

Prävention und Frühdiagnostik des hereditären und sporadischen Colon-Carcinomes KRK

Arne Boekstegers

Präventionszentrum am Theater

Essen



182. Tagung der RWGIM

8.50 – 9.10h

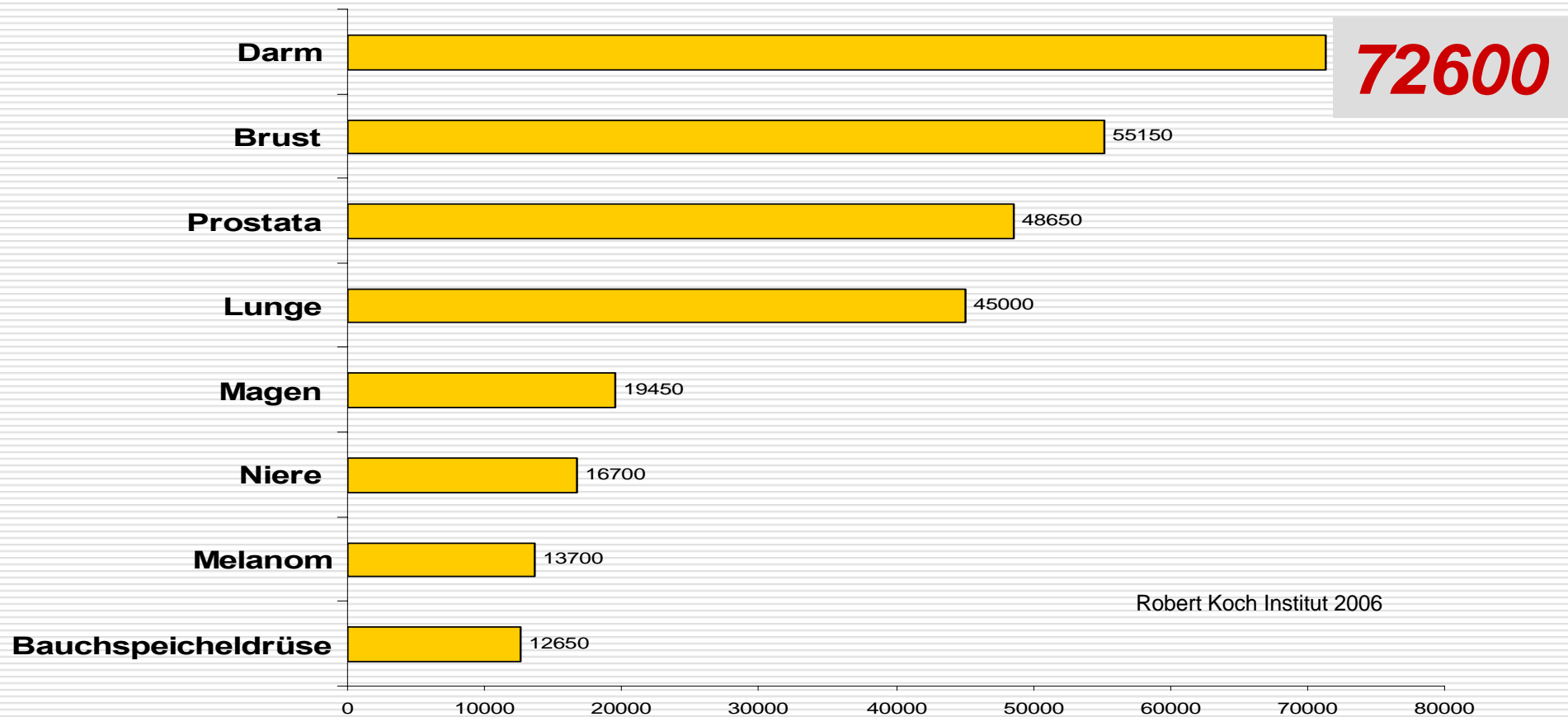
19:32

Epidemiologie

Primär- und Sekundärprävention des KRK



Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002

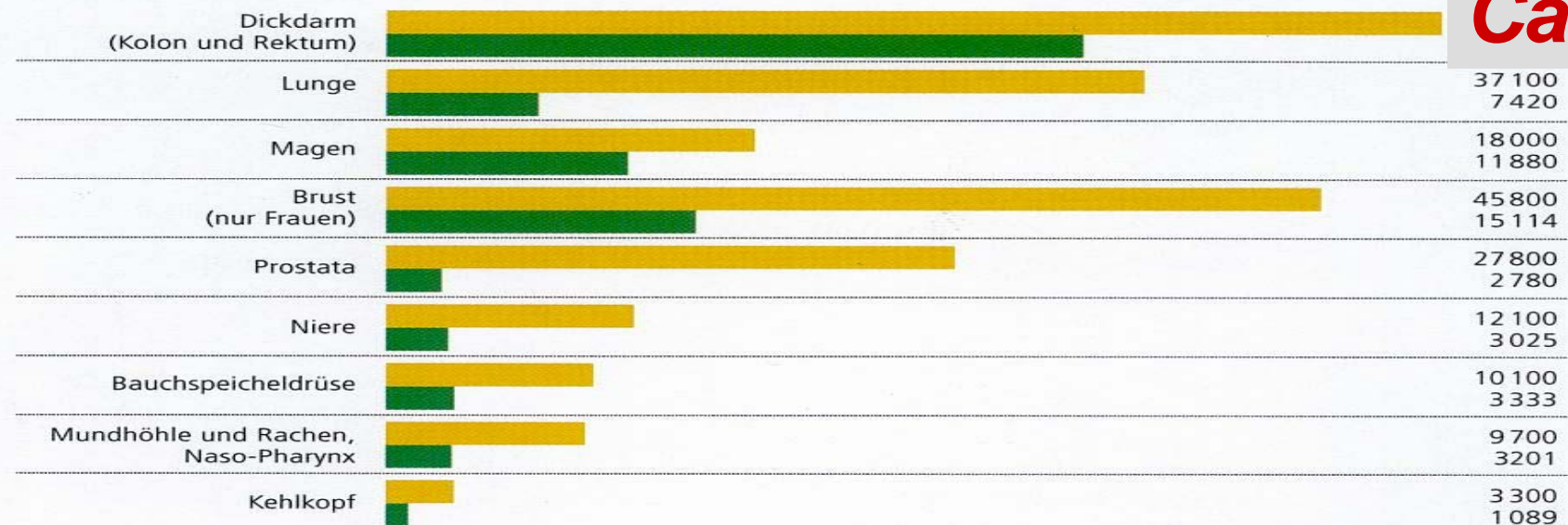


Primär- und Sekundärprävention des KRK



Richtige Nahrung vermeidet Krebs...

Krebsfälle, die durch die empfohlene Ernährungsweise vermeidbar wären



Ca. 2/3

 Zahl jährlich neu an Krebs Erkrankter in Deutschland 1997*

 Geschätzte Zahl der jährlich durch die empfohlene Ernährungsweise** vermeidbaren Krebsfälle in Deutschland 1997, konservative Schätzung***

* Quelle: Robert Koch-Institut, 1999. Zur Krebsinzidenz in Deutschland liegen aufgrund der fehlenden flächendeckenden Krebsregistrierung lediglich geschätzte Zahlen vor.

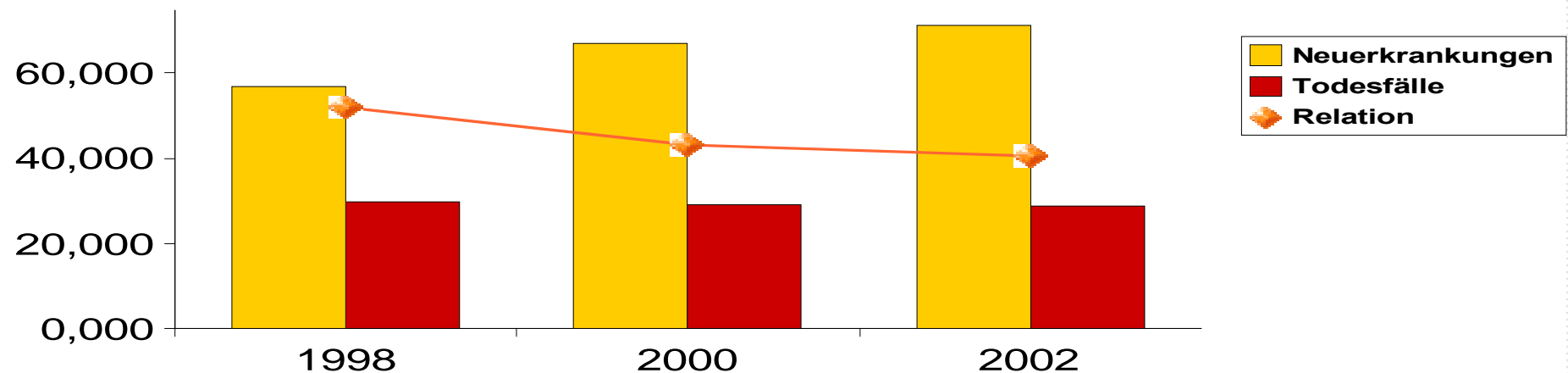
** Empfehlungen aus dem Report des WCRF „Food, Nutrition and the Prevention of Cancer; a global perspective“

*** Grundlage bildet die Einschätzung des Wissenschaftlergremiums, das den o.g. Report erarbeitet hat.



KRK- Epidemiologie -

	Neuerkrankungen	Todesfälle	Relation
1998	57.000	29.700	52,1%
2000	66.900	29.000	43,3%
2002	71.400	28.900	40,5%



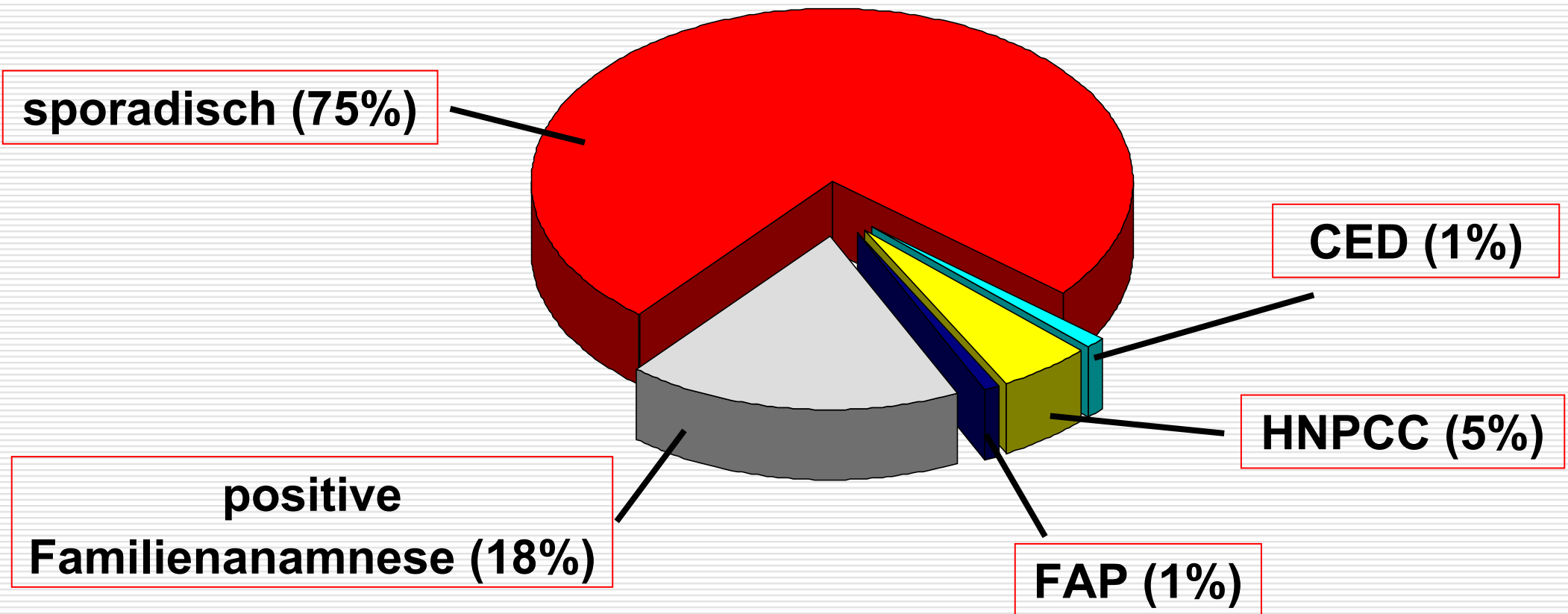
Fakten zum Darmkrebs in Deutschland

- Straßenverkehr < 6.000 Tote/a
- Darmkrebs >29.000 Tote/a
- Im relativen EU-Vergleich auf Platz 1
- Durch Vorsorge minimierbar



KRK- Epidemiologie -

Winawer SJ et al., Gastroenterology 1997

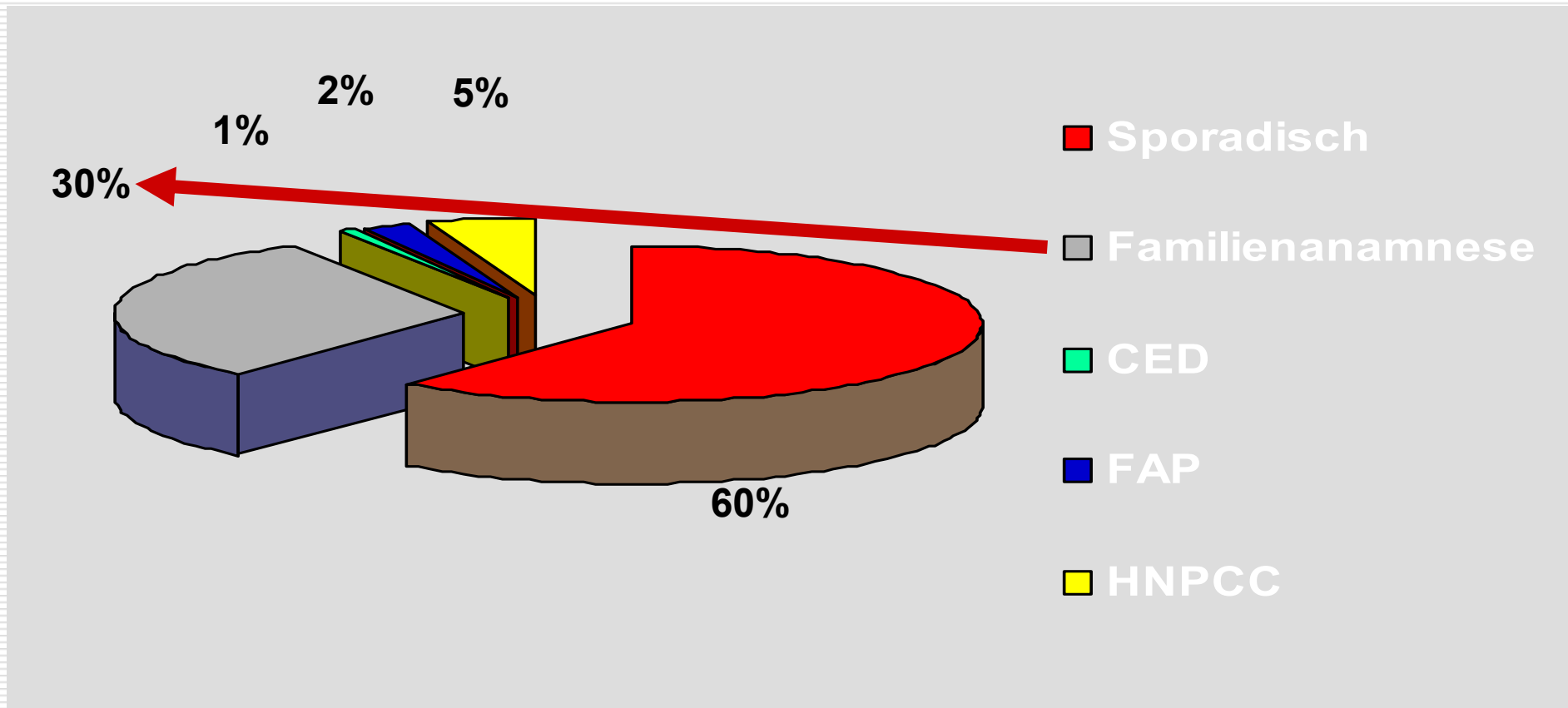


Primär- und Sekundärprävention des KRK



KRK- Epidemiologie...genaue Anamnese!

Randall Gastroenterology 2000



Primär- und Sekundärprävention des KRK



KRK-Risikogruppen gut charakterisiert:

FAP u.a.

HNPCC

Colitis ulcerosa

Asympt. Bevölkerung, positive Anamnese

Asympt. Bevölkerung, leere Familienanamnese

- Prämaligne Vorstufen bekannt
- Effektive Screeningmethoden verfügbar



RISIKOGRUPPEN KRK

- Lebenszeitrisiko -

	<u>Inzidenz (%)</u>
<i>Normalbevölkerung</i>	6
<i>Risikogruppen</i>	
▪ FAP	> 95
▪ HNPCC	70-80
▪ Adenomentfernung	0,4-70
▪ pos. Familienanamnese	> 12
▪ Hamartomatöse Polypen	1-2



Definition der Präventions-Formen

- *Primär-Prävention* - *Verhindern*
- *Sekundär-Prävention* - *Früherkennung*

- *Tertiär-Prävention* - *optm. Therapie*
- *Quartär-Prävention* - *Nachsorge*



Prävention des KRRK

- Primärprävention
- Sekundärprävention
 - gesund ohne weiteres Risiko
 - Lebensalter > 50J
 - Polyp(en) in Familienanamnese
 - Polyp(en) in Eigenanamnese
 - genetisch belastet
 - HNPCC
 - FAP
 - familiäre Polyposis



Prävention des KRR

Primärprävention

Sekundärprävention

- gesund ohne weiteres Risiko
 - Lebensalter > 50J
 - Polyp(en) in Familienanamnese
 - Polyp(en) in Eigenanamnese
- genetisch belastet
 - HNPCC
 - FAP
 - familiäre Polyposis



AWMF online

Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen
Medizinischen
Fachgesellschaften



Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen
Medizinischen
Fachgesellschaften

**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
in Zusammenarbeit mit der**

Deutschen Krebsgesellschaft

Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie

Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie

Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie

Deutschen Röntgengesellschaft

Deutschen vereinigten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

mit **Unterstützung der Deutschen Krebshilfe**

**AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/007 Entwicklungsstufe: 3 + IDA Zitierbare Quelle:
Kolorektales Karzinom**



Korrelation Evidenz : Empfehlungsgrad

Empfehlungs-
grad

"Evidenz"-
grad

A

1-a
1-b
1-c

Systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
eine geeignet geplante RCT
alles oder nichts-Prinzip

B

2-a
2-b

Systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
eine gut geplante Kohortenstudie, einschließlich RCT mit mäßigem Follow-up (<80%)

C

3-a
3-b

Systematisches Review von gut geplanten Fall-Kontroll-Studien
eine gut geplante Fall-Kontroll-Studie

C

4

Fallserien, einschließlich schlechter Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien

C

5

Meinungen ohne explizite kritische Bewertung, physiologische Modelle,

Typen von Therapiestudien



Konsensus

Klassifikation der Konsensusstärke

<i>starker Konsens</i>	<i>Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer</i>
<i>Konsens</i>	<i>Zustimmung von > 75 - 90 % der Teilnehmer</i>
<i>mehrheitliche Zustimmung</i>	<i>Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer</i>
<i>kein Konsens</i>	<i>Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer</i>



Primär-Prävention des KHK

- Nach s3-Leitlinie.....



Primär-Prävention des KHK

<i>Maßnahme</i>	<i>Empfehlung</i>	<i>Evidenz</i>	<i>Consensus</i>
<i>viel Sport</i>	<i>B</i>	<i>2b</i>	<i>stark</i>
<i>optm. Gewicht</i>	<i>B</i>	<i>2b</i>	<i>stark</i>
<i>Nicotinverzicht</i>	<i>A</i>	<i>2b</i>	<i>stark</i>
<i>+ Folsäure</i>	<i>B</i>	<i>2b</i>	<i>stark</i>
<i>- Rotes Fleisch</i>	<i>B</i>	<i>2a</i>	<i>stark</i>
<i>- Alkohol</i>	<i>B</i>	<i>2b</i>	<i>stark</i>



Mikronährstoffe und Medikamente



Es gibt derzeit **keine** gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch Mikronährstoffe und Medikamente.

Diese Angaben gelten für

- Calcium (Empfehlungsgrad B, "Evidenz"stärke 4)
- Magnesium (Empfehlungsgrad C, "Evidenz"stärke 5)
- beta-Carotin (Empfehlungsgrad B, "Evidenz"stärke 3-b)
- Vitamin A (Empfehlungsgrad C, "Evidenz"stärke 3-b)
- Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E (Empfehlungsgrad C, "Evidenz"stärke 4)
- Folsäure (Empfehlungsgrad B, "Evidenz"stärke 2-b)
- Selen (Empfehlungsgrad C, "Evidenz"stärke 4).

Die Einnahme dieser Substanzen im Rahmen der Primärprävention sollte daher derzeit **nicht** erfolgen.

Zum Einsatz von Sulindac, COX-2 Inhibitoren, 5-ASA, Cholesterinsyntheseinhibitoren oder Ursodeoxycholsäure existieren **keine** Daten für die asymptomatische Bevölkerung, so dass diese Substanzen ebenfalls **nicht** indiziert sind





Primär- und Sekundärprävention des KRK



Prävention des KRRK

Primärprävention

Sekundärprävention

- gesund ohne weiteres Risiko
 - Lebensalter > 50J
 - Polyp(en) in Familienanamnese
 - Polyp(en) in Eigenanamnese
- genetisch belastet
 - HNPCC
 - FAP
 - familiäre Polyposis



Sekundär-Prävention des KRK

bei wem

- Gesund
- Genetisch belastet

womit

- FOBT
- Colonographie
- Coloskopie



Sekundär-Prävention des KRK

bei wem

- Gesund
- Genetisch belastet

womit

- FOBT
- Colonographie
- Coloskopie



Prävention des KRR

- Primärprävention

- Sekundärprävention**

- **gesund ohne weiteres Risiko**

- Lebensalter > 50J

- Polyp(en) in Familienanamnese

- Polyp(en) in Eigenanamnese

- genetisch belastet

- HNPCC

- FAP

- familiäre Polyposis



Prävention des KRRK

- Primärprävention

- Sekundärprävention**

- **gesund ohne weiteres Risiko**

- Lebensalter > 50J**

- Polyp(en) in Familienanamnese

- Polyp(en) in Eigenanamnese

- genetisch belastet

- HNPCC

- FAP

- familiäre Polyposis



Secundär-Prävention des KRK

Lebenszeitrisiko KRK

	Inzidenz (%)
<i>Normalbevölkerung</i>	6
<i>Risikogruppen</i>	
▪ FAP	> 95
▪ HNPCC	70-80
▪ Adenomentfernung	0,4-70
▪ pos. Familienanamnese	> 12
▪ Hamartomatöse Polypen	1-2



Secundär-Prävention des KRK

KRK-Screening: *asymptomat. Bevölkerung*

- Beginn ab dem Alter von 50 Jahren
- eine obere Altersbegrenzung kann bei steigender Lebenserwartung nicht gegeben werden.

Individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 4, starker Konsens



Prävention des KRR

Primärprävention

Sekundärprävention

■ **gesund ohne weiteres Risiko**

Lebensalter > 50J

Polyp(en) in Familienanamnese

Polyp(en) in Eigenanamnese

■ genetisch belastet

HNPCC

FAP

familiäre Polyposis



KRK-screening bei Polypen in FA

Keighley, Aliment Pharmacol Ther 2003

- Risiko bei positiver Familienanamnese >200%



Primär- und Sekundärprävention des KRK



Lebenszeitrisiko KRK

	<u>Inzidenz (%)</u>
<i>Normalbevölkerung</i>	6
<i>Risikogruppen</i>	
▪ FAP	> 95
▪ HNPCC	70-80
▪ Adenomentfernung	0,4-70
▪ pos. Familienanamnese	> 12
▪ Hamartomatöse Polypen	1-2



Prävention des KRRK

Primärprävention

Sekundärprävention

■ **gesund ohne weiteres Risiko**

Lebensalter > 50J

Polyp(en) in Familienanamnese

Polyp(en) in Eigenanamnese

■ genetisch belastet

HNPCC

FAP

familiäre Polyposis



KRK-Lebenszeits-Risiko bei Polypen in EA

	<u>Inzidenz (%)</u>
<i>Normalbevölkerung</i>	6
<i>Risikogruppen</i>	
▪ FAP	> 95
▪ HNPCC	70-80
▪ Adenomentfernung	0,4-70
▪ pos. Familienanamnese	> 12
▪ Hamartomatöse Polypen	1-2



Chronolog. Entartungsrisiko eines POLYPEN

Stryker et al. 1987

Retrospektive Analyse,

keine Korrelation zum pathologischen Polypen-Typus!

□ *Nach 5 Jahren ca. 4% NPL*

□ *Nach 10 Jahren ca. 14% NPL*

□ *Nach 15 Jahren ca. 35% NPL*



RISIKO - Chromosomeninstabilität-

mod. n. Vogelstein B et al., N Engl J Med 1988

5-20 Jahre

ADENOM

5-15 Jahre

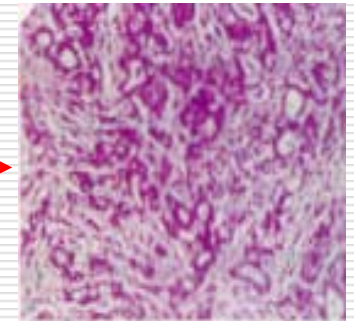
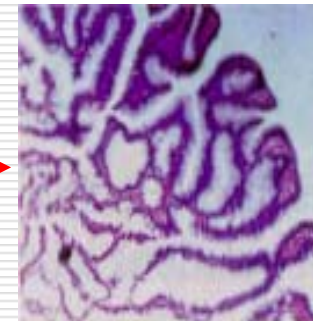
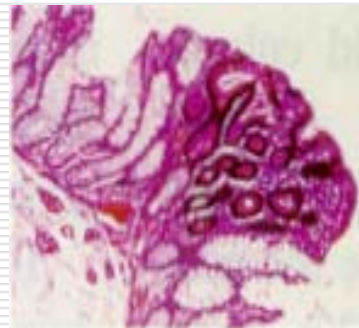
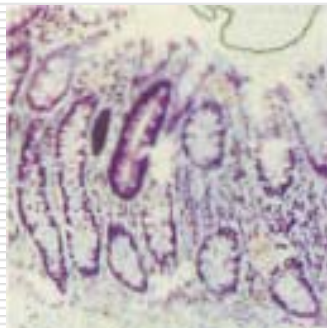
Normal

leichte
Dysplasie

mittelschw.
Dysplasie

schwere
Dysplasie

Karzinom



APC, bcl-2, c-myc
Hypomethylation
COX-2

K-ras

SMAD 2
SMAD 4
DCC

p53

Primär- und Sekundärprävention des KRK



Prävention des KRK --- NEU!

Primärprävention

Sekundärprävention

■ gesund ohne weiteres Risiko

Lebensalter > 50J

Polyp(en) in Familienanamnese

Polyp(en) in Eigenanamnese

■ **Gesund mit gesundheitlichem Risiko**

Diabetes mellitus

Nicotinabusus



Prävention des KRK --- NEU!

Primärprävention

Sekundärprävention

■ gesund ohne weiteres Risiko

Lebensalter > 50J

Polyp(en) in Familienanamnese

Polyp(en) in Eigenanamnese

■ **Gesund mit gesundheitlichem Risiko**

Diabetes mellitus

Nicotinabusus



KRK-Risiko bei Diabetes II

Larsson et al., J Natl Cancer Inst 2005

Meta-Analyse: 15 Studien mit 2 593 935 Pat. (1966 – 2005)

- Gesicherte Assoziation von Diabetes mellitus mit KRK-Inzidenz und -Mortalität

	<i>Inzidenz RR</i>	<i>Mortalität RR</i>
Männer	1,29	1,26
Frauen	1,33	



KRK-Risiko bei Diabetes II

Siddiqui et al., DDW 2007

- ***Retrospektive Kohortenstudie an Patienten mit Typ 2-Diabetes und KRK, HbA1c als Index für die Zuckerkontrolle***
(156 Patienten mit DM2 und KRK (1997-2001))
- **Schlechte BZ-Einstellung bewirkt:**
 - früheres Auftreten eines KRK
 - höheres Stadium bei Diagnosestellung
 - schlechtere Prognose



Prävention des KRK --- NEU!

Primärprävention

Sekundärprävention

■ gesund ohne weiteres Risiko

Lebensalter > 50J

Polyp(en) in Familienanamnese

Polyp(en) in Eigenanamnese

■ **Gesund mit gesundheitlichem Risiko**

Diabetes mellitus

Nicotinabusus



KRK-Risiko beim Zigarettentrauchen

Anderson et al., DDW 2007

- Rauchen entspricht beim KRK dem familiären Risiko
(Lieberman 2003, Anderson 2003)
- 2695 Pat. wurden nach Alter, Geschlecht, Familienanamnese, Alkohol, NSAR und Rauchen gescreent

	<i>0 Pack- years</i>	<i>< 20 Pack- years</i>	<i>> 20 Pack- years</i>
	OR; p-value	OR; p-value	OR; p-value
50 bis 59 Jahre	1.0; -- (n=600)	1.33; 0.35 (n=273)	2.20; *0.01
60 bis 69 Jahre	1.0; -- (n=319)	1.22; 0.5 (n=188)	1.98; *0.015

Primär- und Sekundärprävention des KRK



Prävention des KRRK

- Primärprävention
- Sekundärprävention
 - gesund ohne weiteres Risiko
 - Lebensalter > 50J
 - Polyp(en) in Familienanamnese
 - Polyp(en) in Eigenanamnese
 - genetisch belastet
 - HNPCC
 - FAP
 - familiäre Polyposis



Sekundär-Prävention des KRK

Primärprävention

Sekundärprävention

- gesund ohne weiteres Risiko
 - Lebensalter > 50J
 - Polyp(en) in Familienanamnese
 - Polyp(en) in Eigenanamnese
- **genetisch belastet**
 - HNPCC
 - FAP
 - familiäre Polyposis



Lebenszeitrisiko KRK

	<u>Inzidenz (%)</u>
<i>Normalbevölkerung</i>	6
<i>Risikogruppen</i>	
▪ FAP	> 95
▪ HNPCC	70-80
▪ Adenomentfernung	6-8
▪ pos. Familienanamnese	> 12
▪ Hamartomatöse Polypen	1-2



RISIKOGRUPPEN KRK

- Lebenszeitrisiko -

	<u>Inzidenz (%)</u>
<i>Normalbevölkerung</i>	6
<hr/>	
<i>Risikogruppen</i>	
▪ FAP	> 95
▪ HNPCC	70-80
▪ Adenomentfernung	0,4-70
▪ pos. Familienanamnese	> 12
▪ Hamartomatöse Polypen	1-2



Risiko Mikrosatelliteninstabilität

- **Inaktivierung** von Mismatch-**Repair**-Gene durch Keimbahn Mutationen
- **Resultat: Mikrosatelliteninstabilität MSI**
 - **10-15% bei sporadischen KRK**
 - **80-90% bei HNPCC**



NEU!: RISIKOGRUPPE Serrated Adenoma

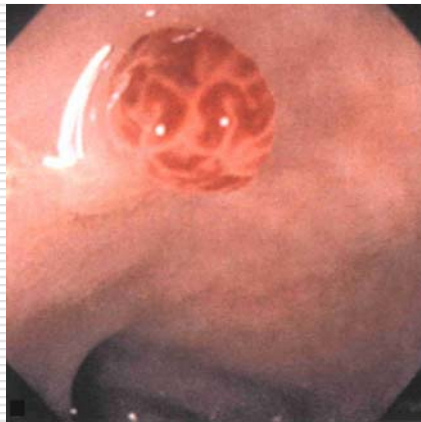
Goldstein, Am J Clin Pathol 2006 Jass, Histopathology 2007

- *uneinheitliche Definition, teilweise nicht sicher abgegrenzt vom Mikrosatelliteninstabilität*
- *BRAF-/ K-ras-Onkogen-Mutation und DNA-Methylierung scheinen entscheidend*
- *führt zu unterschiedlicher Ausprägung einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H(igh) / MSI-L(ow))*

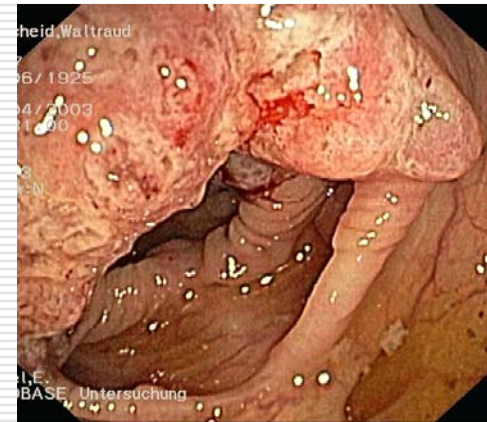
hyperplastischer Polyp



serrated Adenoma



KRK



Primär- und Sekundärprävention des KRK



RISIKOGRUPPE

- Hereditäres Nicht-Polyposis-ColonCarzinom -

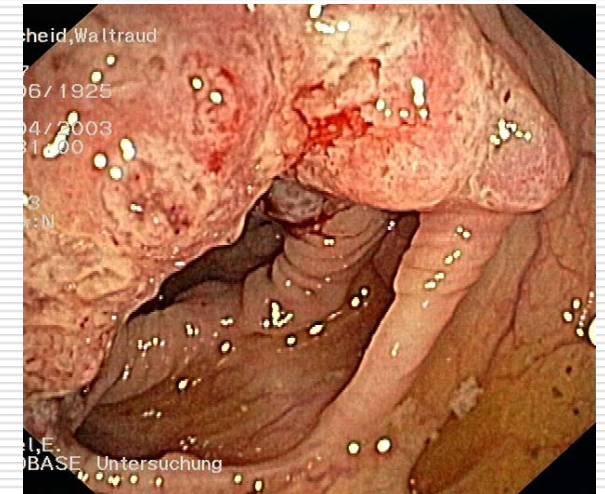
- ❑ Synonyme: HNPCC, Lynch-Syndrom (Typ I / II)
- ❑ autosomal dominant vererbt
- ❑ Penetranz max. **80%** bis zum 75. LJ
- ❑ „klassischer“ Mikrosatelliteninstabilitäts-Pathway
- ❑ Auftreten von KRK median im **45 LJ**
- ❑ gehäuft syn- / metachrone Tumoren
- ❑ deutlich erhöhtes Risiko für extrakolonische Neoplasien
(Endometrium bis 60%, Ovar, Magen, Dünndarm, Urothel, Hirn etc.)
- ❑ Diagnosekriterien: Amsterdam I/II, Bethesda (überarbeitet)



RISIKOGRUPPE HNPPCC

- Hereditäres Nicht-Polyposis-ColonCarzinom -

- Synonyme: HNPPCC, Lynch-Syndrom
- autosomal dominant vererbt
- Penetranz max. **80%** bis zum 75. LJ



Risiko für KRK nahe 80%

Oft nicht daran gedacht: aus Sicht des Pathologen sind HNPCC-suspect:

Jass, Arch Pathol Lab Med 20 Truta et al., DDW 2007

histologische Kriterien suggestiv für Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach den 2004 überarbeiteten Bethesda-Kriterien:

- Tumor-infiltrierende Lymphozyten*
- Crohn's like Lesions*
- muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung*
- medulläres Karzinom*

- ⇒ Verdachtsdiagnose HNPCC auch in ***kleineren Familien und Einzelfällen***
- ⇒ Identifikation von immer mehr Patienten mit HNPCC (ANAMNESE)
- ⇒ Evtl. Reduktion der MSI-Testung auf bis zu 60% möglich



HNPPC-Konsequenzen

Balmana et.al, JAMA 296(2006), Chen,S. et. Al,Ebd.1479-87; Lindor.NL et.al.,Ebd.1507-17

- Genetische Beratung im 21. LJ
- Sensitivität der genetische Testung <100%
 - aber wichtig: MSH2//MSH6-Mutation
- MSH2-Mutation: Start der Indikator-Coloskopie 20.-25-LJ
- MSH6-Mutation: Start der Indikator-Coloskopie 30.LJ
- Wiederholung alle 1-2 Jahre
- Endometrium-Biopsien, Transvaginaler US ab ca. 30 LJ
- Urinzytologie ab ca. 30 LJ
- Jährliche „eingehende Untersuchung“
- falls Colon-NPL: Colektomie!

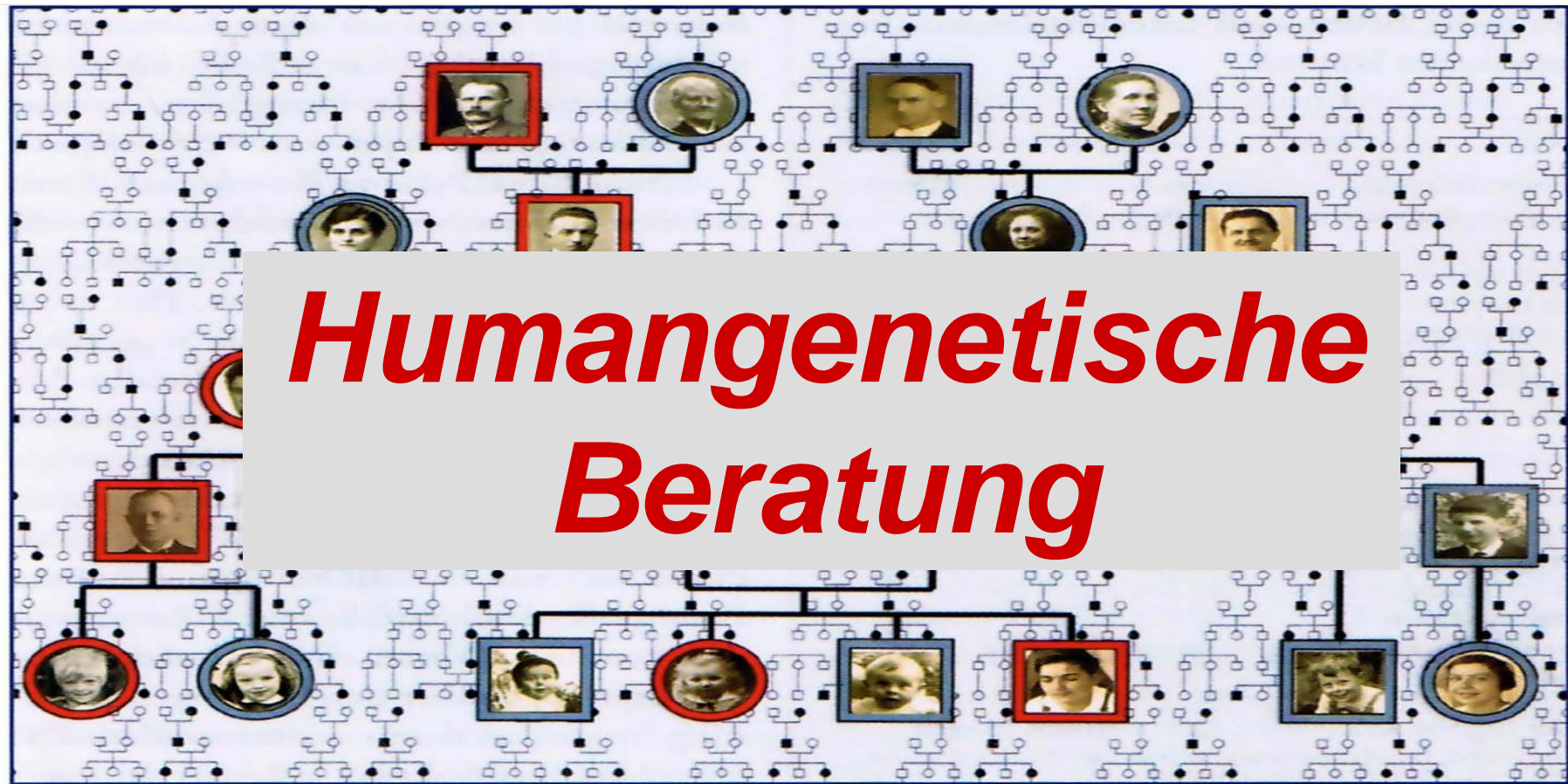


HNPPCC-Konsequenzen

Erkrankung	Unteres Alterslimit	Untersuchung	Intervall
HNPPCC	20–25 Jahre	Koloskopie	1–2 J.
	30–35 Jahre	Gyn. Untersuchung, transvaginärer Ultraschall, Aspirationsbiopsie	1–2 J.
	30–35 Jahre	Gastroduodenoskopie ¹	1–2 J.
	30–35 Jahre	Abdominaler Ultraschall, Urinanalyse und Urinzytologie ²	1–2 J.
Familiäre Häufung kolorektaler Karzinome ohne Mikrosatelliteninstabilität	45–50 Jahre oder 5–10 Jahre vor dem Diagnosealter des jüngsten kolorektalen Karzinoms in der Familie	Koloskopie	3–5 J.



HNPCC-Konsequenzen



Primär- und Sekundärprävention des KRK



RISIKO Familiäre Adenomatöse Polyposis FAP

„klassische“ FAP:

- autosomal dominant vererbt, 100% Penetranz
- Mutation/Verlust des APC-Tumorsuppressor-Gen
- > 100 kolorektale Adenome bereits in der Jugend
- extrakolonische Manifestationen
 1. *Drüsenkörperzysten im Magen*
 2. *Duodenal-/Papillenadenome mit Entartungsrisiko*
 3. *Epidermoidzysten und Osteome (Gardner-Syndrom),*
 4. *kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels etc.*

Risiko für KRK nahe 100%



- familiäre adenomatöse Polyposis

„attenuierte“ FAP:

Nielsen et al., Clin Genet 2007

- < 100 kolorektale Adenome
- breite Variation in Anzahl der Adenome und Alter bei Diagnose
- unterschiedliche zugrunde liegende Mutationen
 - APC-Gen (klassisch)
 - MUTYH-Gen (base excision repair-Gen)
 - weitere, bisher unbekannte

ebenfalls deutlich erhöhtes KRK-Risiko,
jedoch mit späterem Auftreten



RISIKO Chronisch Entzündl. Darmerkrankungen CED

Jess et al., Am J Gastroenterol 2007

Risikofaktoren für eine kolorektale Neoplasie bei CED-Patienten:

- primär sklerosierende Cholangitis, OR 6.9
- > 1 Schub/y, OR 2.2;
- > 1y kontinuierliche Aktivität (mild-schwer), OR 3.2;
- kumulative Zeit (%) des gesamten Krankheitsverlaufs, OR 1.2 pro 5%↑

ohne signifikante Änderung des Risikos

- enges Follow-up, Überwachung
- medikamentöse Therapie (5-ASA)
- partielle intestinale Resektionen



RISIKO chronisch entzündl. Darmerkrankungen CED

Jess et al., Am J Gastroenterol 2007

Risikofaktoren für eine kolorektale Neoplasie bei CED-Patienten:

- primär sklerosierende Cholangitis, OR 6.9
- > 1 Schub/y, OR 2.2;
- > 1y kontinuierliche Aktivität (mild-schwer), OR 3.2;
- kumulative Zeit (%) d.gesKrankhVerl. **OR 1.2 pro 5%↑**
 - 40J alt, 20J Krankheitsverlauf: 50% ::::: **1,2 x (50:5)%= 12**
 - 60J alt, 40J Krankheitsverlauf: 66% ::::: **1,2 x (66:5)%= 17**



Risiko: Hyperplastisches Polyposis-Syndrom

Rubio et al., Endoscopy 2006

WHO-Klassifikation (Burt et Jass, World Health Organisation Classification of Tumours Pathology and Genetics, Springer-Verlag 2000):

- > 4 hyperplastische Polypen proximal des Sigmas, davon 2 > 10mm
oder
- - hyperplastischer Polyp(en) in einem Individuum
erstgradig Verwandte(r) mit hyperplastischer Polyposis
oder
- > hyperplastische Polypen im gesamten Colon

Seltenes Krankheitsbild, Klassifikation noch unsicher,
jedoch mit erhöhtem KRK-Risiko (bis 50%)



Sekundär-Prävention des KRK

bei wem

- Gesund
- Genetisch belastet

womit

- FOBT
- Colonographie
- Coloskopie



Sekundär-Prävention des KRK

bei wem

- Gesund
- Genetisch belastet

womit

- **FOBT**
- Colonographie
- Coloskopie



KRK : Mortalitätsenkung durch FOBT

Mortalitätssenkung

	zweijährig	jährlich	gescreente Teilnehmer
Minnesota 47.000/18 Jahre	21%	33%	45%
Fünen 140.000/13 Jahre	18%	–	30%
Nottingham 153.000/11 Jahre	13%	–	27%
Burgund 91.000/11 Jahre	16%	–	33%

Winawer et al. Gastroenterology 1997, Jorgensen et al. Gut 2002, Scholefield et al. Gut 2002, Faivre et al. Gastroenterology 2004



FOBT-Screening : Einfluß auf KRK-Stadium

Kronborg et al. Lancet 1996

Dukes Stadium	Kontroll- gruppe (%)	Screening- gruppe (%)	gescreente Teilnehmer (%)	5-Jahres- Überleben (%)
A	11	22	30	94
B	37	34	33	84
C	23	19	20	57
D	24	20	13	2
NB	5	5	4	



FOBT-Screening: Einsatz + Follow up

Nadel et al. Ann Intern Med 2005;142:86-94

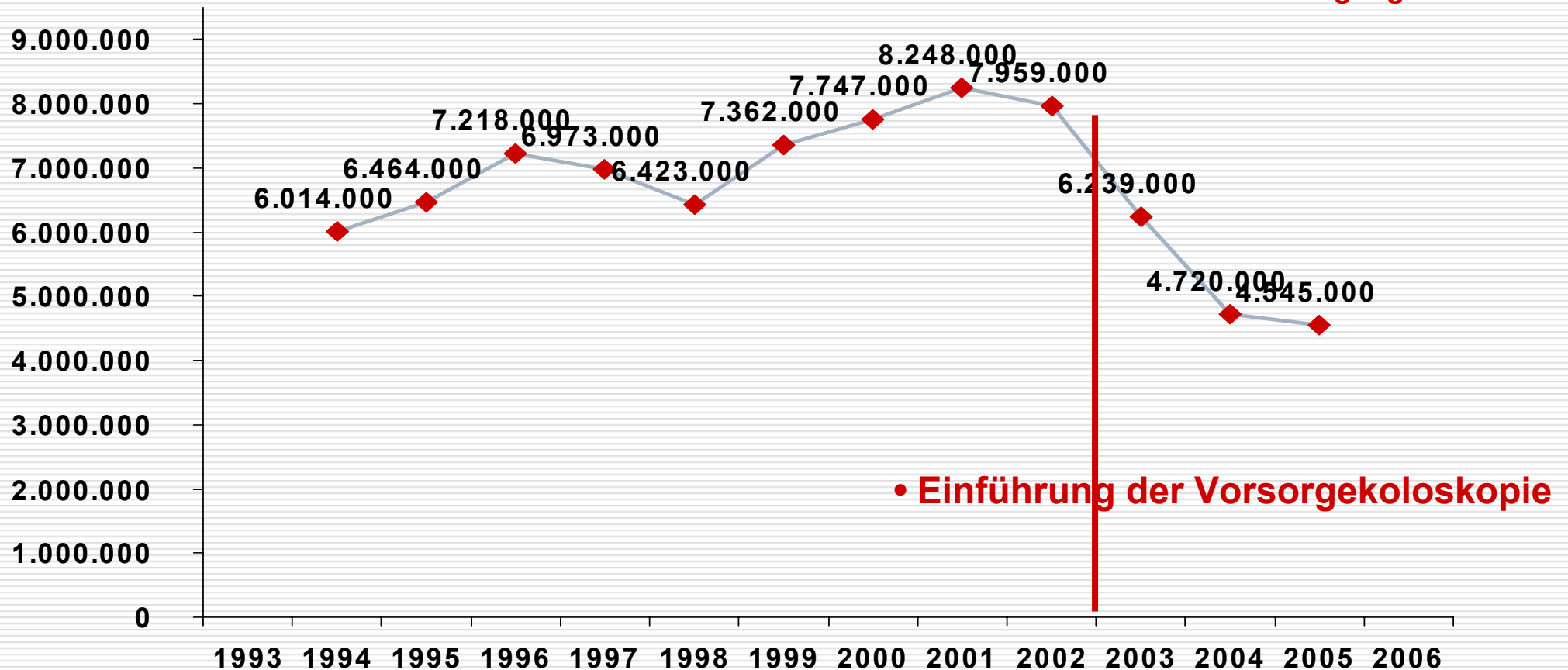
Umfrage 1147 US-Hausärzte zum FOBT-Einsatz

▶ nur FOBT in Praxis	32.5%
▶ nur FOBT zuhause	26.3%
▶ beides	41.2%
▶ Kontroll-FOBT bei pos. Test	29.7%
▶ Koloskopie bei pos. FOBT	52.8%



Bundesweite Abrechnung von präventiven Okkultbluttests

Zentralinst. kassenärztl. Versorgung 2006



Primär- und Sekundärprävention des KHK



FOBT: immunologische Verfahren

Morikawa et al. Gastroenterol 2005;129:422-8

Retrospektive Studie,

21.805 asymptomatische Pat., 1 x Immunol. FOBT (Magstream) + Koloskopie

	<i>n</i>	<i>Sens. IFOBT</i>	<i>Spez. IFOBT</i>
KRK	77	65.8%	94.6%
Adenome + KRK	4325	18.8%	95.5%
Adenom m. hochgr. Dysplasie	119	32.7%	
Adenome \geq 1 cm	529	20.0%	
Dysplast. Adenome >1cm	727	27.1%	95.1%

Primär- und Sekundärprävention des KRK



iFOBT: immunologische Verfahren

*Hoeffner et al. Aliment Pharmacol Ther
2006;23:145-54*

Prospekt. Studie, 4 Zentren, 389 Pat. mit Indikation für Koloskopie erhielten FOBT, iFOBT (Prevent ID®) + Koloskopie

	<i>n</i>	<i>Pos. FOBT</i>	<i>Pos. iFOBT</i>
<i>KRK</i>	<i>54</i>	<i>37.0%</i>	<i>74.0% *</i>
<i>Adenome</i>	<i>18</i>	<i>5.6%</i>	<i>18.9%</i>
<i>KRK + Adenome</i>	<i>72</i>	<i>29.1%</i>	<i>59.7% *</i>
<i>Unauffälliger Befund</i>	<i>164</i>	<i>9.3%</i>	<i>05.6%</i>

**p<0.05*



KRK-Screening: Fecal DNA

Imperiale et al. N Engl J Med 2004;351:2704-14

Prospektive Studie, 5486 asymptomatische Personen, 4404 FOBT + Koloskopie, 2507 fecal DNA panel; 21 Mutationen: (Kras 3, APC 10, p53 8, BAT 26, long DNA)

	n	pos. DNApanel	pos. FOBT
KRK	31	51.6%	12.9%
KRK + hochgr. Dysplasie	71	40.8%	14.1%
Fortgeschr. Adenom*	403	15.1%	10.7%
Tub. Adenom < 1 cm	286	8.0%	5.2%
Keine Polypen	1423	5.6%	4.8%



Screening: M2-PK Stuhltest

Vogel et al. DMW 2005;130:872-7

**Prospektive Studie, 116 Pat. m. Indikation Koloskopie
u. 22 Pat. mit bekanntem KRK, 1 x Stuhluntersuchung**

Verfahren	Sensitivität		Spezifität
	Karzinome (n=22)	Polyp (n=21)	
immoCare	91%	19%	94%
hemoCare	27%	9%	89%
M2-PK	77%	48%	72%



Alternativen - Screening

□ Immunologische Stuhltestverfahren

Empfehlung:

Immunologische Verfahren stellen derzeit **keine** Alternative zu den Guaiac-Verfahren in der Screening-Anwendung dar.

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke: 3-a, Konsens

□ Molekulare Screeningverfahren:

Empfehlung:

Stuhluntersuchungen auf DNA-Veränderungen als KRK-Screeningmaßnahme können derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage außerhalb von Studien **nicht** empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke: 4, starker Konsens



Sekundär-Prävention des KRK

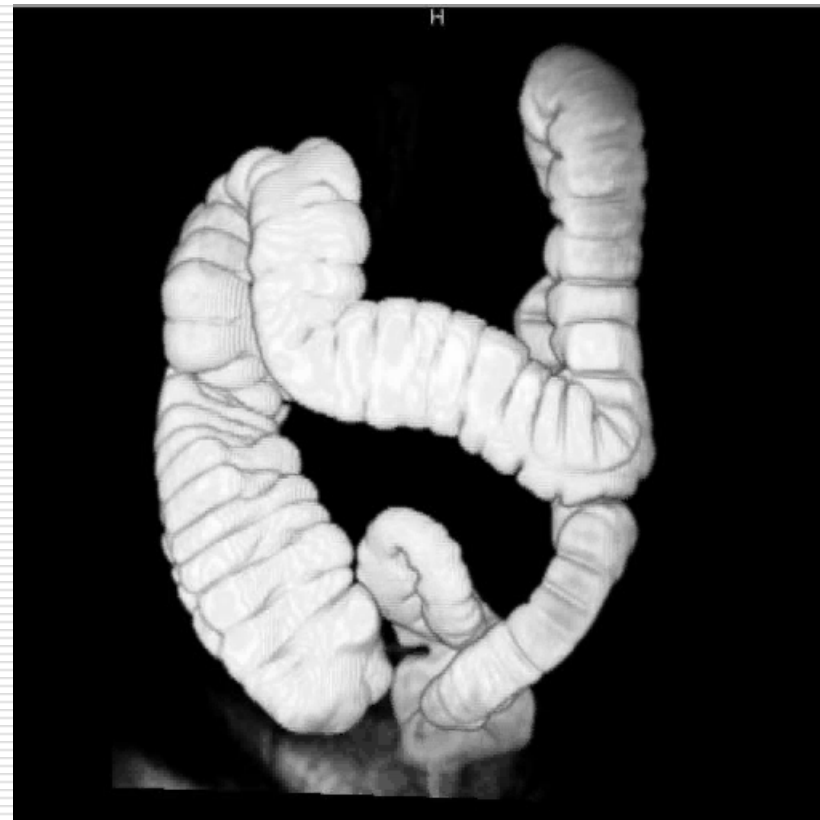
bei wem

- Gesund
- Genetisch belastet

womit

- FOBT
- **Colonographie**
- Coloskopie





Primär- und Sekundärprävention des KRK



CT-Colonographie: Sensitivität Polypen

		<i>n</i> =	<i>Technik</i>	<i>Sensitivität per Polyp</i>		
				<i><5mm</i>	<i>6-9mm</i>	<i>≥10mm</i>
Hara	1997	70	Spiral	25-27	>70%	>90%
Dachmann	1998	44	Spiral	15%	33%	83%
Fenlon	1999	100	Spiral	55%	83%	91%
Fletcher	2000	180	Spiral	NA	47%	75%
Yee	2001	300	Spiral	59%	80%	90%
Macari	2002	105	MDCT	12%	70%	93%
Iannaccone	2003	158	MDCT	51%	83%	100%
Johnson	2003	703	Spir,MD	NA	54%	63%
Taylor	2003	54	MDCT	44%	75%	100%
Pickhardt	2003	1233	MDCT	NA	NA	94%



KRK-Screening: CT-Kolonographie

Mulhall et al. Ann Intern Med. 2005;142:635-50

Meta-Analyse, 33 Studien, 6393 Patienten

	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>
Polypen < 6 mm	48% (25-70)	91% (89-95)
Polypen 6-9 mm	70% (55-84)	93% (91-95)
Polypen > 9 mm	85% (79-91)	97% (96-97)



Virtuelle Kolonographie

Herfarth, Schreier, Focus Onkologie 11/07

Tabelle 1

Sensitivitäten der virtuellen Kolonografie vs. konventionellen Koloskopie in prospektiven Vergleichsstudien

Studie	Studien- population	n	Software	Sensitivität				Sensitivität			
				Bezogen auf Patient				Bezogen auf Polypen			
				6-9 mm		≥ 10 mm		6-9 mm		≥ 10 mm	
Methodik	VK	K	VK	K	VK	K	VK	K			
Rockey et al. 2005	High risk ¹	614	2-D; 3-D bei fraglichen Befunden	51%	99%	59%	98%	47%	99%	53%	99%
Cotton et al. 2004	High risk ² und Screening	600	2-D; 3-D bei fraglichen Befunden	30%	99%	55%	100%	23%	99%	52%	96%
Pickhardt et al. 2003	Screening	1233	3-D	89% ³	92%	94%	87%	86% ³	90% ³	92%	88%

55-94%

VK: virtuelle Kolonografie; K: Koloskopie

¹ positiver Hämooccult Test, positive Familienanamnese kolorektales Karzinom, Eisenmangelanämie

² positiver Hämooccult Test, Eisenmangelanämie

³ Polypen ≥ 6 mm



Polypengröße und Karzinomrisiko

Polypengröße

maligne

< 0.5 cm

?

< 1 cm

1-2%

1–2 cm

10-14%

> 2 cm

20–53%

Studien-Sensitivität für CT-Colonographie

Sensitivität Polyp \geq 1 cm:

> 90%

Sensitivität Polyp 6–9 mm:

ca. 70%



Strahlenbelastung

- Die Strahlenbelastung der CT-Kolonographie am Siemens Somatom Sensation 16 CT entspricht nach Herstellerangaben einer effektiven Äquivalentdosis von etwa 4,95 mSv für Männer und 7,59 mSv für Frauen. Unberücksichtigt hierbei ist eine zusätzliche effektive Äquivalentdosis von etwa 40 µSv für das digitale Übersichtsradiogramm, welches für die Planung des Scanbereiches notwendig ist.
- Die Gesamtdosis beträgt somit für Männer etwa **4,99 mSv** und für Frauen **7,63 mSv**.
- Zum Vergleich: die natürliche Strahlenbelastung beträgt in Deutschland etwa 1,5 mSv pro Jahr.
- Also: **3-5** Jahresdosen Strahlenbelastung
- Nach anderen Zahlen: **10** Jahresdosen



Radiologische Verfahren



□ **Empfehlungen:**

Weder die CT-Kolonographie noch die MRT-Kolonographie können derzeit ausserhalb von Studien für das Screening in der asymptomatischen Bevölkerung empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke: 2-b, starker Konsens



Screening Normalbevölkerung – neue Verfahren

DGVS Leitlinie Kolorektales Karzinom 2004

es können derzeit **nicht** empfohlen werden:

▶ **Immunolog. Stuhluntersuchungen**

(Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3-a, Konsens)

▶ **Molekulare Stuhluntersuchungen**

(Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 4)

▶ **Virtuelle Kolonographie (MRT/CT)**

(Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2-b)



Sekundär-Prävention des KRK

bei wem

- Gesund
- Genetisch belastet

womit

- FOBT
- Colonographie
- **Coloskopie**



Coloskopie-Empfehlung



- Die **komplette Koloskopie** besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRK und von Adenomen und sollte daher als **Standardverfahren** empfohlen werden.
- Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden. Zur Durchführung wird auf die Krebsfrüherkennungsrichtlinie* verwiesen, die digitale rektale Untersuchung ist hierbei obligat.
- Bei Personen, die am Koloskopie-Screening entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Screeningverfahren.

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke: 3-b, starker Konsens



Präventions-Koloskopie



Primär- und Sekundärprävention des KRK



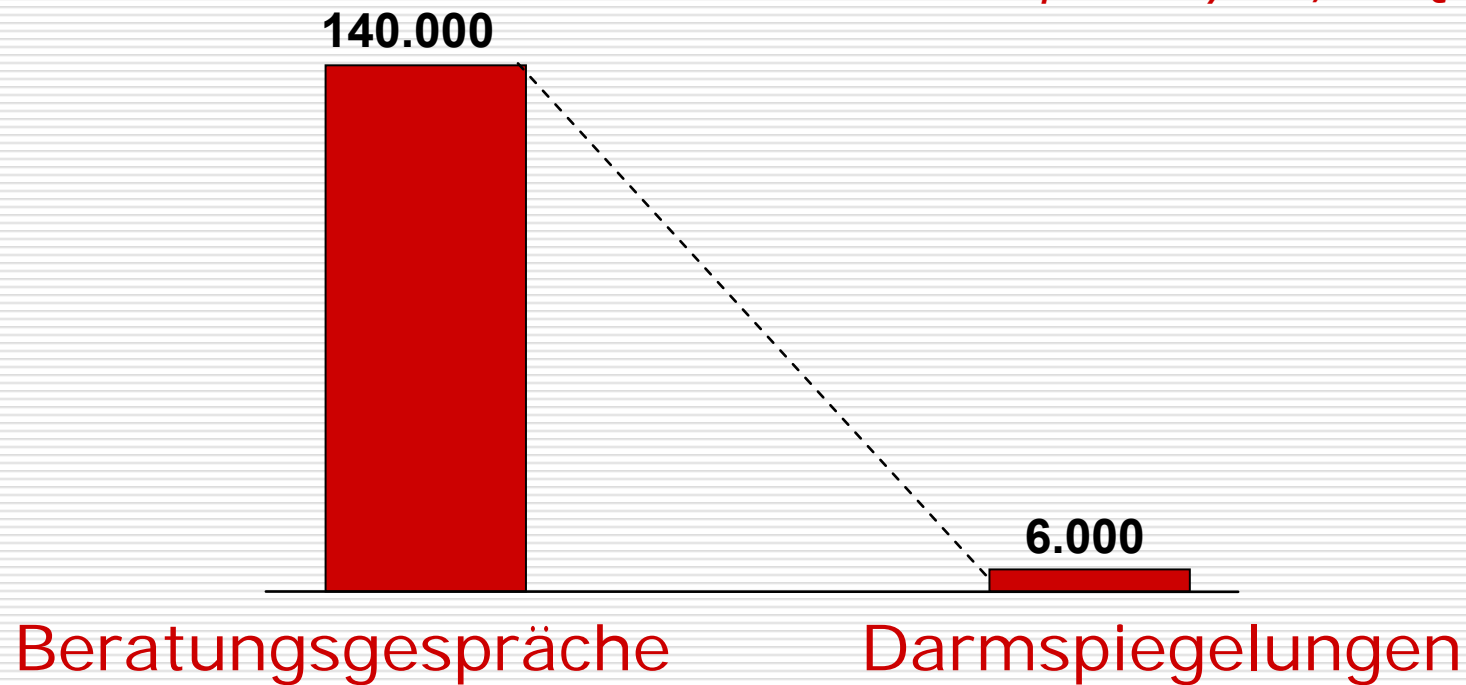
Präventions-Koloskopie: Aufklärung und Teilnahme

- *Teilnahme an Vorsorge-Koloskopie seit Oktober 2002*
- *Ca. 3 Millionen Untersuchungen bis zum Jahr 2006*
- *Ca. 8-10 % der Berechtigten haben teilgenommen*
- *Steigerung der Teilnehmerzahlen an der Vorsorge-Koloskopie durch Modellprojekte (z.B. Bayern, Brandenburg)*

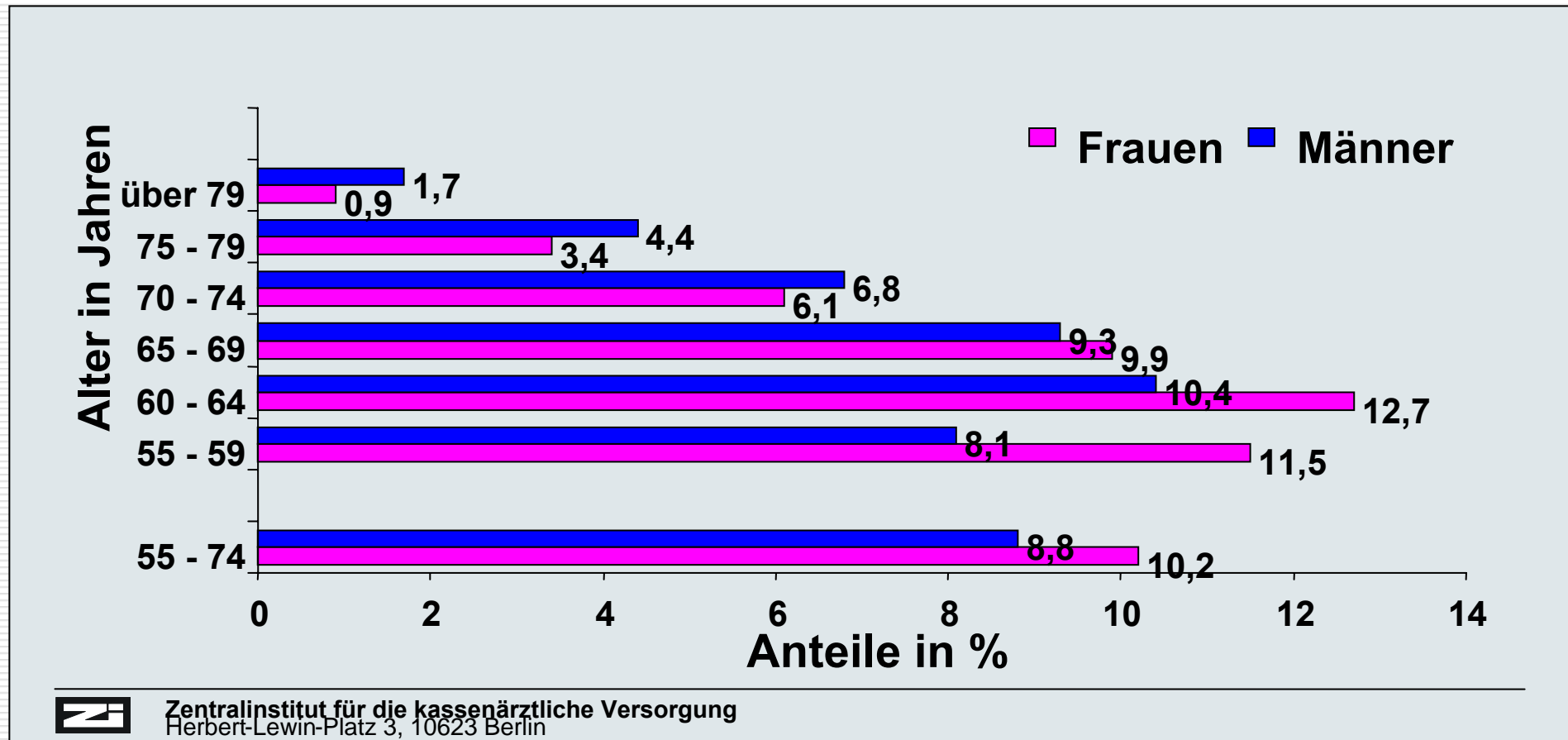


Präventions-Koloskopie: Aufklärung und Teilnahme

Beispiel Bayern, 1. Quartal 2003



Vorsorgekoloskopie- Teilnahme 2006: **9,5%**



Präventions-Coloskopie: deutsche Ergebnisse

Zentralinstitut Kassenärztlicher Versorgung 2007

- Prävalenz von Polypen / Adenome ca. 28 %,
- 18 % Adenome
- 6 % fortgeschrittene Neoplasien mit einem hohen Risiko zur malignen Entartung
- 0,6 % Karzinome



Präventions-Coloskopie: internat. Ergebnisse

Studie	n	Anteil Männer	<i>Adenome/ Karzinome</i>	<i>Fortgeschr. NPL</i>	<i>Isol. prox. fortgeschr. NPL</i>
– Lieberman, 2000	3121	97%	37.5%	10.5%	2.7%
Imperiale, 2000	1994	57%	–	5.6%	1.5%
Betes, 2003	2210	75%	27.9%	7%	1.7%
Schoenfeld, 2005	1463	0%	20.4%	4.9%	3.2%
Regula, 2006	43,042	36%	14.9%	5.9%	–

Betes et al. Am J Gastroenterol 2003;98:2648-54, Imperiale et al. N Engl J Med 2000;343:169-74, Lieberman et al. 2000 N Engl J Med 2000;343:162-8, Regula et al. N Engl J Med 2006;355:1863-72, Schoenfeld et al. N Engl J Med 2005;352:2061-8



EXPERTEN-BEFRAGUNG

233 niedergelassene Gastroenterologen 2003

Wer hatte eine präventive Coloskopie ?

- *Anspruch auf PV-Colo: 55,4%*
- *davon durchgeführt: 35,9%*
- *Ehepartner untersucht: 21,0%*



Und immer wieder: Preisfrage?



Primär- und Sekundärprävention des KRK



Und immer wieder: Preisfrage?

- Welcher Maßstab?
- Welche Kriterien?
 - Z.B. gewonnene Lebensjahre



Onkologische Prävention-

Vergleich von *Kosten pro gewonnenem Lebensjahr*

Sonnenberg et al:Arch Int Med 162:163-168(2002); APT 16:41-50(2002)

	<i>Preis</i>
Anlehnung an	1.300€
Amerikanische Zahlen!	1.600€
	8.300€
US-Coloskopie: 814\$	11.000€ ←
	17.000€
Mit Polypektomie 1154\$	154.000€
Erythropoetin-Therapie bei Dialyse	180.000€



Prävention und Frühdiagnostik des hereditären und sporadischen Colon-Carcinomes KRK

Arne Boekstegers

Präventionszentrum am Theater

Essen



Prävention und Frühdiagnostik des hereditären und sporadischen Colon-Carcinomes KRK

- *klar strukturiert*
- *hocheffizient*
- *technisch innovativ*
- *Massen-Screening möglich*
- *Akzeptanz mangelhaft*