolonoskopie durchgeführt worden war. Dennoch werden auch mit diesen quantitativen Stuhltesten gewisse Tumoren und vor allem viele Adenome verpasst, so dass die Teste zur Verhütung der Darmkrebs Entstehung wenig geeignet scheinen. Dies ist der Grund dafür, dass diese Stuhlproben alle zwei Jahre wiederholt werden müssen. Obwohl heute eine Darmspiegelung meistens schmerzarm durchführbar wird, ist die Akzeptanz, alle zwei Jahre einen Stuhltest durchzuführen, oft wesentlich besser. Deshalb werden schlussendlich in Bevölkerungsstudien mittels immunologischen Stuhltesten teils mehr Darmkrebsfälle gefunden als mit der Endoskopie, obwohl bei den Stuhltesten weit weniger Spiegelungen durchgeführt werden (7). Um eine möglichst hohe Teilnehmerate zu erreichen, ist es deshalb sinnvoll, wenn neben der Kolonoskopie auch ein optimaler Stuhltest als Vorsorgemethode angeboten wird. Je höher das Darmkrebsrisiko allerdings ist (Tab.1), desto dringlicher muss die Kolonoskopie empfohlen werden.

Andere Screeningmethoden sind spannend, aber noch nicht spruchreif

Mehrere Studien zeigten, dass auch mittels radiologischer Dickdarm Untersuchung, mit Computertomographie oder MRT der Darmkrebs in einem frühen Stadium gefunden werden kann. Wegen der Strahlenbelastung und weil die wichtigen flachen Läsionen verpasst werden, eignen sich diese Methoden nicht generell zur Vorsorge. Spannend ist auch die Kapselendoskopie, die aber nicht immer das ganze Kolon erfasst und auf eine exzellente Reinigung des Darmes angewiesen ist. Viel geforscht wird auch nach Tumormarkern im Stuhl, im Blut, ja sogar in der Atemluft. Vor allem der Nachweis genetischer Tumormarker im Stuhl ist vielversprechend. Die Datenlage ist aktuell jedoch noch ungenügend.

Das Darmkrebscreening wird neu von den Krankenkassen übernommen

Die vorsorgliche Kolonoskopie und die Stuhluntersuchung auf Blut im Alter zwischen 50 und 69 sind neu kassenpflichtig. Ein Meilenstein bei der Darmkrebsbekämpfung, aber auch eine Verpflichtung für die Zukunft. Die Bevölkerung muss über das Problem Darmkrebs und die Vorsorgemöglichkeit informiert werden. Eine Akzeptanz von 15%, wie beim endoskopischen Screening in Uri und Glarus, genügt nicht. Deshalb ist wichtig, dass auch die Stuhluntersuchung kassenpflichtig wurde, da manch einer die Spiegelung scheut. Die Ärzte müssen die Qualität der verschiedenen Tests kennen und die Leute mit positiven Resultaten zur Darmspiege-

TAB. 1 Faktoren, die das Darmkrebsrisiko erhöhen	
Massiv erhöhtes Risiko, oft schon in jungen Jahren*	Familiäre Tumorsyndrome wie – Familiäre adenomatöse Polypose – Hereditäres Non Polyposis Coli Syndrom (Lynch-Syndrom) (gehäuftes Auftreten von Kolonkarzinomen, Magenkarzinomen, Endometriumkarzinom, urogenitalem Karzinom und Pankreaskarzinom in jungem Alter bei erstgradigen Verwandten über mehrere Generationen) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) Primär sklerosierende Cholangitis
Erheblich erhöhtes Risiko*	Eigenes früheres Kolonkarzinom oder multiple oder fortgeschrittene Adenome Familiäre Belastung mit Kolonkarzinomen bei erstgradigen Verwandten, vor allem wenn diese vor dem 50. Altersjahr aufgetreten sind
Andere Risikofaktoren	Rauchen Adipositas permagna Metabolisches Syndrom Haemochromatose
*) Krebsvorsorge möglichst mit einem Spezialisten besprechen	

lung schicken. Schlussendlich entscheidet die Qualität der Darmspiegelung. Diese beginnt mit der Darmreinigung, gefolgt von der Sorgfalt der Spiegelung, damit wirklich alle Tumorstufen gefunden und ohne Komplikationen abgetragen werden. Es sind gesunde Leute, die zum Screening kommen! Nur mittels Screening können wir den Darmkrebs im Frühstadium entdecken. Dies ist für das spätere Überleben entscheidend, entscheidender als die Chirurgie und die moderne individualisierte Chemotherapie. Die Darmkrebsvorsorge lohnt sich!

Prof. Dr. med. Urs Marbet
 Kantonsspital Uri
 Spitalstrasse 1, 6460 Altdorf
 urs.marbet@ksuri.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Darmkrebs gehört in der Schweiz bei Mann und Frau zu den drei häufigsten Karzinomen, die zum Tod führen können.
- ◆ Die Prognose des Darmkrebses hängt in erster Linie vom Stadium bei der Entdeckung ab
- ◆ Es ist heute wissenschaftlich bewiesen, dass mittels endoskopischem Screening die Mortalität und die Inzidenz des Darmkrebses gesenkt werden können
- ◆ Die Qualität der angebotenen Stuhlteste ist extrem unterschiedlich
- ◆ Mittels neuer quantitativer immunologischer Stuhlteste auf okkultes Blut kann das kolorektale Karzinom sehr oft in einem Frühstadium gefunden werden
- ◆ Je höher das persönliche Darmkrebs-Risiko ist, desto zwingender sollte die Vorsorge mittels Kolonoskopie durchgeführt werden

Literatur:

1. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J et al: Association of adherence to life-style recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ* 2010;341:c5504
2. Meyerhardt JA, Mayer RJ: Drug therapy: Systemic therapy for colo-rectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:476-487
3. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, et al. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2012;76: 110
4. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al.: Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366:2345-57.
5. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1624-33.
6. Hundt S, Haug U, Brenner H: Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Annals Intern Med* 2009; 150: 162-9
7. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al: Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 697-706
8. Brenner H, Tao S: Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013;49:3049-54