



Kolonkarzinom

Wie können wir die Prävention verbessern?

Martin Wilhelmi¹, Andreas Burkhart² und Peter Netzer³

¹Praxis für Gastroenterologie, Zürich

²Medix-Praxis Altstetten, Zürich

³GastroZentrum Netzer AG, Lindenhofspital, Bern

Zusammenfassung: Das kolorektale Karzinom (KRK) ist die zweithäufigste Ursache für krebsassoziierte Todesfälle in Europa. Es konnte gezeigt werden, dass ein flächendeckendes Screening sinnvoll und kosteneffektiv ist. Die Beteiligung an Screening-Programmen in der Schweiz ist jedoch mit < 20 % gering. Es gibt verschiedene Screening-Tools. Neben der Koloskopie werden vor allem auch Stuhltests eingesetzt. Immunologische Stuhltests (FIT-Tests) können – alle zwei Jahre durchgeführt – Tumore und fortgeschrittene Adenome detektieren und senken so die Mortalität. Diese Tests haben ältere Stuhltests (z.B. Hämo-cult®) welche auf Basis von Guajakharz funktionieren abgelöst. Die Detektion und Entfernung kleiner Colonpolypen, die als Krebsvorstufen gelten, ist weiterhin einzig durch die Koloskopie möglich, welche gleichzeitig diagnostisch und therapeutisch eingesetzt wird und weiterhin den Goldstandard zum KRK-Screening darstellt. Die risikoadaptierte Prävention mit Stratifizierung der Patienten nach Risikogruppen sowie eine generelle Optimierung der Risikofaktoren sind wichtige Faktoren. Generell wird jedoch auch ohne Risikofaktoren ein Beginn des Screenings ab 50 Jahren empfohlen. Die Aufklärung des Patienten über Vor- und Nachteile der verschiedenen Screeningverfahren und eine gemeinsame Entscheidungsfindung sind eine notwendige Voraussetzung für eine höhere Beteiligung an Screening-Programmen. Eine Franchisebefreiung für die Screening-Koloskopie wäre hierbei wünschenswert. Pilotprojekte zur Evaluation eines systematischen KRK-Screenings wurden begonnen.

Colorectal carcinoma – How can we improve prevention?

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer-related death in Europe. Comprehensive screening is useful and cost-effective. However, participation in screening programs in Switzerland is low and falls below 20%. Immunological stool tests (FIT tests) can – when carried out every two years – detect tumours and advanced adenomas, and thus reduce mortality. These tests have replaced older guaiac faecal tests (e.g. Hämo-cult®). The detection and removal of small colon polyps is still only possible through colonoscopy, which is applied for diagnostic and therapeutic purposes and continues to be the gold standard for CRC screening. The decisive factors for screening are risk-adapted prevention with stratification of patients according to risk groups and the general optimization of risk factors. Educating the patient about the advantages and disadvantages of the various screening procedures and making a shared decision are necessary prerequisites for greater participation in screening programs.

Einleitung

Kolorektale Karzinome (KRK) sind die vierthäufigste Krebsart und die zweithäufigste Ursache für krebsassoziierte Todesfälle in Europa [1]. In der Schweiz handelt es sich um die zweithäufigste maligne Neoplasie bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Jedes Jahr entwickeln über 4000 Personen ein KRK (Inzidenz); es versterben daran über 1600 Patienten/Jahr (Mortalität 40%) [2]. Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines KRK beträgt 6% für Männer und 5% für Frauen. Die KRK-Inzidenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an [3]. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt in den Industrieländern bei 70 Jahren [4]. Zu vermerken ist jedoch derzeit ein Anstieg der Inzidenz des KRK auch bei

unter 50-jährigen Patienten [5]. Die Gründe hierfür sind unklar, könnten jedoch durch die Faktoren Ernährung und Lebensstil bedingt sein.

Für ein flächendeckendes Screening des KRK sprechen folgende Punkte: Die Krebsart kommt in der Bevölkerung relativ häufig vor und es existieren Krebsvorstufen (Polypen), die man frühzeitig erkennen und entfernen kann bei langer diagnostischer Vorlaufzeit (Entwicklung der Polypen über mehrere Jahre). Es bestehen zuverlässige Untersuchungsmethoden und gute Therapiemöglichkeiten. Eine frühe Diagnostik und Therapie erhöht die Heilungschancen. Notwendig für ein solches Screening ist die Voraussetzung, dass die Untersuchung die teilnehmenden Personen nicht unnötig belasten darf und mit möglichst wenig Aufwand und Kosten verbunden sein muss. Diese

Arbeit soll einen Überblick über die derzeit möglichen Verfahren zum KRK-Screening und den Möglichkeiten der Prävention des KRK geben.

Pathophysiologie des KRK

Die Erkenntnis, dass eine grosse Zahl der Patienten mit kolorektalen Polypen – unbehandelt – im Laufe mehrerer

Tabelle 1. Familiäres Risiko für KRK (adaptiert nach [10])

Familiäre Belastung	Risiko Männer	Risiko Frauen
Ohne	6%	3.7%
ein erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder) mit KRK	12%	7.5%
ein erstgradig Verwandter mit Darmkrebs vor 50 Jahren – Zwei erstgradige Verwandte mit KRK – Kind mit KRK	ca 20%	über 10% verdreifacht
Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Geschwister der Eltern, Enkel) von Patienten mit KRK	Leicht erhöht (RR 1,5), unklar	Leicht erhöht (RR 1,5), unklar

Tabelle 2. Screening-Empfehlungen für KRK bei moderatem und erhöhtem Risiko

Modernes Risiko	Vorsorge bei asymptomatischer Bevölkerung ab Alter von 50 Jahren (= 75% der Bevölkerung / moderates Risiko)	Alle 2 Jahre FIT-Test Stuhl (z. B. OC-Sensor oder alle 10 Jahre vollständige Koloskopie)
	Karzinom / Adenom bei mind. 1 direkten Verwandten vor dem 60 J.	Koloskopie Ab 40 J. oder 10 J. vor Erkrankungsalter des Verwandten – alle 5 Jahre
	Hereditäre Kalorektalkarzinome in der Familie (FAP, HNPCC)	Koloskopie Ab 18 – 25 J. – alle 2 Jahre
	Seit 8 – 10 Jahren bestehende Colitis ulcerosa / M. Crohn	Koloskopie 1× jährlich
	Anamnestisch in der persönlichen Geschichte Kolorektalkarzinom oder Adenome	Koloskopie alle 5 Jahre
Erhöhtes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Adipositas permagna • Regelmässigen Alkoholkonsum • Regemässiger Nikotinkonsum • Insulinpflichtigem Diabetes mellitus • Endometrium-Karzinom in jungen Jahren • Bestrahlung nach Prostata-Karzinom • Akromegalie • Cystische Fibrose • St. n. abdomineller Radiatio • St. n. Nierentransplantation 	Eventuell früherer Screeningbeginn (ab 40 J.)
	Nachsorge von Patienten mit Nachweis von Polypen (= 10 – 30%)	Siehe SGG Guidelines (https://sggssg.ch/empfehlungen)
	Nachsorge von Patienten mit operiertem kolorektalem Karzinom (lebenslang)	Siehe SGG Guidelines (https://sggssg.ch/empfehlungen)
	Nachsorge von Patienten mit Polyposis-Syndromen	Individuell, bei SPS lebenslange Nachsorge erwägen

Jahre aus diesen präkanzerösen Läsionen ein kolorektales Karzinom entwickelt, beruht auf älteren epidemiologischen und klinisch-pathologischen Befunden [6]. Diese Erkenntnis wurde um das etablierte Modell der «Adenom-Karzinom-Sequenz» (Abb. 1) erweitert [7]. Dieses beschreibt die auf dem Weg zum KRK sequenziell ablaufenden genetischen wie histologischen Veränderungen in der Darmmukosa und gilt als «traditional pathway». Dieser «pathway» einer kompletten Adenom-Karzinom-Sequenz (AKS) umfasst eine Zeitspanne von circa 10 Jahren und bezieht sich nach heutigem Kenntnisstand auf tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome. Für die Entität der sessil serratierten Läsionen wird ein alternativer, vermutlich schneller ablaufender pathway (= serratierter Karzinogeneseweg) zum KRK beschrieben (Abb. 1). Als Subgruppe der serratierten Läsionen treten diese vor allem im rechtsseitigen Kolon auf. Die serratierten Läsionen werden gemäss WHO unterteilt in folgende Entitäten: Hyperplastischer Polyp (HP) (Becherzell-Typ oder mikrovesikulärer Typ), Sessil serratierte Läsion (SSL) ohne/mit Dysplasie, traditionell serratiertes Adenom (TSA) und das unklassifizierte serratierte Adenom. Die Begriffe «sessiles serratiertes Adenom» (SSA) und «sessiler serratierter Polyp» (SSP) werden neu als «sessile serratierte Läsionen» (SSL) zusammengefasst. TSA treten eher im linksseitigen Kolon auf und haben vermutlich eine den tubulären Adenomen ähnliche Prognose [8]. Aufgrund

fehlender longitudinaler, prospektiver Studien kann nur eine indirekte Schätzung des Entartungsrisikos von Adenomen erfolgen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine in-ert der vorangegangenen 10 Jahre durchgeführte Koloskopie mit Polypektomie das KRK-Risiko um 77% senkte; neben einer starken KRK-Risikoreduktion für das linksseitige Kolon (linke Flexur, Colon descendens, Sigma und Rektum) war eine KRK-Risikoreduktion über 50% für das rechtsseitige Kolon (Zökum, Colon ascendens und rechte Flexur) zu verzeichnen [9]. Als Faustregel gilt für Polypen > 1 cm Durchmesser: je grösser und villöser eine Läsion, desto grösser ist das Risiko für eine (bereits erfolgte) maligne neoplastische Transformation.

Risikofaktoren für KRK

Die Mehrzahl der Fälle (75%) von KRK treten «sporadisch» auf, d.h. ohne bekannte genetische Vorbelastung. Bei 20% der Patienten ist eine familiäre Belastung bekannt, nur

5% haben eine nachweisbare genetische Mutation wie Hereditäres Non-Polyposis Syndrom (HNPCC/Lynch-Syndrom), Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) oder Peutz-Jeghers-Syndrom. Von grösster Bedeutung ist daher die Identifikation von Personen mit erhöhtem KRK-Risiko. Patienten mit erstgradigen Verwandten (Eltern, Geschwistern, Kindern) mit KRK haben ein verdoppeltes Risiko, finden sich zwei erstgradige Verwandte oder war ein KRK-Fall vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten, verdreifacht sich das Risiko (Tab. 1) [10]. Verwandte zweiten Grades (Grosseltern, Geschwister der Eltern, Enkel) von Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben ein leicht erhöhtes Karzinomrisiko (RR 1,5); dies ist aber derzeit nur unzureichend untersucht und bisher nicht in der Praxis verifiziert [11]. Auch eine persönliche Vorgeschichte von KRK oder grösseren adenomatösen Polypen (> 1 cm) oder Polypen mit villöser oder tubulovillöser Histologie und/oder high-grade Dysplasie erhöhen das Risiko für KRK ebenfalls (Erhöhung des relativen Risiko um 3,5 bis 6,5) [12]. Es wird angenommen, dass auch Patienten, bei welchen bei Familienangehörigen Kolonadenome entfernt wurden, ein erhöhtes Risiko für Adenome und KRK aufweisen [13]. Trotzdem besteht hier derzeit noch keine gesonderte Screening-Empfehlung, d.h. es gilt die Empfehlung für Patienten ohne erhöhtes Risiko. Sollten bei Angehörigen fortgeschrittenen Adenome (> 1 cm Grösse, villöse oder tubulovillöse Histologien oder high-grade Dysplasien dokumentiert sein, empfehlen amerikanische Guidelines einen früheren Screening-Beginn (40-jährig). Als allgemeine Adenom- und KRK-Risikofaktoren – postuliert beschleunigte AKS – gelten neben der positiven Familienanamnese Rauchen, massives Übergewicht bzw. das Vorliegen eines metabolischen Syndroms [14], auch Erkrankungen wie Hämochromatose und chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa u.a. Hieraus ergeben sich risikostratifizierte Screening-Empfehlungen (Tab. 2).

Diagnose / Klinik des KRK

Kolonpolypen sind in der Regel klinisch unauffällig. Nur sehr selten können grössere Polypen mit perianalem Blutabgang und im Einzelfall auch mit einer Obstruktions-Symptomatik – Obstipation oder Subileus – einhergehen. Auch das KRK kann sehr lange klinisch unauffällig bleiben. Blutungen, Obstruktions-Symptomatik oder eine B-Symptomatik wie Gewichtsverlust oder Nachtschweiss sind in der Regel mit schon fortgeschrittenen Stadien des KRK assoziiert. Liegen diese Alarmsymptome vor, sollte immer endoskopisch abgeklärt werden. Nur die aktive Suche nach Polypen beim asymptomatischen Patienten erlaubt die Detektion von Polypen bzw. des KRK im Frühstadium («Screening»). In der körperlichen Untersuchung des Abdomens finden sich selten wegweisende Befunde, eine regelmässige digitale rektale Untersuchung kann tief-sitzende Karzinome oder Polypen detektieren. Die Palpa-

Tabelle 3. Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms nach UICC («Union for International Cancer Control»)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten (LK-)status	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 – 2	N1 (1 – 3 betroffene LK)	M0
	T1	N2a (4 – 6 betroffene LK)	M0
IIIB	T3 – 4	N1 (1 – 3 betroffene LK)	M0
	T2 – 3	N2a (4 – 6 betroffene LK)	M0
IIIC	T1 – 2	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
	T4a	N2a (4 – 6 betroffene LK)	M0
	T3 – T4a	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
	T4b	N1 – 2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a (in einem Organ)
IVB	jedes T	jedes N	M1b (in mehr als einem Organ oder im Peritoneum)

tion allein entdeckt jedoch nur einen geringen Prozentsatz der Karzinome, die dann meist in einem fortgeschrittenen Stadium vorliegen [15].

Therapie des KRK

Nach in der Regel koloskopisch und bioptisch gestellter Diagnose eines KRK werden Staging-Verfahren wie CT, MRI, Endosonographie oder PET-Untersuchungen abgeschlossen. Eine Vorstellung in einem Tumorboard ist obligatorisch. Je nach Tumorgrösse, Lymphknotenbefall und möglichen Fernmetastasen ergeben sich die UICC-Stadien von 0 bis IV, welche die Grundlage für Prognose- und Therapieplanerstellung sind (Tab. 3). T1-Karzinome können unter bestimmten histologischen Voraussetzungen (Submukosainfiltration < 1000 µm, L0, V0, G1/G2, Tumorbudding Grad 0–1, R0) bei niedrigem Risiko für eine Lymphknoteninfiltration rein endoskopisch mittels

endoskopischer mucosa resection (EMR) oder endoskopische Submucosa Dissektion (ESD) entfernt werden [16]. Höhere Stadien müssen einer onkologischen Behandlung mit multiplen Modalitätsoptionen zugeführt werden [17].

Primär-Prävention des KRK

Die Änderung der Lebensgewohnheiten ist die wirksamste Primärprävention. Eine dänische Langzeitstudie zeigt, dass etwa 25 % der KRK verhütbar wären, wenn Übergewicht und Nikotinkonsum gemieden würden, nur wenig Alkohol konsumiert würde, täglich Bewegung stattfände und zudem viel Früchte und Gemüse konsumiert würden [18].

Abschätzung des familiären Risikos

Eine genaue Familienanamnese zur Identifikation von Risikogruppen ist unerlässlich (siehe Risikofaktoren). Zur Identifikation von familiären Polyposis-Syndromen können die Amsterdam-Kriterien oder revidierten Bethesda-Kriterien in der Anamnese herangezogen werden (Tab. 4). Die Risikofeststellung erfolgt in der Regel über das ärztliche Anamnesegespräch. Eine Möglichkeit zur Integration der Risikofeststellung in die medizinische Betreuung bestünde in der Verwendung eines standardisierten Fragebogens in der hausärztlichen, gynäkologischen oder gastroenterologischen Praxis. Im Internet sind entsprechende Fragebögen frei erhältlich. Auch Apps zur Risikoeinschätzung existieren [19, 20].

Körperliche Aktivität

Personen mit höherem körperlichen Aktivitätsgrad haben weniger Kolonpolypen (Adenome) und ein bis zu 30 % geringeres Karzinomrisiko. 30 bis 60 Minuten tägliche moderate körperliche Aktivität gehen mit einem verringerten Karzinomrisiko einher [21].

Übergewicht

Das Risiko für KRK ist bei Adipositas (BMI > 30) bis zu zweifach erhöht [22]. Es findet sich eine positive Assoziation zwischen dem Auftreten von Kolonpolypen (Adenomen) und kolorektalen Karzinomen und einem höheren BMI, als auch einer Zunahme des Bauchumfangs. Dieser Effekt ist ab einem BMI von > 25 kg/m² nachweisbar, nimmt linear mit dem BMI zu und ist stärker bei Männern. Die Ursache hierfür ist unklar.

Tabakrauchen

Tabakrauchen erzeugt ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko für Kolonadenome und KRK [23]. Auch E-Zigaretten erhöhen das Risiko. Tendenziell ist kurzer intensiver Tabakkonsum weniger gefährlich als langfristiger moderater Konsum.

Alkoholkonsum

Alkoholkonsum bereits ab 100 g/Woche (z. B. ca. 8 Gläser Bier à 0,3 l) zeigt eine Erhöhung des KRK-Risikos von 15 % [24]. Alkoholabstinenz reduziert das Risiko. Das Risiko steigt bei Frauen ab > 20 g/Tag und Männern > 30 g/Tag.

Ernährung

Obleich keine spezifische Diät Empfehlung besteht, ist eine ausgewogene Ernährung mit hohem Obst- und Gemüseanteil protektiv. Die regelmäßige Aufnahme von rotem Fleisch wie Rind, Schwein, Kalb oder Lamm insbesondere durchgegart (Speck und Würstchen) korrelierte mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos zur Ausbildung eines KRK [25]. Diese Produkte sollten daher auf maximal 1–2 mal/Woche reduziert werden bzw. 100 g/Tag. Eine ballaststoffreiche Ernährung mit 30 g/Tag ist protektiv [26]. Unklar ist die Datenlage zum Fischkonsum (evtl. protektiv), Knoblauchkonsum (evtl. protektiv) und Milchkonsum (evtl. protektiv).

Mikronährstoffe/Supplemente

Es besteht derzeit keine sichere Evidenz für eine Prävention des KRK durch Mikronährstoffe wie Vitamin A, C, D, E, Beta-Carotin und Folsäure als auch Magnesium, Selen oder Kalzium. Die mögliche moderate Protektion durch Kalziumaufnahme kann derzeit nicht bestätigt werden.

«Chemoprävention»-Medikamente

Weder Statine [27] noch COX-2-Hemmer [28] oder Hormontherapien bei Frauen [29] werden derzeit zur Chemoprävention empfohlen, obwohl in einigen Studien moderate Reduktionen des Risikos für das Auftreten von KRK nachgewiesen wurden. Acetylsalicylsäure (Aspirin) und andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) zeigen in mehreren Studien einen Schutz gegen das Auftreten von Kolonadenomen und KRK mit bis zu 20–40 % Risikoreduktion [30]. Diese Effekte waren ausgeprägter bei längerer Einnahme und gegen KRK im rechten Hemikolon.

Tabelle 4. Amsterdam und revidierte Bethesda Kriterien

Amsterdam II-Kriterien	Revidierte Bethesda-Kriterien (Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein) Tumoren von Patienten sollten auf das Vorliegen einer Mikrosatelliten-Instabilität in folgenden Fällen untersucht werden:
1. Mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/ Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/ Ureter	1. Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr.
2. Einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen	2. Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (*), unabhängig vom Alter
3. Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen	3. Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie (**) vor dem 60. Lebensjahr.
4. Mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr	4. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.
5. Ausschluss einer FAP	5. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNOCC assoziierter Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde
Alle Kriterien müssen erfüllt sein	(*) zu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören Tumoren in: Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Ureter oder Nierenbecken, Gallengang, Dünndarm und Gehirn (**) Vorliegen von Tumoren-infiltrierenden Lymphozyten, Grohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/ Siegelring-Differenzierung, oder medullärem Wachstumsmuster

Tabelle 5. Massnahmen zur Primärprävention des KRK

Protektive Faktoren für KRK	Empfehlungen	Risikoreduktion
Bewegung	Min. 5 × 30 min /Woche moderate Bewe- gung	++
Ballaststoffzufuhr	> 25 g /d	++
Obst/ Gemüsekonsum	> 200 g /d	+
Aspirin/ NSAID	100 mg /d	+ (derzeit nicht zur Primärprevention empfohlen)
Fischkonsum	?	Evtl. +
Milchkonsum	?	Evtl. +
Nahrungsergänzung wie Calcium, Vitamine A, B, C, D, Folsäure, Magnesium, Selen	?	?
Cox-2-Hemmer, Statine, Hormone	?	?
Knoblauch, Kurkume	?	Evtl. +
Nüsse und Bohnen (Phytate)	?	?
Beeren (Himbeeres, Blaubeere, Erdbeere)	?	Evtl. +
Risikofaktor	Cut-off	Risikoerhöhung
Nikotin	> 20 py	++
Alkohol	Frauen > 20 g /d /Tag Männern > 30 g /Tag	++
Adipositas	BMI > 25 kg /m ²	++
Rotes Fleisch	> 100 g /d > 50 g /d prozessiert	+

Trotzdem wird aufgrund der gehäuften Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen unter ASS und der fehlenden Bewertung der Nutzen-/Risikorelation derzeit ASS oder NSAID in der Primärprophylaxe des KRK nicht empfoh-

len. Für Risikogruppen insbesondere bei Polyposis-Syndromen kann jedoch im Einzelfall der Einsatz von ASS erwogen werden. Die Massnahmen zur Primärprävention sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

KRK-Screening der asymptomatischen Bevölkerung (Vorsorge)

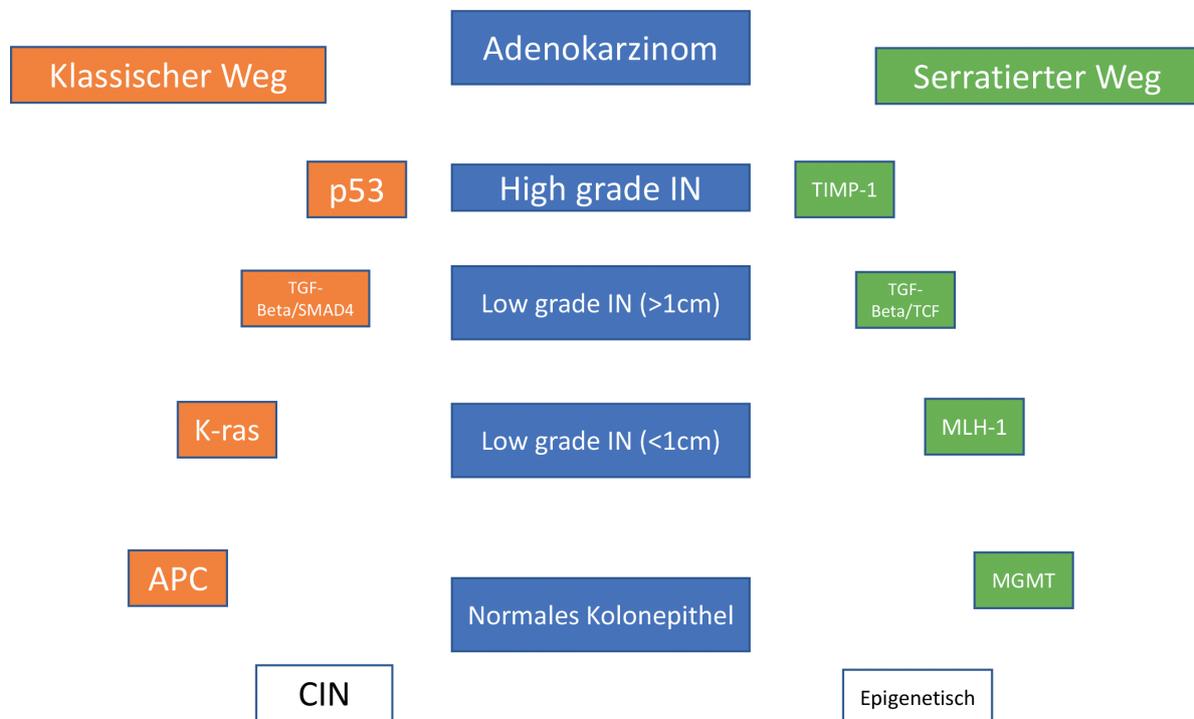
Es gibt verschiedene Tools, zum einen die nicht-invasiven Tests mit Stuhluntersuchung, Blutanalysen oder radiologischen Verfahren (CT, MRI) und zum anderen die invasiven Methoden mit der Koloskopie als Goldstandard.

Nicht-invasive Tests

Stuhltests

Patienten mit niedrigem KRK-Risiko, die keine koloskopische Abklärung möchten, prinzipiell jedoch bereit sind im Falle eines positiven Stuhltests diese Untersuchung durchzuführen, können mittels Stuhltests gescreent werden. Stuhltestungen auf okkultes Blut basieren auf der Tatsache, dass KRK häufiger bluten als die gesunde Darmschleimhaut. Der günstigste und älteste KRK-Screeningtest (Hämoccult®, HemoCare® und HemoFEC®, FOBT) beruht auf einer durch Guajakharz (Teststreifen sind mit Guajakharz imprägniert) blau färbenden Pseudoperoxidase-Reaktion des Häm. In einer Studie mit einem Follow-up von 13 Jahren wurde zum Beispiel eine KRK-Mortalitätssenkung von 33 % erreicht [31]; limitierender Faktor dieses Tests sind dessen niedrige Spezifität und Sensitivität (20–40 %) und

Beeinflussung durch die Ernährung. Eine bessere Methode sind immunologische Stuhltests mit spezifischen Antikörpern gegen humanes Hämoglobin bzgl. Sensitivität und Spezifität (> 60–90 %). Diese Tests weisen spezifisch menschliches Hämoglobin aus dem Dickdarm nach und werden als immunologische FOBT (iFOBT) oder als fäkale immunochemische Tests (FIT = «fecal immunochemical testing») bezeichnet. Es ist während der Testdurchführung keine Änderung der Ernährung erforderlich und keine Anpassung der Medikation (z. B. Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmer). In einer Studie zeigte der semiquantitative FIT eine im Vergleich zur Koloskopie ähnliche KRK-Detektionsrate – bedingt durch die höhere Teilnehmerrate beim FIT – jedoch eine niedrigere Detektionsrate für Adenome [32]. Eine Meta-Analyse zeigte, dass einzelne iFOBT (OC-Sensor®) dem Hämoccult®-Test in der Detektionsrate fortgeschrittener Neoplasien signifikant überlegen sind mit einer pooled odds ratio (OR) von 2.12 (95 % CI 1.66–2.71) [33]. Die meisten FIT-Tests sind «qualitativ» (z. B. iColo Rectal Test) d. h. sie geben optisch an, wenn Hämoglobin in der Probe nachgewiesen wird, welches über einem bestimmten definierten Grenzwert (cut-off) liegt. «Quantitative»-FIT-Tests (z. B. OC-Sensor) messen den Hämoglobingehalt numerisch und werden positiv, wenn dieser Wert eine bestimmte Schwelle überschreitet. Der cut-off-level kann hier vom Benutzer selbst definiert werden, z. B. der OC-Sensor (Eiken Chemical) mit einem cut-off bei 50 ng/ml [34].



Abkürzungen:

CIN = Chromosomale Instabilität

IN = Intraepitheliale Neoplasie

Abbildung 1. Patogenese des KRK aus Colonpolyppen [7]. Abkürzungen: CIN = Chromosomale Instabilität; IN = Intraepitheliale Neoplasie.

Praktische Durchführung des Screenings mittels Stuhltest (Vorschlag)

Die qualitativen FIT können in der Hausarztpraxis durchgeführt werden und werden im Gegensatz zu quantitativen FIT-Tests von den Krankenkassen in der Schweiz übernommen. Für die Spezifität in Bezug auf das Vorhandensein neoplastischer Veränderungen wird allgemein die untere akzeptable Grenze bei 90 % angesehen. Die Sensitivität dieser FIT-Tests zur Entdeckung eines KRK liegt bei ca. 80 %, die Spezifität bei > 90 %; die Sensitivität für Adenome liegt bei nur 20 % [35]. Grenzwerte, ab welchen ein iFOBT als positiv bewertet wird, liegen um 50–100 ng/ml [36]. Auch nur ein einzelner positiver Test muss durch eine vollständige Koloskopie abgeklärt werden. Es muss sichergestellt sein, dass der Stuhltest alle zwei Jahre wiederholt wird und dieser «Recall» durch den Hausarzt koordiniert wird. Für fäkale okkulte Bluttests (FOBT) zeigten mehrere randomisierte Studien bei Anwendung eine Mortalitäts-senkung von 15 %. Der Anteil steigt auf 25 % nach Korrektur für fehlende Screening-Teilnahme [37].

Weitere Stuhltests zum KRK-Screening

Stuhltests zur Detektion von krebsspezifischer DNA haben noch keinen Eingang in die klinische Praxis erhalten. Die Bestimmung des Tumormarkers M2-Pyruvatkinase (M2-PK-Test) zeigte in Studien nur einen positiv prädiktiven Wert für fortgeschrittene Neoplasien von 11,5 % und war niedriger als alle getesteten FOBT. Auch dieser Test kann derzeit nicht empfohlen werden [38]. Ein weiterer Test kombiniert den immunologischen Nachweis von menschlichem Hämoglobin mit der Detektion von DNA-Methylierungen (FIT-DNA multitargeted stool DNA testing) namentlich aberrantes BMP3, NDRG4, KRAS-Mutationen und B-Actin (z.B. Cologuard®, USA). Verglichen zu FIT-Tests zeigt sich eine bis zu 20 % höhere Sensitivität jedoch eine niedrigere Spezifität [39]. Hierdurch entstehen mehr falsch positive Tests, welche zu mehr Koloskopien führen. Die Mortalitätssenkung bzgl. KRK ist derzeit noch unklar. Zudem ist der Test deutlich teurer als Fit-Tests und wird daher in der Schweiz nicht empfohlen. Derzeit wird dieser Test in einer grossen Studie untersucht [40] und könnte in der Zukunft eine Alternative werden. Die Bestimmung von Calprotektin dient der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen. Obgleich auch Calprotektin bei KRK erhöht sein kann, ist es nicht als KRK-Screening evaluiert. Die genetischen Tests werden von den Krankenkassen in der Schweiz nicht vergütet.

Bluttests

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) ist ein Tumormarker, der für die Nachsorge bei Patienten mit KRK eingesetzt wird. Dieser Wert sollte nicht als Screening-Test eingesetzt werden. Der Gentest («Septin9-Test») aus Blutserum (Epi proColon®) – mittels Messung der Methylierung des Septin 9 Promotors zeigt niedrige Sensitivität und Spezifität für KRK und Adenome, er kann aktuell zum generellen KRK-Screening nicht empfohlen werden und bisher liegen keine prospektiven Daten vor. Zudem ist der

Test technisch aufwendig und teuer. Die Kombination von CEA mit einem neuen Test, der derzeit kommerziell angeboten wird (Colox®), zeigte jedoch Sensitivität von 79 % und Spezifitäten von 90 % [41] für die KRK-Detektion. Es wird hierbei im peripheren Blut die RNA-Genexpressionsanalyse von 29 Genen aus mononukleären Blutzellen (PBMC) analysiert. Die Basis hierfür ist eine Tumor-Host-Interaktion. Dieser vielversprechende Test ist derzeit in der Schweiz erhältlich, kostet jedoch ca. 280 Franken und wird nicht von der Krankenkasse übernommen. Ein weiterer blutbasierter Test, welcher zirkulierende Tumorzellen bzw. Epithelzellen aus dem Colon nachweist (Cellmax-Test), zeigte eine höhere Spezifität (86 %) und Sensitivität für alle CRC-Stadien (95%) und sogar fortgeschrittene Adenome (79 %) [42].

Die im Vergleich zur Screening-Koloskopie höhere Patienten-Compliance stellt einen Vorteil der erwähnten nicht-invasiven Tests dar; allerdings haben diese Tests den Nachteil, dass sie kleinere Polypen in der Regel nicht erfassen und häufiger falsch-positive Ergebnisse liefern.

Radiologische Tests

An radiologischen Methoden stehen CT- oder MR-Kolonographie zur Verfügung. Bei diesen beiden nicht-invasiven Verfahren muss (trotzdem) eine vollständige Darmreinigung erfolgen, was nicht selten die Hauptbelastung für den Patienten darstellt. Neben der (CT-) Strahlenbelastung ist auch die ungenügende Detektion von kleinen und flachen Polypen (< 10 mm) der entscheidende Nachteil beider Verfahren. In der Praxis kann die kolonographische Technik im Falle einer z.B. aus technischen oder anatomischen Gründen unvollständigen Koloskopie oder bei expliziter Endoskopie-Ablehnung durch den Patienten hilfreich sein, um grössere Polypen bzw. Neoplasien auszuschliessen. Als flächendeckendes Screening-Verfahren wird die CT-Kolonographie (= virtuelle Koloskopie) in der Schweiz aktuell nicht empfohlen.

Kapselendoskopie

Die für die Dünndarmdiagnostik etablierte Video-Kapselendoskopie kann im Rahmen der Kolondiagnostik für Spezialfälle indiziert sein. Weder für das KRK-Screening noch für die systematische Polypensuche im Kolon liegen ausreichende Daten vor.

Alle bisher genannten Screening-Verfahren sind rein diagnostisch und bedingen, dass bei positivem oder zweifelhaftem Befund immer eine vollständige (therapeutische) Koloskopie nachgeschaltet werden muss.

Invasive Tests

Endoskopische Verfahren

Sigmoidoskopie

Die im angelsächsischen Raum verbreitete flexible Sigmoidoskopie – ein positiver Screening-Befund verlangt

die konsekutive komplette Koloskopie – erlaubt die Polypeptidiagnostik und -therapie im distalen Kolon. Mehrere Studien zeigten, dass eine einmalige Screening-Rektosigmoidoskopie die Inzidenz in den folgenden 10 Jahren um ca. 23%, die Karzinom mortalität sogar um 31% senken kann [43]. Allerdings haben ca. 50% der Patienten mit proximalen Polypen keine synchronen Läsionen im Rektosigmoid. Deshalb hat sich diese Untersuchungsmethode als primäres Screeningverfahren in der Schweiz nicht durchgesetzt.

Durchführung der Ileo-Koloskopie

Im Gegensatz zu den o.g. diagnostischen Methoden erlaubt einzig die komplette Koloskopie die Inspektion und Abtragung (Polypektomie) von Polypen im gesamten Dickdarm. Die Koloskopie wird nach vorangegangener Patientenaufklärung unter Überwachung der kardiopulmonalen Funktion durchgeführt. Dabei wird bei sediertem Patient ein flexibles (Video-)Endoskop je nach Indikation bis zum Zökopol («komplette Koloskopie») oder bis in das terminale Ileum («Ileo-Koloskopie») vorgeschoben. Während des Vorspiegelns kann das Kolonlumen mittels Raumluft, CO₂ oder (warmem) Wasser distendiert werden. Mit Arbeitsgeräten wie z. B. Greifwerkzeugen (Zangen) bzw. elektrischen Schlingen können Polypen biopsiert oder komplett reseziert/exzidiert werden. In speziellen Situationen kann auch eine endoskopische Vollwandresektion («full thickness resection – FTR») oder endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) des Polypen erwogen werden. Bei distalen Kolonpolypen (Rektosigmoid) kann eine endosonographische Beurteilung für die Wahl des Resektionsverfahrens hilfreich sein. Bei der Differenzialdiagnostik flacher Läsionen kann die vorherige Schleimhautfärbung, d. h. Chromoendoskopie (z. B. mit Indigokarmin oder Methylenblau), bzw. der Einsatz von speziellen Bildtechniken (z. B. NBI = «narrow band imaging» oder FICE) hilfreich sein.

Komplikationsmöglichkeiten der Ileo-Koloskopie

Die endoskopische Polypektomie birgt zwei mögliche technische Hauptkomplikationen: Blutung und Perforation. In < 1% der Interventionen kann es zu einer Blutung kommen [44], die in der Regel endoskopisch kontrolliert wird (lokale Injektion von Adrenalin, Setzen von Metallclips, Verödung mit APC, etc.). Das Perforationsrisiko der therapeutischen Koloskopie beträgt ca. 0.1–0.3% [43]. Die gedeckte Perforation kann häufig konservativ behandelt werden, eine offene Perforation kann eventuell mit Clips (z. B. OTSC-Clip) endoskopisch behandelt werden, erfordert jedoch selten auch eine chirurgische Intervention. Das selten auftretende Postpolypektomie-Syndrom (lokal und passager auftretende abdominelle Schmerzen im Bereich der Abtragungsstelle, Meteorismus, Fieberschub) ist meist harmlos und selbstlimitierend; das spezifische Prozedere sollte aber im Zweifelsfalle (DD-Perforation) mit dem Endoskopiker besprochen werden. Die Komplikationsraten für Koloskopien sind bei geübten Untersuchern niedrig (ca. 1–2/10 000). Während die Vorbereitung der

Koloskopie mit komplettem Abführen von Patienten als belastend empfunden werden kann, ist die Untersuchung unter Propofol-Sedation nicht unangenehm.

Qualität der Ileo-Koloskopie

Voraussetzung für eine hohe Sensitivität bei der koloskopischen Detektion von adenomatösen Polypen – «adenoma detection rate (ADR)» – ist neben der adäquaten Darmvorbereitung die Erfahrung des Untersuchers. Der langsame Rückzug des Endoskops aus dem Zökum in das Rektum (Rückzugszeit > 6 Minuten) gilt als weiteres Koloskopie-Qualitätsmerkmal. Rückzugszeiten < 6 min waren mit einer niedrigeren Adenomdetektionsrate assoziiert gewesen [45]. Nach Entfernung eines Adenoms sollte der Patient mit einer Nachsorgeuntersuchung nachverfolgt werden (Recall). Darmvorbereitung, ADR und Rückzugszeit definieren die Qualität der Untersuchung. Nach Abtragung von Adenomen kann die Entstehung von KRK durch die Unterbrechung der Adenom-Karzinomsequenz effektiv verhindert werden [46]. Eine Kohortenstudie in der Schweiz hatte gezeigt, dass eine Screening-Koloskopie Inzidenz und Mortalität bezüglich KRK nach sechsjährigem Follow-up im Vergleich zur nicht untersuchten Bevölkerung deutlich senken kann (OR 0,31 und 0,12) [47]. Eine aktuelle europäische Studie zeigt, dass durch die alleinige Durchführung einer Koloskopie das absolute Risiko für das Auftreten eines KRK bei Männern von 3.5%–13.4% auf 1.2%–4.8% (je nach Risikofaktoren) und bei Frauen von 2.5%–10.6% auf 0.9%–4.2% gesenkt werden konnte [48].

Screening-Empfehlungen durch Ileo-Koloskopie

Die vollständige qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren für die KRK-Vorsorge/-Früherkennung eingesetzt werden mit Beginn bei durchschnittlichem Risiko ab 50 Jahren. Es kann jedoch sinnvoll sein, eine Koloskopie auch nach dem 70. Lebensjahr durchzuführen, falls noch nie eine Untersuchung stattgefunden hat. Die Koloskopie sollte bei polypenfreiem Darm in der initialen Koloskopie mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden. Bei Personen, die an der Koloskopie-Vorsorge/-Früherkennung entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Vorsorge/Früherkennungsverfahren. Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden, spätestens im Alter von 40–45 Jahren. Für andere Risikogruppen wie HNPCC/FAP oder Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ergeben sich andere Empfehlungen und sollten mit einem Gastroenterologen besprochen werden (Tab. 2). Die aktuellen Nachsorgeempfehlungen der SGG nach Polypektomie sind auf der Webpage der SGG einsehbar (<https://sggssg.ch/empfehlungen>). Bei Vorliegen von Polyposis-Syndromen gelten spezielle Empfehlungen (Tab. 2). Insbesondere bei

Tabelle 6. Übersicht über Screening-Tests bei KRK

Screening-modalität	Test-intervall	Sensitivität und Spezifität für KRK	Sensitivität und Spezifität für kolorektale Adenome > 1 cm	Vorteile	Nachteile	Bemerkung
Kolonoskopie (Goldstandard)	Alle 10 Jahre	Sens. > 90 % Spez. > 90 %	Sens. > 90 % Spez. > 90 %	Höchste Sensitivität und Spezifität, Direkte Therapie (Polypektomie), langes Screeningintervall	Invasiv, aufwendigere Vorbereitung, Untersucherabhängig, mögliche Komplikationen, Kosten	Goldstandard
FIT (z. B. OC-Sensor, Cut-off 100 ng/ml)	Alle 2 Jahre	Sens. 75 % Spez. 95 %	Sens. 27 % Spez. 94 %	Nicht-invasiv, relativ günstig	Häufigeres Testen, Niedrige Sens. Für Adenome, Koloskopie nötig falls positiv	Alternative falls Koloskopie abgelehnt wird
Hämoccult II (gFOBT)		Sens. 33 – 38 % Spez. 90 – 95 %	Sens. 6.8 % Spez. 95 %	Nicht-invasiv, günstig	Häufig falsch positiv	Wird durch FIT-Tests abgelöst
CT Kolonographie	Alle 5 Jahre	Hohe Sensitivität für KRK und grosse Polypen	Adenome ≥ 6 mm: Sens. 73 – 98 % specificity: 89 to 91 %	Hohe Sensitivität für KRK und grosse Adenome	Darmvorbereitung nötig, Strahlenbelastung, keine Polypektomie möglich, Kosten	Nicht zum Screening empfohlen
Sigmoidoskopie	Alle 5 – 10 Jahre	Siehe Koloskopie	Siehe Koloskopie	Siehe Koloskopie	Nur partielle Beurteilung des Colons	Nicht zum Screening empfohlen
Stuhltest für Hämoglobin und DNS-Mutationen (Cologuard®)	Alle 3 Jahre	Sens. 92.3 % Spez. 86.6	Sens. 40 % Spez. 86 %	Nicht-invasiv, vielversprechender Ansatz	Kosten, Spez. Niedriger als FIT	FDA zugelassen.
Stuhltest M2-PK Pyruvat	?	Sens 27 % Spez. 86 %			Ungenügende Sens. und Spez.	Nicht empfohlen
Stuhltest Calprotektin	?	?	?	Nicht-invasiv	Nicht evaluiert zum Screening	Nicht empfohlen
Bluttest Colox®		Sens. 78 % Spez. 92 %	Sens. 52 % Spez. 92.2 %	Nicht invasiv, vielversprechender Ansatz	Studienlage derzeit klein	Mögliche Alternative zum FIT, zugelassen in CH
Bluttest mSept9-DNS (Epi Pro-Colon®)		Sens. 68 % Spez. 79 %	Sens. 22 % Spez. 72 %	Nicht invasiv	Unzureichende Sens. und Spez.	Derzeit nicht empfohlen
Bluttest «Cellmax» (CMx®)		Sens. 95 – 100 % Spez 86 %	Sens. 79 %	Nicht invasiv		Höhere Adenom-Detektionsrate Zukünftige Alternative?

Vorliegen eines serratierten Kolon Polyposissyndrom wurde gezeigt, dass das Risiko für Polypen lebenslang bestehen bleibt und daher eine lebenslange Nachsorge sinnvoll ist [49]. Nach stattgehabtem KRK ist ebenfalls eine lebenslange Nachsorge empfohlen da Rezidive auch über dem 70. Lebensjahr auftreten können [50].

Limitation der Ileo-Koloskopie

Von entscheidender Bedeutung ist, dass die Koloskopie mit höchstmöglicher Qualität durchgeführt wird. Doch auch eine Koloskopie ist keine perfekte diagnostische Methode und ca. 3 % aller Kolonkarzinome sind Intervallkarzinome, das heisst sie wurden 6–36 Monate nach einer

Koloskopie diagnostiziert [51]. Intervallkarzinome treten häufiger im rechten Hemikolon auf; dort sind koloskopisch schwer erkennbare flache Adenome häufiger als im übrigen Kolon. Zudem wird in einem Teil der Koloskopien das Zökum nicht erreicht (bis zu 12%) [52]. Einen Überblick über alle Screening-Verfahren bietet Tabelle 6.

Ausblick – Zukünftige Testverfahren

Bluttests wie die «Liquid Biopsy» (Detektion von TumordNA) oder Cellmax, Nucleosomen-basierte Assays (Voli-

tionRx), Aktivitätsmessung der natürlichen Killerzellen (NKvue), Multiple Proteinbiomarker (SimöiProColon) und die Messung tumorspezifischer Antiglycan AK (Glycochip), ein Urintest mit Metabolitenbestimmung (PolypDx) als auch Atemtests mit Nachweis volatiler organischer Komponenten in der Ausatemluft sind derzeit in Evaluation und könnten in der Zukunft die Koloskopie zum rein therapeutischen Instrument werden lassen.

Fazit – Screeningempfehlungen KRK in der Schweiz

Seit dem 01.07.2013 gilt der Beschluss des Eidgenössischen Departements des Innern (EDI), KRK-Früherkennungsuntersuchungen bei asymptomatischen Personen im Alter von 50 bis 69 Jahren über den Grundleistungskatalog der obligatorischen Krankenpflege-Versicherung (OKP) abzuwickeln. Damit kann sich jede Person dieser Altersgruppe entweder alle zwei Jahre einer FIT-Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl (mit nachfolgender Koloskopie im Fall eines positiven Befundes), oder einer alle zehn Jahre durchzuführenden Screening-Koloskopie unterziehen. Die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren für die KRK-Vorsorge/-Früherkennung eingesetzt werden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden. Da jedoch Stuhltests eine höhere Akzeptanz für das Screening der Bevölkerung darstellen und hierdurch letztendlich die frühere Detektion von KRK erhöhen, sind diese Tests eine Alternative. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Zahl der Koloskopien im Vergleich zu fäkalen Bluttests zunimmt [53] eventuell auch bedingt durch den deutlich gebesserten Comfort während der Untersuchung. Der EDI-Entscheid ist eine Aufforderung an uns alle, die Bevölkerung entsprechend zu beraten und bezüglich der Vor- und Nachteile der Prävention aufzuklären. Er ist im selben Moment eine Verpflichtung an alle Gastroenterologen, die entsprechende Koloskopie-Qualität zu garantieren und zu dokumentieren. Durch die Bemühungen im Rahmen der Screening-Massnahmen zeigte sich ein Absinken der Inzidenz von KRK in der Schweiz [54]. Entscheidend für die Primärprävention des KRK ist neben der Optimierung der Risikofaktoren die Definition von Risikopopulationen und das Angebot von möglichst flächendeckenden Screening-Verfahren. Hierbei sind auch die Screening-Programme der Apotheken (www.pharmasuisse.org), der Magendarmliga (www.magendarmliga.ch) und auch Aufklärungsplattformen wie das Krebsforum (www.krebsforum.ch) hilfreich. Eine Umstellung des derzeit opportunistischen KRK-Screenings (Test kann durchgeführt werden) zu einem systematischen KRK-Screening (Zielgruppe wird aktiv eingeladen) ist derzeit unter Evaluation [55] und hat sich z. B. in Australien bewährt mit Senkung der Mortalität

bei KRK. Wichtig ist es, den Patienten in die Entscheidung über die Screening-Untersuchung einzubeziehen und die Vor- und Nachteile eines FOBT (schnellere Durchführung, aber zweijährlich) und einer Koloskopie (grössere Sicherheit, aber aufwendige Vorbereitung und sehr geringes Komplikationsrisiko) aufzuzeigen [56]. In einer populationsbasierten Schweizer Untersuchung hatten sich 75 % der Teilnehmenden nach einem Aufklärungsgespräch doch noch für eine Koloskopie entschieden [57]. Eine Franchise-Befreiung der Screening-Koloskopie wäre in diesem Kontext erstrebenswert. Prospektive Studien zur Kosteneffektivität der verschiedenen KRK-Vorsorgeverfahren existieren aktuell nicht. Mathematische Modellrechnungen legen jedoch nahe, dass Koloskopie, Sigmoidoskopie und FOBT kosteneffektiv sind [58]. Multiple neue Stuhl- und Blut- und Atemtests zum KRK-Screening sind derzeit unter Evaluation.

Literatur

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
2. Bundesamt für Statistik. Spezifische Krebskrankheiten. [Abgerufen am 21. Januar 2021]. Verfügbar unter <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/krebs/spezifische.html>
3. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997;112:594–642.
4. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014;383:1490–502.
5. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Silveiras JM, Greenamyre J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:216–24.
6. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988;319:525–32.
7. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342:1960–8.
8. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology.* 2010;138:2088–100.
9. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 2011;154:22–30.
10. DP Taylor. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010;138:877–85.
11. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer.* 2003;39:1904–11.
12. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366:687–96.
13. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut.* 2018;67:291–8.

14. Gaglia P, Atkin WS, Whitelaw S, Talbot IC, Williams CB, Northover JM, et al. Variables associated with the risk of colorectal adenomas in asymptomatic patients with a family history of colorectal cancer. *Gut*. 1995;36:385–90.
15. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA*. 1994;272:773–80.
16. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49:270–97.
17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Januar 2019 [abgerufen am 21. Januar 2021]. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLL_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf
18. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5504.
19. Fragebögen zum Risikoscreening KRK. [abgerufen am 21. Januar 2021]. Verfügbar unter http://www.onkozert.de/hinweise_zertifizierung_genetische_beratung.htm; <http://www.netzwerk-gegen-darmkrebs.de/index.php?id=103>; <http://www.felix-burda-stiftung.de/darmkrebs/frageboegen/index.php?f=2>; <http://www.lebensblicke.de/darmkrebs/>; <http://www.ilco.de/darmkrebs/erblicher-darmkrebs.html>; <http://www.krebsrisikotest.de/>; www.meindarm.ch
20. Zentrum für Gastroenterologie und Hepatologie. Mobile Apps: Medizinisches Wissen für die individualisierte Entscheidungsfindung. Verfügbar unter <https://zgh.ch/ueber-uns/apps>
21. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and risk of colon adenoma: a metaanalysis. *Br J Cancer*. 2011;104:882–5.
22. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11:19–30.
23. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2765–78.
24. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 2007;120:664–71.
25. Sinha R, Peters U, Cross AJ, Kulldorff M, Weissfeld JL, Pinsky PF. Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res*. 2005;65:8034–41.
26. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:614–26.
27. Bardou M, Barkun A, Martel M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut*. 2010;59:1572–85.
28. Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan RF. Risk of colorectal cancer in patients prescribed statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 inhibitors: nested case-control study. *Gastroenterology*. 2007;133:393–402.
29. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 July 11;(7):CD004143.
30. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011;377:31–41.
31. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365–71.
32. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697–706.
33. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2010;11:148–60.
34. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):171.
35. Doubeney C. Tests for screening for colorectal cancer: Stool tests, radiologic imaging and endoscopy. UpToDate 07/2018 [abgerufen am 21. Januar 2021]. Verfügbar unter https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer?search=tests-for-screening-for-colorectalcancer-stool-tests-radiologic-imaging-and-endoscopy&source=search_result&selectedTitle=4-150&usage_type=default&display_rank=4
36. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2017;152:1217–37.e3.
37. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. 2015;64:784–90.
38. Misselwitz B, Becker A, Bauerfeind P, Vavricka SR. SRDNA-Methylierung und Kolonkarzinomscreening. *Schweiz Med Forum*. 2011;11(6):103–07.
39. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for Colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287–97.
40. Olson JE, Kirsch E, Edwards V DK, Kirt CR, Kneedler B, Laffin JJ, et al. Colorectal cancer outcomes after screening with the multi-target stool DNA assay: protocol for a large-scale, prospective cohort study (the Voyage study). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020 Feb 19;7(1):e000353.
41. Ciarloni L, Ehrensberger SH, Imaizumi N, Monnier-Benoit S, Nichita C, Myung S-J, et al. Development and Clinical Validation of a Blood Test Based on 29-Gene Expression for Early Detection of Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22:4604–11.
42. Tsai W-S, You J-F, Hung H-Y, Hsieh P-S, Hsieh B, Lenz H-J, et al. Novel Circulating Tumor Cell Assay for Detection of Colorectal Adenomas and Cancer. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Oct;10(10):e00088.
43. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS medicine*. 2012;9(12):e1001352.
44. Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker A, Early DS, et al. Complications of colonoscopy. *GIE*. 2011;74(4):745–52.
45. Barclay RL, Vicari JJ, Dougherty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355:2533–41.
46. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977–81.
47. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:110–7.
48. Lorez M, Marbet U, Arndt V. Subsite-specific colorectal cancer trends in Switzerland (1989–2012). *Schweizer Krebsbulletin*. 2016;67–74.
49. Bleijenberg AG, IJspeert JE, Hazewinkel Y, Boparai KS, Oppeneer SC, Bastiaansen BAJ, et al. The long-term outcomes and natural disease course of serrated polyposis syndrome: over 10 years of prospective follow-up in a specialized center. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(5):1098–107.e1.
50. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommen-

- dations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1016–30.
51. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1375–89.
52. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2011;140:65–72.
53. Chen C, Stock C, Jansen L, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H. Trends in colonoscopy and fecal occult blood test use after the introduction of dual screening offers in Germany: Results from a large population-based study, 2003–2016. *Prev Med.* 2019;123:333–40.
54. Carr PR, Weigl K, Edelmann D, Jansen L, Chang-Claude J, Brenner H, et al. Estimation of Absolute Risk of Colorectal Cancer Based on Healthy Lifestyle, Genetic Risk, and Colonoscopy Status in a Population-based Study. *Gastroenterology.* 2020;159:129–38.e9.
55. Ducros C. «Programme pilote vaudois de dépistage organisé du cancer colorectal». Rapport d'étude de faisabilité. Décembre 2011.
56. Martin Y, Braun LA, Janggen M-A, Tal K, Biller-Andorno N, Ducros C, et al. Offering patients a choice for colorectal cancer screening: a quality improvement pilot study in a quality circle of primary care physicians. *BMJ Open Qual.* 2019;8(4):e000670.
57. Marbet UA, Bauerfeind P, Brunner J, Dorta G, Vallotton JJ, Delcò F. Colonoscopy is the preferred colorectal cancer screening method in a population-based program. *Endoscopy.* 2008;40:650–5.
58. van Rossum LGM, van Rijn AF, Verbeek ALM, van Oijen MGH, Laheij RJF, Fockens P, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer.* 2011;128:1908–17.

Dr. med. Martin Wilhelmi

Praxis für Gastroenterologie
Merkurstrasse 20
8032 Zürich
mwilhelmi@hin.ch
