

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Das Kolorektale Karzinom - Teil 1:
Epidemiologie, Präkanzerosen
Primär- und Sekundärprävention**

Hauser H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (4), 6-11

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Das Kolorektale Karzinom – Teil I: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- und Sekundärprävention

H. Hauser

Das kolorektale Karzinom stellt einen der häufigsten bösartigen Tumore in der sog. westlichen Welt dar. Epidemiologische Studien zeigen weltweit große geographische und sozioökonomische Unterschiede in der Inzidenz dieses Tumors. Der Stellenwert ernährungsspezifischer Faktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Unbestritten nimmt die Dysplasie eine Schlüsselrolle im Übergang von kolorektalen Adenomen in Karzinome ein. Entsprechend den Empfehlungen der WHO sollen präkanzeröse kolorektale Bedingungen von präkanzerösen kolorektalen Läsionen unterschieden werden. Pathogenetische Aspekte, klinischer Stellenwert kolorektaler Präkanzerosen sowie Primär- und Sekundärprävention des kolorektalen Karzinoms werden in dieser Arbeit dargestellt und diskutiert.

Colorectal carcinoma is one of the most frequent tumors in the so called western world. Epidemiological observations demonstrate great differences in geographical and socioeconomic distribution of this tumor. The importance of environmental factors for development of colorectal carcinoma is discussed differently in literature. Undoubted dysplasia plays an important role in transmission from colorectal adenoma to carcinoma. According to the recommendations of the WHO precancerous colorectal conditions should be distinguished from precancerous colorectal lesions. Pathogenetical aspects, clinical relevance of colorectal precancers, as well as primary and secondary prevention of colorectal carcinoma are demonstrated and discussed in this paper. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (4): 6–11.

Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom stellt eines der häufigsten Karzinome der westlichen Welt dar. Insgesamt zeigen sich in der Inzidenz große Unterschiede mit niedrigen Karzinomraten in den Ländern der sog. dritten Welt (z. B. 3,4 Karzinomfälle pro 100.000 Menschen in Nigeria) und hohen Inzidenzraten in den sog. Zivilisationsländern (z. B. 35,8 Fälle pro 100.000 Menschen in Connecticut) [1–6]. In Österreich liegt das kolorektale Karzinom bei Männern nach dem Prostata- und Lungenkarzinom an dritter und bei Frauen an zweiter Stelle hinter dem Mammakarzinom. Der Altersgipfel liegt in Österreich bei Männern zwischen dem 65. und 74. und bei Frauen im 75. Lebensjahr und darüber (Abb. 1) [7].

2002 verstarben 2.483 Österreicher an einem kolorektalen Karzinom. Davon entfielen 68% auf ein Dickdarmkarzinom und 32% auf ein Rektumkarzinom. Die Letalität pro 100.000 betrug für das Dickdarmkarzinom bei Männern 21,7 und bei Frauen 20,2. Für das Rektumkarzinom lag sie bei 11,6 bei Männern bzw. 8,3 bei Frauen (Abb. 2).

Innerhalb der Europäischen Union zeigen epidemiologische Untersuchungen ein signifikant häufigeres Auftreten des kolorektalen Karzinoms in nördlichen und westlichen als in südlichen Ländern. Auch in Österreich lässt sich ein Ost-West-Gefälle bezüglich der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms mit einem höheren Auftreten in den östlichen gegenüber den westlichen Bundesländern feststellen [4, 8].

Ca. 30% der kolorektalen Karzinome befinden sich zum Diagnosezeitpunkt in einem kurativ nicht mehr resektablen Stadium. Ungefähr die Hälfte der Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickelt ein Lokalrezidiv oder Metastasen [2].

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie Graz, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 29, A-8036 Graz, E-mail: hubert.hauser@uni-graz.at

Entstehung des kolorektalen Karzinoms

Die pathogenetische Grundlage für die Karzinomentwicklung stellt die sog. **Dysplasie** der kolorektalen Schleimhaut dar [9–11]. Diese ist als eindeutige Neoplasie ohne invasives Wachstum definiert. Die Dysplasie ist histologisch durch zelluläre Atypie, abweichende Differenzierung und gestörte epitheliale Architektur gekennzeichnet [9]. In der Mehrzahl der Fälle entwickelt sich das kolorektale Karzinom in der sogenannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“ in einem kontinuierlichen Übergang von Dysplasie in einem Adenom über zunehmenden Dysplasieschweregrad bis hin zum infiltrativen Karzinom [10–14]. In ca. 95% der Fälle sind Dysplasien in Adenomen, und zwar vorwiegend

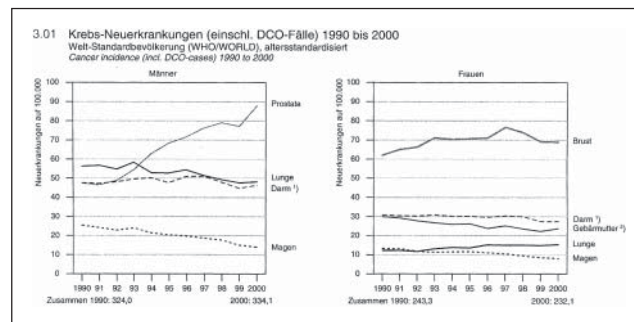


Abbildung 1: Inzidenz des Kolonkarzinoms in Österreich (Quelle: Statistik Austria; Statistisches Jahrbuch 2004)

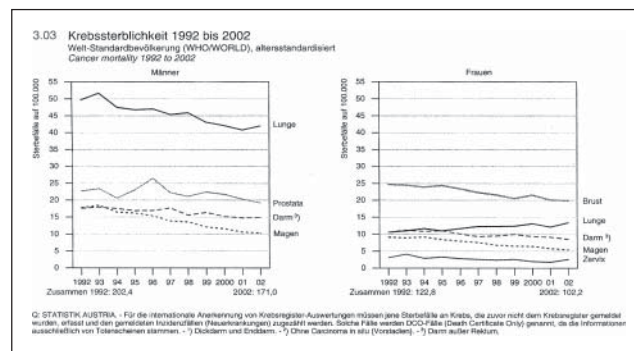


Abbildung 2: Altersstandardisierte Mortalitätsrate des kolorektalen Karzinoms in Österreich (Quelle: Statistik Austria; Statistisches Jahrbuch 2004)

in polypoiden Adenomen, vorhanden. Dementsprechend entstehen die meisten bösartigen Darmtumore im Laufe von 8–15 Jahren aus zunächst kleinen, gutartigen Schleimhautverdickungen (adenomatöse Polypen) (Abb. 3). Werden diese Polypen frühzeitig erkannt und entfernt, liegt die Heilungschance bei über 90 % [9]. Dementsprechend kommt der Erkennung und Entfernung derartiger Polypen entscheidende Bedeutung im Therapiekonzept des kolorektalen Karzinoms zu.

Nur etwa 1 % der kolorektalen Karzinome entstehen auf dem Boden einer Adenomatose oder einer entzündlichen Darmerkrankung wie z. B. der Colitis ulcerosa [2, 9, 15–17].

Präkanzerosen

Entsprechend den Empfehlungen der WHO 1972 wird zwischen präkanzerösen kolorektalen Läsionen und präkanzerösen kolorektalen Bedingungen unterschieden [9, 12, 15]. Während die sog. präkanzerösen kolorektalen Läsionen (lesions) histopathologisch definiert sind, beruhen die präkanzerösen kolorektalen Bedingungen (conditions) auf klinischen bzw. anamnestischen Kriterien [9, 15].

Ca. 90 % aller jährlich neu auftretenden kolorektalen Karzinome dürften sporadischer Natur sein, d. h. über die Entwicklung aus adenomatösen Polypen entstehen. Der Anteil am vererblichen Polyposesyndrom (FAP) ist mit etwa 1 % relativ klein. Den restlichen kolorektalen Karzinomen liegen sog. hereditäre Non-Polypose-Syndrome (HNPCC) zugrunde (je nach Literatur 5–10 %) [2, 6, 18].

1) Präkanzeröse kolorektale Läsionen

1) Adenome

Adenome stellen etwa 90 % der präkanzerösen kolorektalen Läsionen dar [2, 6, 9, 18]. Werden sie nicht rechtzeitig entfernt, können kolorektale Adenome direkt in kolorektale Karzinome übergehen („Adenom-Karzinom-Sequenz“) [10, 12–14]. Adenome können sowohl solitär als auch multipel vorkommen. Vom makroskopischen Erscheinungsbild her können sie als gestielte, taillierte oder sessile Formen auftreten. Mikroskopisch werden tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome unterschieden.

Das Entartungsrisiko kolorektaler Adenome steigt direkt mit der Adenomgröße und ist abhängig vom histologischen Typ (am niedrigsten beim tubulären, am höchsten beim villösen Adenom) sowie dem Schweregrad der Dys-

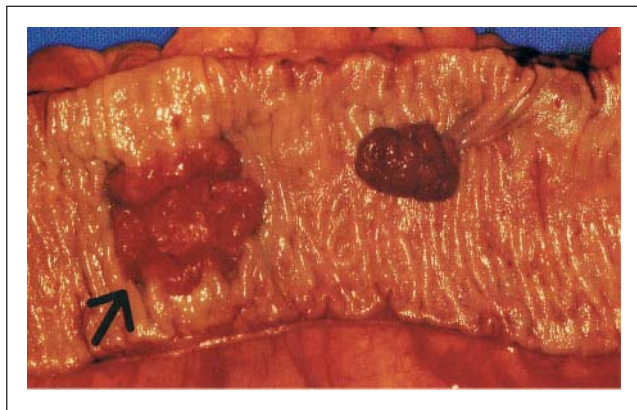


Abbildung 3: Operationspräparat Dickdarm: In einem Polypen entstandenes Karzinom (Pfeil), daneben histologisch noch gutartiger Polyp.

plasie. Tubuläre Adenome mit Durchmessern unter 1 cm weisen z. B. eine Karzinomhäufigkeit von unter 1 % auf. Gleich große villöse Adenome zeigen aber bereits eine Entartungsfrequenz von 10 %. Über 2 cm große tubuläre Adenome entarten in etwa 35 % der Fälle, villöse Adenome von gleicher Größe bereits in über 50 % [9] (Abb. 4, 5). Darum sollten alle polypoiden Adenome des Kolorektums entfernt werden, wobei die endoskopische Polypenabtragung die Methode der Wahl darstellt. Die komplette Entfernung in einem Stück sollte angestrebt werden (Vorteil für histologische Diagnostik). Polypen mit einem Durchmesser von über 2 cm lassen sich oft nur chirurgisch entfernen.

2) Adenomatose (familiäre adenomatöse Polypose, FAP)

Bei der Adenomatose liegt eine autosomal dominant vererbte Erkrankung vor, für deren Entstehung die Mutation eines Suppressorgens, des Adenomatous Polyposis coli-Gens (APC-Gens) verantwortlich ist [19]. Menschen mit einer Keimbahnmutation in einem der APC-Allele auf dem Chromosom 5q21 entwickeln multiple kolorektale Adenome [6, 19, 20]. Bei der FAP treten mehr als 100 Adenome im Bereich des Kolorektums auf. Weiters können bei dieser Erkrankung Adenome auch im Antrum ventriculi, Duodenum, periampullär und im Ileum auftreten [6, 9]. Auch Polypendichte und -verteilung dürften genetisch determiniert sein. Je höher die Polypendichte, umso früher manifestieren sich die Karzinome. Durchschnittlich treten Adenome im Rahmen der FAP meist nach der Pubertät, besonders um das dreißigste Lebensjahr, auf [6, 20]. Die Entwicklung zum Karzinom erfolgt meist um das vierzigste Lebensjahr [20]. Die klinischen Symptome finden sich oft erst einige Jahre später, so daß die Diagnose häufig erst im fortgeschrittenen Alter gestellt werden kann.

Neben den kolorektalen Veränderungen kann die FAP auch mit extrakolonischen Manifestationen kombiniert sein. Das zusätzliche Auftreten von multiplen Osteomen im Schädel- bzw. Mandibulabereich, das Auftreten multipler Epidermiszysten sowie von Hautlipomen und -fibromen wird als Gardner-Syndrom beschrieben. Das gleichzeitige Auftreten von Tumoren des Zentralnervensystems wird als Turcot-Syndrom bezeichnet. Patienten mit FAP

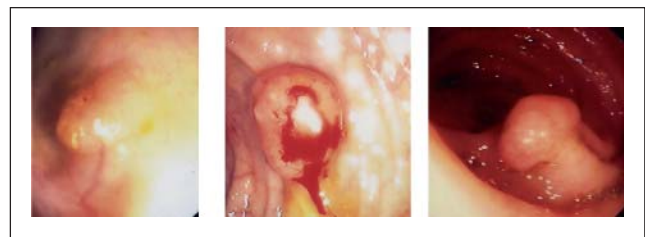


Abbildung 4a–c: Endoskopisches Bild verschiedener, im histologischen Befund gutartiger, polypöser Strukturen.

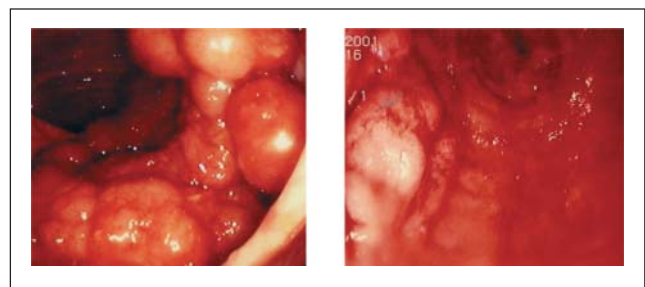


Abbildung 5a, b: Endoskopisches Bild polypöser Strukturen mit Karzinomanteilen in der histologischen Aufarbeitung.

weisen eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, auf [6, 9]. Dementsprechend ist ein radikales chirurgisches Vorgehen (prophylaktische totale Kolektomie mit Anlage eines ileoanalen Pouches) die Behandlung der Wahl [21, 22]. Trotzdem bleibt für Patienten mit einer APC-Mutation auch nach Kolektomie das Risiko einer Karzinomentwicklung im Duodenalbereich (insbesondere periampullär) sowie der Entwicklung von Desmoidtumoren bestehen [6].

Zwei Erkrankungen mit wesentlich geringerer Entartungsfrequenz sind von der FAP zu unterscheiden:

- a) Familiäre juvenile Polyposis, die durch die Ausbildung entzündlicher Polypen im Dick- und Dünndarm charakterisiert ist.
- b) Peutz-Jeghers-Syndrom, dem Mutationen am Chromosom 19p13.3 zugrunde liegen. Diese Erkrankung ist durch multiple polypoide Hämatome im gesamten Magen-Darm-Trakt charakterisiert sowie mit Flecken auf der Haut, Lippen und der Mundschleimhaut kombiniert. Polypen entwickeln sich dabei bevorzugt im Dünndarbereich, finden sich aber auch im Kolon.

3) Colitis ulcerosa

Ursache für die Karzinomentwicklung bei Patienten mit Colitis ulcerosa ist der mit dem chronisch rezidivierenden Verlauf verbundene ständige Wechsel zwischen Epithelschädigung, Untergang und Regeneration. Auf diesem Boden entwickelt sich nach entsprechender Zeit über den Weg der Dysplasie das Karzinom [9, 13]. Nach älteren Literaturangaben liegt die Karzinomhäufigkeit bei Colitis ulcerosa bei ca. 3 % [9, 23]. Heute wird das Entartungsrisiko unter Berücksichtigung von Ausdehnung und Dauer der Erkrankung, Manifestationsalter, sowie im Rahmen der endoskopischen Verlaufskontrolle verifizierter Dysplasie differenzierter beurteilt. Bei Befall des gesamten Kolorektems mit schwerer Colitis ulcerosa ist nach ca. 7 bis 10 Jahren mit einem ca. 15 % erhöhten Karzinomrisiko zu rechnen [9, 15]. Jährliche kolonoskopische Kontrollen mit multiplen Biopsien möglichst in der Remissionsphase sind durchzuführen, um adäquat vor der Entstehung eines Karzinoms reagieren zu können. Die Biopsien sollen dabei aus allen makroskopisch auffälligen Läsionen, wie z. B. Plaques, knotig verdickten oder zottigen Arealen, ungewöhnlichen Polypen und Stenosen, sowie auch aus flachen Schleimhautarealen in Form von Stufenbiopsien mit Abständen von jeweils ca. 10 cm entnommen werden. Die Indikation zu einer präventiven Kolektomie mit Proktomukosektomie ist bei Diagnose einer hochgradigen Dysplasie zu stellen. Dabei sollte vor der Durchführung der Präventivoperation die Diagnose durch einen Referenzpathologen bestätigt werden.

4) Morbus Crohn

Das Gesamtrisiko der malignen Entartung wird mit ca. 3 % angegeben [15].

5) Andere entzündliche kolorektale Erkrankungen

zeigen im allgemeinen eine sehr geringe Tendenz zur Ausbildung von Dysplasien und damit ein sehr geringes Entartungsrisiko.

II) Präkanzeröse kolorektale Bedingungen

Innerhalb der präkanzerösen kolorektalen Bedingungen lassen sich

- a) genetisch determinierte und
- b) erworbene präkanzeröse kolorektale Bedingungen unterscheiden.

IIa) genetisch determinierte präkanzeröse kolorektale Bedingungen

1) *Blutsverwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom* weisen ein ca. dreimal so hohes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wie die Normalbevölkerung auf [15, 24].

2) *„Hereditary non polyposis colorectal cancer“ (HNPCC)* Ca. 5–10% der kolorektalen Karzinome entfallen auf das sog. „hereditary non polyposis colorectal cancer“ [2, 6, 25]. Hierbei findet sich molekulargenetisch eine sog. Mikrosatelliteninstabilität, die zu Mutationen auf der DNA der „mismatch-repair- (MMR-) Gene“ führt, von denen bereits mehrere identifiziert worden sind (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6). Die durch Mutation inaktivierten MMR-Gene sind nicht mehr in der Lage, fehlerhaft replizierte DNA zu reparieren und bedingen die Akkumulation von Genmutationen, die die Zellproliferation direkt beeinflussen können [6, 25–28].

Beim HNPCC wird zwischen dem „hereditary site-specific nonpolyposis colorectal cancer“ (Lynch Syndrome I) und dem „cancer family syndrome“ (Lynch Syndrome II) unterschieden [29]. Das Lynch Syndrome I ist durch die autosomal dominant vererbte Möglichkeit der Ausbildung nicht polypöser kolorektaler Karzinome charakterisiert. Patienten dieser Gruppe weisen ein frühes Manifestationsalter, Bevorzugung des proximalen Dickdarmabschnittes und die Ausbildung multipler Dickdarmkarzinome auf. Beim Lynch Syndrome II treten zusätzlich extrakolonische Karzinome auf, wobei es sich häufig um Endometriumkarzinome handelt.

Die Diagnose des HNPCC erfolgt durch Familienanamnese sowie molekularpathologische Untersuchungen (Amsterdam-Kriterien, Bethesda-Kriterien) [25]. Therapeutisch sind bei HNPCC-Genträgern mit einem kolorektalen Karzinom die subtotale Kolektomie mit ileorektaler Anastomose sowie regelmäßigen kolonoskopischen Kontrollen des verbliebenen Rektums, aber auch regelmäßige Untersuchungen des Urogenitaltraktes indiziert [25, 26].

IIb) Erworbene präkanzeröse kolorektale Bedingungen

1) *Zustand nach Entfernung eines kolorektalen Adenoms* Nach Entfernung eines kolorektalen Adenoms besteht einerseits ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung eines erneuten kolorektalen Adenoms, aber auch zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms. Das Karzinomrisiko nach kolorektalem Adenom wird mit zwei- bis dreifach erhöht gegenüber der Normalbevölkerung angegeben [15, 23]. Die Entartungsfrequenz nimmt dabei vom solitären zum multiplen und vom tubulären zum villösen Adenom zu.

2) *Zustand nach kolorektalem Karzinom* Das Risiko, an einem zweiten (metachronen) primären kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt nach 10 Jahren bei ca. 2 %, nach 15 Jahren bei ca. 3,5 % und nach 25 Jahren bei ca. 5 % [10]. Finden sich während der Erstopoperation zusätzlich Adenome, dann ist das Risiko für das Auftreten eines Zweitkarzinoms ca. auf das Doppelte erhöht (d. h. ca. 10 % nach 25 Jahren [10]).

3) *Zustand nach Karzinom eines anderen Organs* Bei Zustand nach Endometrium- und Ovarialkarzinom sowie nach Mammakarzinom wird ein um den Faktor 1,5 erhöhtes Risiko zur Ausbildung eines kolorektalen Karzi-

noms angegeben [16]. Auch nach Harnblasenkarzinom besteht ein etwas erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms [15, 16].

4) Zustand nach Ureterosigmoideostomie

Bei St. P. Ureterosigmoideostomie wird nach entsprechender Dauer ein um den Faktor 2 erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms angegeben [16].

Primärprävention

In weltweit angelegten epidemiologischen Studien fiel die hohe Inzidenz kolorektaler Karzinome in den sog. Industriestaaten der westlichen Welt und die niedrige Frequenz in den sog. Entwicklungsländern auf [1, 4, 8]. Aufgrund dieser Beobachtungen wurden neben den endogenen Faktoren wie präkanzeröse Läsionen und genetische Defekte auch die exogenen Faktoren Umwelt und Ernährung in die Ätiologie des kolorektalen Karzinoms einbezogen. Die Bedeutung dieser Faktoren wurde bereits in den 60er und 70er Jahren durch Migrationsstudien an japanischen Auswanderern nach Hawaii und polnischen Emigranten nach Amerika und Australien bestätigt. So zeigten z. B. japanische Emigranten nach Hawaii bereits nach 2–3 Dekaden nahezu die gleiche kolorektale Karzinomfrequenz wie die Bevölkerung des Gastlandes. Parallel dazu konnte bei den Einwanderern die Übernahme der Ernährungsgewohnheiten des Gastlandes mit vermehrter Kalorien- und Gesamteiweißaufnahme sowie vermehrter Zufuhr von tierischem Protein, Fett und Cholesterin festgestellt werden. Umgekehrt war die Aufnahme pflanzlicher Eiweiße und Kohlenhydrate reduziert [30]. Auch zeigte eine multinationale Studie innerhalb von 20 Industriestaaten eine deutliche Korrelation von Cholesterinaufnahme und Mortalität des kolorektalen Karzinoms [8, 31]. Im Gegensatz dazu ergaben tierexperimentelle Untersuchungen zur kalorien- und cholesterinabhängigen Karzinomentwicklung teilweise widersprüchliche Ergebnisse [8].

Obwohl die einzelnen Faktoren noch nicht exakt definiert werden können, zeigen viele der vorliegenden Studien, daß die Mortalität des kolorektalen Karzinoms durch eine fettarme Ernährung, die reich an Ballaststoffen sowie Gemüse und Früchten ist, reduziert werden kann [8, 32].

Ballaststoffe

Die protektive Wirkung von Ballaststoffen soll auf mehreren Ebenen ansetzen. Einerseits wirken sie durch Vermehrung des Stuhlvolumens verdünnend auf kanzerogene Substanzen. Weiters bewirken sie durch Verkürzung der Kolontransitzeit eine Verminderung der Exposition. Zusätzlich sollen sie durch Reduktion der Gallensäureproduktion der kanzerogenen Wirkung von Fett entgegenwirken und über die bakterielle Darmflora die Synthese von Faecapentenen reduzieren. Einen weiteren protektiven Faktor dürfte die Produktion von Butyratsäuren darstellen [8].

Insgesamt spricht die Gesamtheit der derzeitigen Datenlage für einen positiven Effekt einer faserreichen Diät. Dennoch gibt es Studien, in denen die Wirksamkeit der faserreichen Ernährung in der Primärprävention des kolorektalen Karzinoms nicht eindeutig belegt werden konnte [2, 8, 33].

Die Empfehlung liegt in der Aufnahme von 30 bis 35 Gramm Fasern pro Tag (Zerealien, Gemüse, Früchte). Neben der Umstellung der Ernährungsgewohnheiten beinhalten

die Empfehlungen zur Primärprävention kolorektaler Karzinome auch die Empfehlung nach Ausübung ausreichender Bewegung und sportlicher Aktivitäten [2, 8, 34].

Mikronährstoffe

Die Bedeutung von Vitaminen und Spurenelementen wie Kalzium, Magnesium, Selen, Karotinoiden in Pathogenese und Prävention kolorektaler Karzinome wird nach wie vor kontroversiell diskutiert. Zwar gibt es Untersuchungen, die eine Schutzwirkung derartiger Substanzen gegen Krebsradikale auf zellulärer Ebene beschreiben, andererseits konnte in einer dreijährigen Beobachtungsperiode durch Zusatz von Betakarotin, Vitamin C und E, Selen und Kalzium kein Effekt auf das Wachstum von Adenomen und nur eine marginale, statistisch nicht signifikante Verminderung der Anzahl der Adenome nachgewiesen werden [2, 8]. Im Gegensatz dazu senkte die Einnahme von Multivitaminpräparaten und Folsäure das Auftreten von Kolonkarzinomen im Rahmen der Nurses' Health Study [2, 33].

Wesentlich dürfte sein, daß es, um eine antikanzerogene Wirkung zu erzielen, nicht reicht, einzelne Substanzen isoliert aufzunehmen. Es dürfte vielmehr von Bedeutung sein, die jeweiligen Inhaltsstoffe in Obst und Gemüse weitgehend in ihrer natürlichen Zusammensetzung zu verabreichen, da sie sich in dieser Applikationsform ergänzen und verstärken dürften [8].

Medikamente (Chemoprophylaxe)

Die durch Untersuchungen an Zellkulturen und in tierexperimentellen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse, daß nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) antiproliferative und antineoplastische Eigenschaften aufweisen und somit für die Primärprävention geeignet sind, konnten auch durch mehrere epidemiologische Untersuchungen bestätigt werden [2]. Dabei sind die molekularen Wirkungsabläufe sehr komplex und bisher noch nicht bis ins Detail geklärt. NSAR wirken u. a. wahrscheinlich über eine Hemmung der Cyclooxygenase (Cox), v. a. Cox-2, das bei Kolonkarzinomen deutlich, bei Adenomen weniger deutlich erhöht ist. Salizylate induzieren die Apoptose der Kolonzelle. Derselbe Mechanismus wird für Sulindac postuliert. Mögliche Nebenwirkungen einer Langzeitprophylaxe mit NSAR und Aspirin (Magenulzera, Thrombozytendysfunktion) müssen dabei immer gegen den eigentlichen Nutzen abgewogen werden. Zur Zeit gibt es noch keine allgemein gültigen Richtlinien für eine primäre Prävention unter Verwendung von NSAR und Aspirin [2].

Für die selektiven Cox-2-Inhibitoren wie Celecoxib und Rofecoxib wurde die präventive Wirksamkeit bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis nachgewiesen [2]. Dementsprechend können sie für diese Indikation eingesetzt werden. Für den Einsatz bei Patienten mit sporadischen Polypen gibt es zur Zeit noch keine Richtlinie, entsprechende Studien laufen [2].

Auch das NSAR Sulindac wird in einer Dosierung von 2 x 150 mg/Tag bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis eingesetzt und reduziert Zahl und Größe von Polypen in dieser Dosierung um bis zu 56 % [2].

Dementsprechend läßt sich feststellen, daß es im Gegensatz zur Präventionsempfehlung bei familiärer adenomatöser Polyposis aufgrund der ungesicherten Datenlage außerhalb von Studien derzeit noch keine eindeutigen Empfehlungen zur Einnahme von NSAR, Cox-1- und Cox-2-Inhibitoren sowie Acetylsalicylsäure zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms gibt [2].

Sekundärprävention

Die Mehrzahl der kolorektalen Karzinome entwickelt sich allmählich über Jahre aus normaler Schleimhaut über das Stadium des adenomatösen Polypen bis hin zum invasiven Karzinom. Im Gegensatz zu anderen bösartigen Tumoren besteht daher beim kolorektalen Karzinom eine relativ lange Zeitspanne, um

- 1) derartige Schleimhautveränderungen zu diagnostizieren,
- 2) zu entfernen, bevor es zur Karzinombildung gekommen ist und
- 3) bereits entstandene Karzinome zumindest in einem kurativ behandelbaren Anfangsstadium zu diagnostizieren.

Dementsprechend lassen sich durch entsprechende Screeningmaßnahmen sehr viele kolorektale Karzinome verhindern bzw. in einem potentiell kurablen Stadium diagnostizieren. Je mehr Patienten in derartige Screeningprogramme eingebunden sind, umso besser sind die Ergebnisse. Die Screeningempfehlungen variieren in Abhängigkeit von der jeweiligen Risikogruppe. Prinzipiell stehen für das Darmkrebs-Screening mit dem Hämoccult-Test, dem genetischen Screening im Stuhl, Kolonoskopie und virtueller Kolonoskopie (CT, MRI) mehrere Screeningmethoden zur Verfügung.

Fäkale okkulte Bluttestung (z.B. Hämoccult-Test)

Da ein Symptom des kolorektalen Karzinoms die Blutung ist, stellt der Hämoccult-Test ein effektives Mittel zur frühen Diagnose des kolorektalen Karzinoms dar. Trotz einer relativ geringen Sensitivität von 25–50% konnte gezeigt werden, daß sich durch regelmäßige Tests auf okkultes Blut im Stuhl die Mortalität des kolorektalen Karzinoms senken läßt [2, 35]. Dabei ist die jährliche der zweijährlichen Testung überlegen [2]. Ein derartiger Okkulttest sollte 1 x jährlich ab dem 40. Lebensjahr durchgeführt werden [36].

Die Sensitivität der fäkalen Bluttestung läßt sich durch Rehydrierung – allerdings auf Kosten der Spezifität – steigern. Die Spezifität ist aber der entscheidende Parameter für die Brauchbarkeit derartiger Screeningtests. Denn bereits eine gering erhöhte Rate an falsch positiven Ergebnissen würde eine deutliche Zunahme der benötigten Koloskopien verursachen. Um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden, sollten die Patienten 3–5 Tage vor Durchführung des Tests auf die Ernährung mit „rotem Fleisch“, Blutwurst, rohem Gemüse und Obst verzichten. Auch die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika sollte vermieden werden. Aufgrund des intermittierenden Blutungscharakters von Tumoren wird empfohlen, nicht eine, sondern mehrere Stuhlproben zu untersuchen. Ist die fäkale okkulte Bluttestung positiv, sollte unbedingt eine sofortige endo-

Tabelle 1: Empfehlung für kolonoskopische Kontrollen bei erblichen Syndromen

Syndrom	Risiko	Empfehlung
FAP	ca. 100 %	jährliche Kolonoskopie ab 10. Lebensjahr, Kolektomie um das 25. Lebensjahr
HNPCC	70–80 %	jährliche Kolonoskopie ab dem 20.–25. Lebensjahr
Peutz-Jeghers-Syndrom	2–13 %	nach Symptombeginn Kolonoskopie alle 3 Jahre, ansonsten ab Adoleszenz
Juvenile Polyposis coli	bis zu 50 %	nach Symptombeginn Kolonoskopie alle 3 Jahre, ansonsten ab Adoleszenz

skopische Abklärung durchgeführt werden. Wiederholungen des Tests bei positiven Befunden führen nur zu unnötigen Diagnoseverzögerungen.

Allerdings ist immer zu bedenken, daß nicht alle Tumore zu einer Blutung führen und daher auch durch den sensitivsten Marker nicht entdeckt werden können.

Kolonoskopie

Bei asymptomatischen Menschen mit einem durchschnittlichen Krebsrisiko ist ab dem 50. Lebensjahr eine Kolonoskopie empfehlenswert. Bei negativer Kolonoskopie ist diese nach 5 Jahren zu wiederholen [36].

Bei kompletter Entfernung von Adenomen sollte eine erneute Kolonoskopie nach 2 Jahren durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Adenome nicht im Gesunden entfernt bzw. multiple Adenome nur inkomplett abgetragen wurden, muß die Wiederholung der Kolonoskopie spätestens nach 3 Monaten mit Entfernung der restlichen Adenome durchgeführt werden [4].

Bei Patienten mit erhöhtem Karzinomrisiko (Vorliegen präkanzeröser Bedingungen) muß die Durchführung der Kolonoskopie, verbunden mit Okkultbluttest, entsprechend dem Entartungsrisiko möglichst frühzeitig durchgeführt werden. So sollten Patienten mit positiver Familienanamnese ab dem 30. Lebensjahr, Angehörige von Krebsfamilien ab dem 20. Lebensjahr in ein diesbezügliches Vorsorgeprogramm aufgenommen werden [2, 4, 37, 38] (Tab. 1).

Danksagung

Für die freundliche Überlassung statistischer Daten und die Zurverfügungstellung der Abbildungen 1 und 2 gilt der Dank dem Österreichischen Statistischen Zentralamt (Statistik Austria).

Für die Zurverfügungstellung der Abbildung 3 gilt der Dank Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Klimpfner (Pathologisches Institut, Kaiser-Franz-Josef Spital der Stadt Wien).

Literatur:

1. Cohen A, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the colon. In: deVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer, principles and practice of oncology, 5th edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 1144–97.
2. Gastro Trainer. Kolonkarzinom. Medical Tribune Schweiz, Basel 2002. www.medical-tribune.gastrotrainer.
3. Hauser H, Klimpfner M. Früherkennung kolorektaler präkanzeröser Läsionen und Karzinome. Ärzteswoche 1991; 4: 11.
4. Jatzko G, Herbst F, Hauser H, Klimpfner M, Lechner P, Pfeifer J, Zalaudek G, Karner-Hanusch J, Berger A, Stanek Ch, Tuchmann A. Kolorektales Karzinom. In: Smola MG (Hrsg). ACO-Manual der chirurgischen Krebstherapie 1999; 52–66.
5. Klimpfner M, Hauser H, Beham A, Denk H. Klassifikation kolorektaler Karzinome: aktuelle Ergebnisse aus dem Einzugsbereich des Grazer Instituts für Pathologie. Wiener Med Wochenschrift 1988; 138: 267–70.
6. Oertli D, Harder F. Kolonkarzinom. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg). Praxis der Viszeralchirurgie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 2001; 629–58.
7. Statistik Austria. Statistisches Jahrbuch 2004.
8. Hauser H, Mischinger HJ. Gastrointestinale Karzinome – epidemiologische und ernährungsspezifische Aspekte. Arzt und Praxis 1998; 52: 576–9.
9. Klimpfner M, Hauser H, Hermanek P. Pathologie kolorektaler Präkanzerosen. Chirurgische Gastroenterologie 1992; 8: 16–9.
10. Morson BC. The polyp – cancer sequence in the large bowel. Proc Roy Soc Med 1974; 67: 451–7.

11. Morson BC, Jass JR, Sobin LH. Praecancerous lesions of the gastrointestinal tract. Bailliere Tindall, London, 1985.
12. Hermanek P. Kolorektales Karzinom. Gibt es gesicherte Präkanzerosen? *Erg Gastroenterol Verh* 1987; 23: 42–4.
13. Hermanek P. Dysplasie in the gastrointestinal tract: Definition and significance. *Surg Endosc* 1987; 1: 5–10.
14. Jass JR. Do all colorectal carcinomas arise in preexisting adenomas. *World J Surg* 1989; 13: 45–51.
15. Hauser H, Klimpfänger M, Steindorfer P. Kolorektale Präkanzerosen. Epidemiologische Aspekte. *Chirurgische Gastroenterologie* 1992; 8: 10–4.
16. Rösch W. Risikoerkrankungen des kolorektalen Karzinoms. *Wiener Med Wochenschrift* 1988; 138: 278–81.
17. Rösch W. Präkanzerosen und Frühkarzinome des Gastrointestinaltrakts, Diagnose und Therapie. *Endo Praxis* 1991; 2: 7–12.
18. Offit K. Genetic prognostic markers for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 124–5.
19. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Peitzak E, Sandberg A. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5 q. *Am J Med Genet* 1986; 25: 473–6.
20. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759–67.
21. Gall FP, Hermanek P. Präventive Operationsindikationen bei Präkanzerosen im Gastrointestinaltrakt. *Chirurg* 1987; 58: 228–33.
22. Mischinger HJ, Berger A, Klimpfänger M, Steindorfer P. Der Stellenwert der Chirurgie bei Dickdarmpolypen und Polyposis-Syndromen. *Chirurgische Gastroenterologie* 1992; 8: 35–40.
23. Hermanek P, Gall FB. Präkanzerosen des Verdauungstraktes. In: Demling L, Domschke S (Hrsg). *Klinische Gastroenterologie*. Thieme, Stuttgart 1984; 555–74.
24. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 916–32.
25. Oberhuber G, Rüschoff J. Diagnostische Kriterien des hereditären, nicht Polyposis-assoziierten kolorektalen Karzinoms. *J Gastroenterol Hepatol Erkrankungen* 2004; 1(2): 6–10.
26. Cruz-Correa M, Giradiello FM. Diagnosis and management of hereditary colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 537–49.
27. Haber DA, Fearon ER. The promise of cancer genetics. *Lancet* 1998; 351 (Suppl 2): 1–8.
28. Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1293–406.
29. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Molecular genetics and clinical-pathology features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome): Historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation. *Oncology* 1998; 55: 103–8.
30. Thomas DB, Karagas MR. Cancer in first and second generations Americans. *Cancer Res* 1987; 47: 5771–6.
31. Liu K, Stamler J. Dietary, cholesterol, fat and fiber and colon cancer mortality: an analysis of international data. *Lancet* 1979; 2: 782–95.
32. Ingles S, Bird C, Shinkany J. Plasmalogopherol and prevalence of colorectal adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 15: 661–6.
33. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340: 169–76.
34. American Cancer Society, Advisory Committee on Diet, Nutrition and Cancer prevention (1996). Guidelines on Diet, Nutrition and Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with healthy food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 325–41.
35. Burchert A, Schmassmann A. Evaluation der verschiedenen Screening- und Surveillance-Strategien beim kolorektalen Karzinom. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 12: 999–1011.
36. Weiss W. Darmkrebsvorsorge. In: Österreichische Krebshilfe (Hrsg). *Männer und Krebs*. Österreichische Krebshilfe, Wien, 2004; 26–9.
37. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): 21–7.
38. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferruci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544–60.

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser

Geboren 1959 in Bruck an der Mur. Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz. 1986 Promotion. 1986, 1987, 1988 Gast- und Assistenzarzt am Institut für Pathologische Anatomie der Universität Graz und internistisches Gegenfach an der Medizinischen Universitätsklinik Graz. 1988 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Chirurgie Graz. 1993 Facharzt für Chirurgie. Oberarzt 1993. Univ.-Dozent für Chirurgie 1996. Zusatzfacharztberechtigung für das Fach Gefäßchirurgie 1997. Ao. Universitätsprofessor 1997.

Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie (ACO), Leiter der Arbeitsgruppe Kolorektales Karzinom der ACO/ASSO, Section Editor *European Surgery*, Reviewer verschiedener wissenschaftlicher Zeitschriften (u. a. *The Lancet*, *European Surgery*), Fachgutachter der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz.

Ca. 40 Originalarbeiten und mehr als 200 Übersichtsartikel, Buchbeiträge, Proceedings, Abstracts und Vorträge bei nationalen und internationalen Kongressen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)