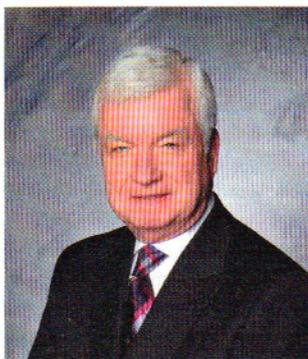




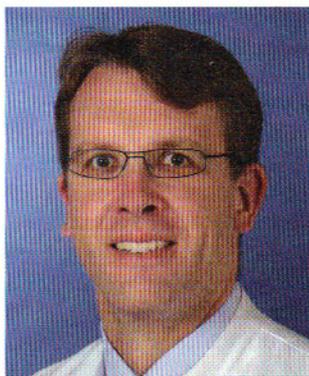
Primär-, Sekundär- und Tertiär-Prävention des kolorektalen Karzinoms

Stiftung LebensBlicke – Früherkennung Darmkrebs
Symposium am 21. Februar 2014 beim 31. Deutschen Krebskongress in Berlin



Am 21. Februar 2014 hat die Stiftung LebensBlicke auf dem 31. Deutschen Krebskongress in Berlin unter der Moderation von **Prof. Dr. Matthias Ebert**, Direktor der II. Med. Universitätsklinik Mannheim und Vorstandsmitglied der SLB (im Bild links) und **Prof. Dr. Jürgen F. Riemann**, Vorstandsvorsitzender der SLB (im Bild rechts), ein Symposium zum Thema „Primär-, Sekundär-

und Tertiär-Prävention des kolorektalen Karzinoms“ ausgerichtet. Ziel war die Darstellung aktueller Konzepte auf allen Ebenen der Darmkrebsprävention, einer Aufgabe, der sich die Stiftung in ganz besonderer Weise verpflichtet fühlt.



Dr. Christian P. Pox, Medizinische Klinik der Ruhr-Universität, Knappschafts-Krankenhaus Bochum, referierte über die Aussagen der aktuellen S3-Leitlinie zum Thema. Er definierte zunächst die unterschiedlichen Formen der Prävention. Primärprävention bedeutet Verhinderung einer (noch) nicht vorhandenen Erkrankung, Sekundärprävention schließt die Früherkennung einer Erkrankung ein und unter Tertiärprävention versteht die Verhinderung eines Rezidivs nach behandelter Erkrankung. Zur **Primärprävention** des kolorektalen Karzinoms (KRK)

werden in der Leitlinie folgende Empfehlungen gegeben:

- Regelmäßige körperliche Aktivität
- Gewichtsabnahme bei Übergewicht
- Rauchverzicht
- Ballaststoffzufuhr von über 30 g/Tag
- Limitierung des Alkoholkonsums
- Verzicht auf täglichen Konsum von rotem Fleisch

Diese Maßnahmen können das KRK-Risiko reduzieren, ersetzen jedoch nicht die Vorsorge bzw. Früherkennung. Es gibt derzeit keine gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des KRK

durch Mikronährstoffe und Supplemente wie Vitamine und Selen. ASS und Hormone sollten ebenfalls nicht zur Primärprävention eingenommen werden, da es derzeit noch keine sicheren Daten zur Nutzen-/ Nebenwirkungskorrelation gibt.

Im Vordergrund der **Sekundärprävention** steht die Koloskopie. Sie wird ab dem 55. Lebensjahr alle zehn Jahre empfohlen, da durch diese Untersuchung sowohl Sekundärprävention in Form von Früherkennung asymptomatischer Karzinome als auch Primärprävention durch Detektion und Entfernung adenomatöser Polypen

möglich ist; die Mehrzahl der Karzinome entsteht aus Adenomen im Rahmen der Adenom/Karzinomsequenz. Sie benötigen für diese Entstehung in der Regel mindestens zehn Jahre.

Die fäkal-okkulte Bluttestung (FOBT) wird bei Ablehnung der Koloskopie als Alternative empfohlen. Standard ist hier derzeit weiterhin das Guajak-Verfahren. Primärprävention ist beim Guajak-Verfahren nicht möglich, da die Sensitivität für Adenome gering ist.

Es gibt eine Reihe von Studien, die zeigen, dass die immunologischen FOBT (FIT) dem Guajak-Verfahren in Bezug auf Sensitivität für Karzinome als auch für fortgeschrittene Adenome überlegen sind. Problematisch ist jedoch hier die unterschiedliche Spezifität der angebotenen Tests. Entsprechend werden in der Leitlinie nur immunologische Tests mit einer Spezifität von über 90% als Alternative zum Guajak-Verfahren empfohlen.

Derzeit werden diese Tests nicht von der Krankenkasse bezahlt. Es laufen jedoch Bestrebungen, qualitätsgesicherte FIT's in die Regelleistung auf-

nehmen zu lassen. Wichtig ist, dass jeder positive FOBT durch eine komplette Koloskopie abgeklärt werden sollte. Ist eine Koloskopie durchgeführt worden und unauffällig, sollte in den nächsten Jahren kein FOBT durchgeführt werden, da die dann positiven Tests fast ausnahmslos falsch positiv sind.

Andere Verfahren wie genetische Stuhltests, M2-PK-Stuhltests, CT-Kolonographie, und Kapselendoskopie sollten entsprechend der Leitlinie nicht eingesetzt werden, da die Datenlage in der asymptomatischen Bevölkerung unzureichend oder wie bei der CT-Kolonographie mit einer Strahlenexposition verbunden ist.

Kohortenstudien weisen auf einen Zusammenhang von körperlicher Aktivität und erniedrigter Rezidivrate und verbesserter Überlebensrate nach überstandener kolorektaler Karzinomkrankung hin. Patienten mit behandeltem KKK sollten entsprechend zu körperlicher Aktivität angehalten werden.

serratiertes Adenom (TSA), sessiles serratiertes Adenom (SSA), große hyperplastische Polypen (≥ 1 cm) sowie der sogenannte mixed Polyp (sowohl Adenomanteil als auch hyperplastischer bzw. serratierter Anteil).

Als **nichtneoplastische epitheliale Polypen** zählen heute nur noch die kleinen hyperplastischen Rektumpolypen ≤ 1 cm. Unter **nichtepithelialen Polypen** versteht man in der Regel die sogenannten submukösen Polypen: Lipome, mesenchymale Polypen wie Leiomyome, Sarkome, GIST-Tumore bzw. -Polypen etc. Außerdem gibt es noch die Gruppe der Lymphome.

Zur histologischen Klassifikation gehört obligat eine **Risikostratifizierung der kolorektalen Polypen**. Unverzichtbar für den histologischen Befund sind folgende Angaben: niedriggradige intraepitheliale Neoplasie (LGiN), hochgradige intraepitheliale Neoplasie (HGIn), intramukosale Neoplasie (sog. Mukosa-Karzinom), submukosa-invasive Karzinome (T1-Karzinome) differenziert in Low-Risk-Früherkarzinom und High-Risk-Früherkarzinom, sowie ggf. Angaben zu einem fortgeschrittenen Karzinom (T2 und mehr).

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass in der international verwendeten Terminologie leicht missverständliche Begriffe verwendet werden: Das sogenannte Low-Risk- und High-Risk-Konzept beim kolorektalen T1-Karzinom muss unterschieden werden von Low-Risk- bzw. High-Risk-Adenomen und schließlich muss der serratierte Polyp bzw. synonym serratiertes Adenom (SSA) abgegrenzt werden.

Ein **kolorektales Low-Risk-Früherkarzinom (T1)** ist definiert histologisch durch die Angaben pT1, L0, V0, G1-2 und einer Submukosa-Invasion von $\leq 1000 \mu\text{m}$ = sm1-Situation (bei sessilen Läsionen; bei gestielten Polypen ist diese Angabe entbehrlich, weil es sich immer um eine sogenannte sm1-Situation handelt). Das **kolorektales High-Risk-Früherkarzi-**

nom ist definiert als pT1, L1, G3 oder einer Submukosa-Invasion von $\geq 1000 \mu\text{m}$ bei sessilen Läsionen. Die Unterscheidung ist wichtig, weil das therapeutische Procedere daran festgemacht wird. Im Falle eines Low-Risk-Früherkarzinoms ist die lokale (z.B. endoskopische) Therapie ausreichend, während bei der High-Risk-Situation aufgrund der Lymphknotenmetastasierungsproblematik immer eine onkologische Resektion beim operablen Patienten indiziert ist.

Die **Low-Risk Adenom-Situation** wird folgendermaßen definiert: 1-2 Adenome ≤ 10 mm. Die **High-Risk Adenom-Situation** ist definiert: 3-10 Adenome ≤ 10 mm, oder ein Adenom > 10 mm, oder villöses Adenom oder Adenom mit HGIn.

Als serratierte Polypen bezeichnet man die sogenannten sessil serratierten Adenome sowie das sogenannte traditionelle serratierte Adenom (TSA) als auch die sogenannten hyperplastischen Polypen. Das Vorhandensein von Dysplasien wird analog der klassischen Adenome klassifiziert.

Die **Polypennachsorge bzw. das Zeitintervall** nach endoskopischer Polypektomie wird gemäß internationaler Übereinkunft wie folgt definiert:

- Hyperplastischer Polyp im Rektosigmoid (< 10 mm): Koloskopie-Kontrolle in 10 Jahren.
- Hyperplastischer Polyp > 10 mm: Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren.
- Low-Risk Adenom-Situation: 3-10 Adenome < 10 mm: Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren.
- Mehr als 10 Adenome < 10 mm: Koloskopie-Kontrolle in weniger als 3 Jahren ggf. genetische Testung bei V.a. das Vorliegen eines genetischen Syndroms erforderlich.
- Tubuläres Adenom ≥ 10 mm: Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren.



Prof. Dr. Wolfgang Schmitt, Klinikum München Neuperlach, nahm zur Nachsorge nach endoskopischer Entfernung von kolorektalen Polypen Stellung. Das Nachsorgeintervall richtet sich nach folgenden Parametern:

- Histologische Klassifikation des Polypen
- Histologie mit Risikostratifizierung der benignen und frühinvasiven Neoplasien.
- R-Klassifikation nach Abtragung (ist der Polyp komplett entfernt?)
- Anzahl und Größe der Polypen
- Genetische Merkmale (Polyposis-Syndrome, Familienanamnese)

Kolorektale Polypen werden in **neoplastische epitheliale** und in **nichtneoplastische epitheliale** Polypen unterteilt. Neoplastische epitheliale kolorektale Polypen sind: tubuläre Adenome, tubulo-villöse Adenome, villöse Adenome, die sogenannten serratierten Polypen (traditionelles

- Villöse Adenome (größenunabhängig): Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren.
- Adenom mit HGin (größenunabhängig): Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren.
- SSA im proximalen Kolon ≤ 10 mm und ohne Dysplasie: Koloskopie-Kontrolle in 5 Jahren.
- Multiple SSA: mehr als 3 aber < 1 cm: Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren.
- SSA ≥ 10 mm: Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren
- SSA mit Dysplasie (größenunabhängig): Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren.
- TSA (größenunabhängig): Koloskopie-Kontrolle in 3 Jahren
- SSA-Polypose: Koloskopie-Kontrolle in 1 Jahr (jährlich)
- T1-low-risk-Karzinom, Ro: Koloskopie-Kontrolle in 1/2 Jahr und dann nach 2 Jahren.
- Mixed Polyp: Koloskopie-Kontrolle je nach Dysplasiegrad und Größe (wie oben).

Die Nachsorgeempfehlung basiert auf folgenden wichtigen Voraussetzungen:

- Komplette HDTV-Koloskopie (bis zum Coecum), sogenannte High-level-Endoskopie!
- Adäquate Reinigung bzw. exzellente Vorbereitung des Colons.

- Alle Polypen $> 5-10$ mm werden durch endoskopische Mukosaresektion (EMR) oder Polypektomie entfernt.
- Die komplette Entfernung der Polypen (one piece) ist histologisch gesichert.
- Bei Piecemeal-Entfernung bzw. fraktionierter EMR ist in jedem Fall eine Koloskopie-Kontrolle nach 3 Monaten obligat.

Eine Abweichung von den international empfohlenen Nachsorgeintervallen kann erforderlich sein (Alter und AZ des Patienten, Patientenwunsch, Änderung der Symptomatologie, bei unvollständigem Bergen von Polypenteilen, bei diskrepanten Vorbefunden (sogenannter „missed polyp“), bei schwieriger Koloskopie oder bei auffälliger Familienanamnese auch ohne genetisch fassbare Ursache).

Die Polypennachsorge ist klar geregelt. Die Leitlinienkonformität bzw. das Empfehlungsverhalten in der Praxis ist aber sicherlich uneinheitlich. Hier gibt es auch zu bedenken, dass ein Schema immer wieder den individuellen Gegebenheiten nicht gerecht wird. Der Regelfall sollte standardisiert gehandhabt werden. Die Kenntnis der Leitlinien ist erforderlich.

ches innerhalb von 6 Monaten nach der initialen Karzinomdiagnose gestellt wird. Während synchrone Karzinome in 1–7% aller kolorektalen Karzinompatienten vorkommen, treten metachrone Karzinome mit einer jährlichen Inzidenz von 0,3% auf, nach 10 Jahren liegt die kumulative Inzidenz bei etwa 3%

Der endoskopische Aufwand, um ein metachrones Karzinom zu detektieren lag in einer Analyse bei 157 Koloskopien, das entspricht der Größenordnung der number-needed-to-screen um ein KRK in der asymptomatischen Bevölkerung zu detektieren. Dies bedeutet, dass Patienten nach kurativer Behandlung eines KRK in etwa das gleiche Risiko haben an einem KRK zu erkranken, wie die asymptotische Normalbevölkerung.

Es zeigt sich mit etwa 50–60% der Fälle eine deutliche Prädominanz der metachronen Karzinome im rechtsseitigen Kolon. Während Geschlecht, Alter und Tumorstadium bei Erstdiagnose eines KRK kein Risikofaktor für die Entwicklung darstellt, ist das Vorhandensein eines synchronen KRK ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines metachronen. Metachrone KRK treten bei Patienten unter 70 Jahren im Mittel nach 84 Monaten und bei Patienten ab 70 Jahren im Mittel 42 Monate nach

Primärdiagnose auf. Im Mittel sind metachrone Karzinome etwas kleiner und befinden sich bei Diagnose in einem früheren Tumorstadium. Bemerkenswert ist hier die Beobachtung, dass Patienten mit einem metachronen KRK eine günstigere Prognose bezüglich des Überlebens aufweisen als Patienten mit einem solitären Karzinom.

Während sich bei den solitären Karzinomen eine Mikrosatelliteninstabilität nur in ca. 20% der Fälle findet, weisen etwa 60% aller metachronen KRK eine Mikrosatelliteninstabilität auf. Mikrosatelliteninstabile Tumoren folgen meist der serratierten Route und sind häufiger rechtsseitig lokalisiert. Da mikrosatelliteninstabile KRK eine bessere Prognose haben und bei Diagnosestellung ein niedrigeres Tumorstadium, weniger Lymphknotenmetastasen sowie seltener Fernmetastasen aufweisen, wird deutlich, dass es sich bei den metachronen KRK in der Mehrzahl der Fälle um einen distinkten molekularen Subtyp im Vergleich zu den häufiger linksseitigen Erst-Karzinomen handelt. Dies unterstreicht die große Bedeutung der Detektion sessiler serratierteter Adenome im rechtsseitigen Kolon im Rahmen der Erstdiagnose eines KRK sowie der Nachsorge nach kurativer Resektion eines KRK.



Prof. Dr. Frank Kolligs, Med. Univ.-Klinik München Großhadern, berichtete über die Biolo-

gie und Klinik metachroner kolorektaler Karzinome. Etwa 10% aller Patienten mit KRK erleiden eine Zweitneoplasie, in etwa ¼ der Fälle handelt es sich hierbei um ein erneutes kolorektales Karzinom. Dabei kommt es häufiger zu einer erneuten Neoplasie im Kolon als im Rektum. Unter einem metachronen Karzinom wird in der Literatur ein KRK verstanden, welches mehr als 6 Monate nach der initialen Diagnose eines KRK auftritt. Abzugrenzen ist ein synchrones Karzinom, hierunter wird in der Literatur ein KRK verstanden, wel-



Prof. Dr. Dirk Arnold, KTB Klinik für Tumorbiologie an der Universität Freiburg refe-

rierte zum Thema „Wann wird aus krankheitsfreiem Überleben Heilung?“ und plädierte für einen geplanten Umgang mit der Langzeitperspektive. Wie die epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Instituts zeigen, ist in den vergangenen Jahren ist die Erkrankungshäufigkeit des kolorektalen Karzinoms trotz der alternden Gesellschaft nicht weiter gestiegen, und ist bei Männern und Frauen stabil. Erfreulicherweise sind jedoch die krankheitsbedingten Todesfälle in deutlichem Ausmaß, relativ um bis zu 25% bei Männern und um etwa

15% bei Frauen, gesunken. Dieser Rückgang der tumorerkrankungsbedingten Sterblichkeit betrifft beide in der klinischen Onkologie relevanten Situationen: die lokal fortgeschrittenen, kurativ intendierten Erkrankungsstadien, als auch die metastasierte Erkrankung.

Diese geänderte Perspektive betrifft beide, Behandler und Patienten. Eine besondere Bedeutung nimmt die Situation der Patienten ein, die die Krankheit „überlebt“ haben, und hier besonders hinsichtlich der Langzeitperspektive: die Rezidivraten nach kurativ intendierter Resektion in den vergangenen Jahren sind unverändert, und der Nachsorgeplan der Fachgesellschaften, der u.a. in der gemeinsamen S3-Leitlinie verankert ist, endet nach 5 Jahren. Dieses Intervall ist mit Bedacht gewählt worden, da zu diesem Zeitpunkt 93% (bzw. 96%) aller Rezidive (im UICC-Stadium III bzw. II) aufgetreten sind – oder gerade eben nicht und der Patient nach dieser Definition als „geheilt“ gilt. Nach einem Beobachtungszeitraum von 7,5 Jahren treten fast keine Rezidive mehr auf. Auch im Langzeit-Follow-Up haben bereits nach 3 Jahren die Mehrzahl der dann eintretenden Todesfälle nichts mehr mit dem kolorektalen Karzinom zu tun.

Allerdings ist der Nachsorgeplan schon während des 5-Jahres-Zeitraums sehr auf die Erkennung von Rezidiven bzw. des Auftretens einer Metastasierung ausgerichtet, und erfasst die Bedürfnisse der Patienten nicht, die diese Phase ohne Rezidiv durchstehen. Hinzu kommt eine neue Gruppe von Patienten, bei denen von (möglicher) „Heilung“ gesprochen werden darf: durch die Einführung der Tumorboards und interdisziplinären Diskussion sowie die zunehmende Verbreitung des Prinzips der Lebermetastasen Chirurgie (bzw. -ablation) kann bei bis zu einem Viertel aller Patienten, die eine auf die Leber beschränkte Metastasierung aufweisen, mit der Kombination aus Lebermetasta-

senresektion (bzw. -ablation) +/- systemischer Therapie eine Heilung trotz des metastasierten Stadiums erreichbar sein. Die berichteten Langzeit-Überlebensraten hier schwanken von 25 bis über 40% nach 5 bis 10 Jahren, so dass insgesamt eine relevante Anzahl von „Langzeit-Überlebenden“ entsteht.

Beide Patientengruppen, die kurativ behandelten lokalisierten Stadien, sowie die „Langzeit-Überlebenden“ nach der Kombination aus maximaler Therapie im ursprünglich metastasierten Stadium, haben gemeinsam, dass sie sich in einer klinisch „neuen“ Situation befinden: die Erkrankung mit ihrer Bedrohung und der intensiven therapeutischen Versorgung ist überwunden, die Bedrohung erst einmal verschwunden – aber so richtig nach „Heilung“ fühlt es sich (noch) nicht an, und die speziellen Nöte und Ängste dieser Patienten sind nur unzureichend untersucht und in die Standards integriert. Zudem existieren keine strukturierten Nachsorgepläne (mehr). Das Phänomen des Langzeitüberlebenden, mutmaßlich geheilten „Cancer-Survivors“ ist beim kolorektalen Karzinom bislang nicht ausreichend in wissenschaftlichen Untersuchungen berücksichtigt worden, trotz der zunehmenden Anzahl. Aus den Untersuchungen bei anderen Tumorentitäten, insbesondere dem Mammakarzinom, wissen wir, dass hier auch nach erfolgreich absolvierter Tumorbehandlung eine Reihe von spezifischen Problemen bestehen, die sich in einer hohen Symptombelastung in psychischer und physischer Hinsicht zeigen. Hier sind zum einen die körperlichen Folgen, durch operative Eingriffe bzw. Strahlentherapie, aber auch Chemotherapie (wie Polyneuropathie) zu nennen. Zum anderen besteht aber eine erhebliche psychische Belastungssituation – bei anderen Tumorarten gut untersucht – die sich in der Häufung von Depression, Angst und Anpassungsstörungen manifestiert.

Hier besteht die Aufgabe, „Cancer-Survivorship“ Programme, d.h. Programme für Krebs-Langzeitüberlebende, zu entwickeln und in der Praxis zu implementieren, die die Bedürfnisse beider Patientengruppen, nach lokalisierter und nach metastasierter Erkrankung, besonders berücksichtigen.

Dies stellt auch eine weitere Herausforderung an die Versorgungslandschaft dar: die strukturierte Nachsorge innerhalb des Nachfolgeplans nach kurativ-intendierter Therapie ist strikt in der S3-Leitlinie der Fachgesell-



Prof. Dr. Matthias Ebert, II. Med. Univ. Klinik Mannheim, referierte über die tertiäre Prävention des Rektumkarzinoms. Die tertiäre Prävention hat das Ziel, die Folgen einer Erkrankung bzw. den Rückfall der Erkrankung zu verhindern. In diesem Sinn ist das Rektumkarzinom eine interessante Entität. In der Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms stehen die neoadjuvante Radiochemotherapie und die Resektion zur Verfügung. Diese Therapieverfahren können effektiv das Risiko für ein Lokalrezidiv reduzieren (Rückfall), führen aber andererseits nicht zu einer Reduktion der Fernmetastasierung bzw. zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (Folgen der Erkrankung).

Es stellt sich dabei die Frage, warum diese divergenten Einflüsse einer effektiven lokalen Therapie in dieser Entität auftr-

schaften geregelt. Wer die Betreuung jenseits der „magischen 5 Jahre“ übernimmt, ist weitgehend undefiniert: ist dies weiter der Onkologe oder der initial diagnostizierende Gastroenterologe? Bei diesen Berufsgruppen wird es sicher Kapazitätsengpässe geben. Oder ist dies nicht eine spezielle, „neue“ Herausforderung gerade für die hausärztlich-internistische Betreuung? Auch hier gilt es, neue Programme mit den beteiligten Berufsgruppen zu entwickeln, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten.

In der Beantwortung dieser Frage muss auf das Konzept der „dormant tumor cell“, d.h. der ruhenden Tumorzelle, zurückgegriffen werden. Diese ruhenden, noch vorhandenen Tumorzellen können zu einem Rezidiv führen und werden durch die lokale Strahlentherapie und Chirurgie des Rektumkarzinoms nicht erreicht. Ausgehend von der „Dormancy“ kann die Tumorerkrankung prinzipiell 2 Wege gehen. Die Beobachtung, dass eine komplette pathologische Remission, zu einer Verbesserung des Risikos für das lokale Rezidiv und die Fernmetastasierung führt, deutet daraufhin, dass eine effektive Eradikation Heilung ermöglicht. Jedoch ist aus Gründen der Toxizität einer Verbesserung der kompletten pathologischen Remission nicht einfach zu erreichen. Aktuelle Daten zeigen andererseits, dass eine Reaktivierung dieser ruhenden Tumorzellen eine effektivere Therapie und Eradikation ermöglichen könnten. Insofern ist eine genauere tumorbiologische Analyse der ruhenden Tumorzellen erforderlich bevor eine gezielte Prävention erfolgreich sein kann.

Das hervorragend besuchte Symposium hat bei den Teilnehmern große Akzeptanz gefunden. Die jeweiligen Autoren sind gerne bereit, weitergehende Literatur zur Verfügung zu stellen.