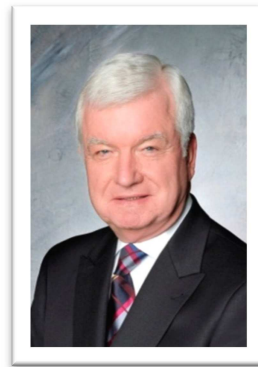
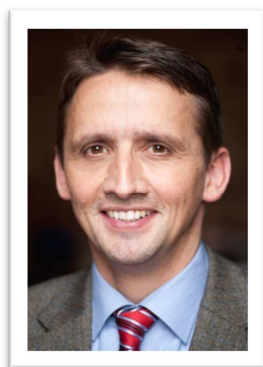


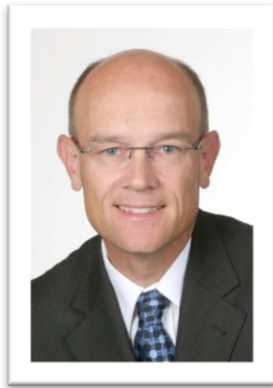


"Welche Evidenz gibt es für die risikoadaptierte Früherkennung des kolorektalen Karzinoms?"

Stiftung LebensBlicke – Früherkennung Darmkrebs
Symposium am 20. April 2015 beim
121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
in Mannheim



Am 20. April 2015 hat die Stiftung LebensBlicke auf dem 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Mannheim 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 **"Welche Evidenz gibt es für die risikoadaptierte Früherkennung des kolorektalen Karzinoms?"** ausgerichtet. Ziel war die Darstellung der Evidenzlage für Risikogruppen, die einer besonderen Häufung von Erkrankungen an Darmkrebs ausgesetzt sind. Die Stiftung fühlt sich dieser Aufgabe in ganz besonderer Weise verpflichtet, da gerade für ein Screening die Evidenz, soweit vorhanden, eine wichtige Voraussetzung für die Akzeptanz ist.



Prof. Dr. med. Frank Kolligs

Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie,
Helios Klinikum Berlin-Buch

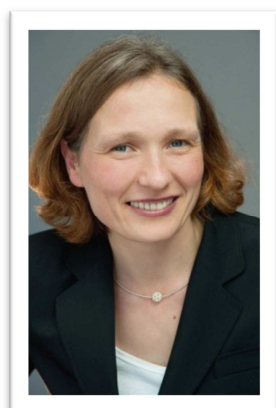
Haben Männer ein erhöhtes Risiko?

Fortschreitendes Alter und familiäre Belastung sind etablierte, nicht beeinflussbare Faktoren, die neben den beeinflussbaren Lebensstilfaktoren wie Rauchen, körperliche Aktivität und Ernährung wesentlich das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms beeinflussen. Aber auch männliches Geschlecht ist ein wichtiger, nicht beeinflussbarer Risikofaktor für Darmkrebs. In einer Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt 924.932 Teilnehmern, die zwischen 1993 und 2008 publiziert wurden, konnten Nguyen et al. [Nguyen 2009] zeigen, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein relatives Risiko von 1,83 (95% Konfidenzintervall 1,69-1,97) für fortgeschrittene Neoplasien und von 2,02 (1,53-2,66) für kolorektale Karzinome haben. In Deutschland erkrankten 2010 33.800 Männer und 28.620 Frauen an einem kolorektalen Karzinom [www.rki.de]. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate an kolorektalen Karzinomen lag 2010 in Deutschland für Männer bei 57,8 und für Frauen bei 36,8 je 100.000 Personen. Auch die altersstandardisierte Sterberate liegt für Männer mit 23,2 versus 14,2 je 100.000 Personen deutlich höher als bei Frauen.

Aber nicht nur das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken oder zu versterben, ist für Männer höher als für Frauen. Männer erkranken auch häufiger und früher im Leben an Adenomen und insbesondere an den für die Vorsorge besonders relevanten Risikoläsionen, den fortgeschrittenen Adenomen. Wie eine Analyse von 625.918 ambulanten Koloskopien, die zwischen 2006 und 2008 in Bayern durchgeführt wurden, und in die insgesamt 14.054 fortgeschrittene Adenome bei Frauen und 19.266 fortgeschrittene Adenome bei Männern eingeflossen sind, zeigt, haben Männer im Vergleich zu Frauen zwischen dem 40. und dem 80. Lebensjahr ca. das doppelte Risiko (odds ratio 1,92; 95% Konfidenzintervall 1,87-1,96) an einem fortgeschrittenen Adenom des Kolons oder Rektums zu erkranken [Kolligs 2011]. Allerdings scheint das erhöhte männliche Risiko nur für die klassischen Adenome und nicht für serratierte Adenome zu bestehen [Haque 2014].

Insgesamt erkrankten Männer etwa 5 Jahre früher als Frauen an einem kolorektalen Karzinom und etwa 10 Jahre früher an einem fortgeschrittenen Adenom als Frauen [Brenner 2007; Kolligs 2011]. Während die Daten aus epidemiologischen, Vorsorge- und Koloskopie-Studien eindeutig ein erhöhtes männliches Risiko und früheres Erkrankungsalter für Adenome, fortgeschrittene Adenome und Karzinome belegen, ist der Grund für das erhöhte männliche Risiko dagegen noch nicht gut verstanden. Sowohl hormonelle Unterschiede und Lebensstilfaktoren wie eine ungesündere Ernährung, Tabak- und Alkoholkonsum als auch genetische Unterschiede scheinen hier eine Rolle zu spielen [Newcomb 2007; Botteri 2008; Press 2008]. Eine aktuelle polnische Studie belegt, dass der

Risikofaktor männliches Geschlecht mindestens gleich schwer wiegt wie eine familiäre Belastung für Darmkrebs [Kaminski 2014]. Zukünftige risikoadaptierte Screeningstrategien sollten daher bei der Festlegung des Vorsorgealters nicht nur das familiäre Risiko, sondern auch das Geschlecht berücksichtigen.



PD Dr. Ulrike Haug

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ)

Kolorektales Karzinom: Wie hoch ist das familiäre Risiko wirklich?

Insgesamt leben in Deutschland ca. 3,6 Millionen Menschen, bei denen mindestens ein erstgradiger Verwandter (d.h. Eltern, Geschwister oder Kinder) an einem kolorektalen Karzinom (KRK) erkrankt ist. In höheren Altersgruppen (≥ 60 Jahre) liegt die Prävalenz einer positiven KRK-Familienanamnese bei ca. 10%. Für die Betroffenen stellt sich die Frage, ob ihr KRK-Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist und ob eine intensiverte Darmkrebsvorsorge (z.B. früheres Einstiegsalter) angeraten ist. Die bisherigen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema differenzierten nicht zwischen Personen mit hereditärem KRK-Risiko, bei denen ein hereditäres KRK-Syndrom vorliegt, und Personen mit familiärem KRK-Risiko, bei denen beispielsweise der Vater mit 75 Jahren an einem KRK erkrankt ist. Im Rahmen einer selektiven Literaturrecherche wurden drei Fall-Kontroll-Studien aufgefunden, die nur Personen mit familiärem KRK-Risiko betrachteten, d.h. Personen mit hereditärem KRK-Risiko ausschlossen. Sie legen ein ca. zweifach erhöhtes KRK-Erkrankungsrisiko bei dieser Personengruppe nahe. Drei weitere Studien mit ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien berichteten, dass bei dieser Personengruppe fortgeschrittene Adenome häufiger vorkommen als bei Personen ohne erstgradige Verwandte mit KRK, was ebenfalls auf eine Risikoerhöhung hindeutet. Diese Risikoerhöhung ist in der aktuellen S3-Leitlinienempfehlung berücksichtigt. Sie besagt, dass Personen mit familiärem KRK-Risiko komplett koloskopiert werden sollten (10 Jahre vor dem Alter der Erstdiagnose beim Verwandten bzw. spätestens im Alter von 40-45 Jahren). Zur Optimierung der Empfehlung bzgl. des Einstiegsalters wären Studien hilfreich, die bei der Ermittlung altersabhängiger Risiken Personen mit familiärem vs. hereditärem KRK-Risiko differenziert betrachten. Weitere Studien, die zwischen beiden Personengruppen differenzieren, wären auch für die Beantwortung weiterer Forschungsfragen und die Bestätigung bisheriger Ergebnisse relevant und sinnvoll.



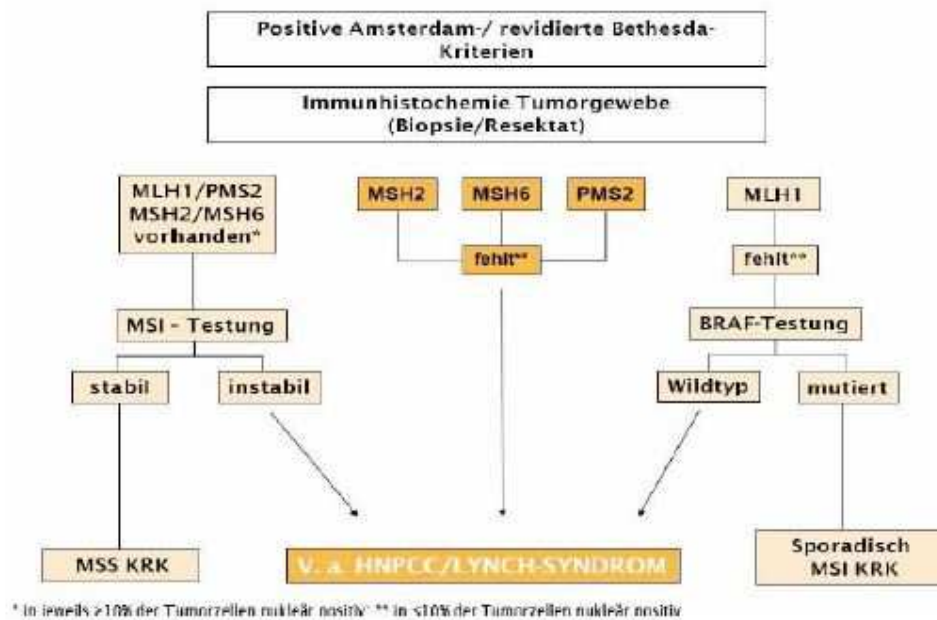
Prof. Dr. Wolff Schmiegel

Ruhr-Universitätsklinik Bochum und Präsident Deutsche Krebsgesellschaft

Welche Fortschritte hat die Genetik für die Evidenz gebracht?

Das hereditäre Kolonkarzinom wird im Wesentlichen durch das Lynch-Syndrom (früher HNPCC) und die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) charakterisiert. Es macht ca. 5% der Darmkrebserkrankungen aus. Für das Lynch-Syndrom gibt es klassische Kriterien wie Amsterdam-II und Bethesda, die bei Positivität die Indikation zur weiterführenden Diagnostik darstellen. Pragmatisch für den klinischen Alltag gelten ein kolorektales Karzinom unter dem 50. Lebensjahr sowie eine positive Familienanamnese. Beim Lynch-Syndrom ist die genetische Testung durch den Nachweis von Veränderungen bei der Mikrosatelliten-Analyse (MSA) sowie der Mismatch-Repair (MMR)-Protein-Expression wegweisend. Die Mutationsanalytik kann eine prädiktive Testung möglich machen, da es über 450 gesicherte pathogene Mutationen mit einer 100%igen Sensitivität/Spezifität gibt. Für das Lynch-Syndrom gilt ein Diagnose-Algorithmus, der sich auf die S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (KRK) von 2014 bezieht.

Lynch-Syndrom Diagnose-Algorithmus



Das Lebenszeit-Karzinomrisiko liegt für das Kolonkarzinom zwischen 22% und 75%, für das Endometrium bei 30% bis 60% und das Ovar bei 9% bis 12%. Andere Organe wie Magen, Harnwege, Pankreas und Gallenwege sind eher selten betroffen. Für das Endometrium-Karzinom gibt es eine Genotyp/Phänotyp-Korrelation mit der MSH6-Mutation; das mittlere Karzinom-Risiko für die genannten Organe ist abhängig von der Art des MMR-Ausfalls.

Für die Überwachung gilt ein jährliches Untersuchungsintervall ab dem 25. Lebensjahr, das körperliche Untersuchung, Ultraschall, Koloskopie und gynäkologische Untersuchung mit transvaginaler Sonographie umfasst. Ab dem 35. Lebensjahr gehören die ÖGD und die Endometriumbiopsie nach der Pipelle-Methode dazu. Gerade für die jährliche Überwachungskoloskopie gibt es evidenzbasierte Daten. Wenn eine protektive Kolektomie geplant ist, lässt sich es aus einer Metaanalyse von 2014 kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen totaler und subtotaler Kolektomie ableiten.

Die FAP ist mit einer Inzidenz von 1:10.000 und einer Frequenz von unter 1% der kolorektalen Karzinome ein eher seltenes Ereignis, bei einer autosomal-dominanten Vererbung und einer Penetranz von 100% aber eine ganz besonders gefährliche Erkrankung. Die ersten Polypen treten durchschnittlich bereits im Alter von 15 Jahren auf, Karzinome entstehen im Alter von 36 Jahren. Bei gesicherter Familienanamnese ist eine genetische Beratung und eine Mutationsanalyse ab dem 12. Lebensjahr zu empfehlen, da in ca. 90 % mit einer Mutations-Detektion zu rechnen ist. Mutationsträger und Risikopersonen sollten sich einer jährlichen Rektoskopie ab dem 12. Lebensjahr und, falls Polypen vorhanden sind, einer jährlichen Koloskopie unterziehen. Die kurative Proktokolektomie mit Pouch muss in Abhängigkeit von der Klinik nach der Pubertät erfolgen. Ab dem 35. Lebensjahr ist wegen möglicher Papillenadenome eine jährliche ÖGD mit Seitblick-Optik ratsam.

Zusammengefasst erfolgt die Indikation zur genetischen Analytik über die Familienanamnese bzw. das Erkrankungsalter, über die Anlageträgeridentifikation und die prädiktive Testung. Die risikoadaptierte Vor- bzw. Nachsorge und die Therapieanpassung sind der S3-Leitlinie für das kolorektale Karzinom zu entnehmen. Für die Besonderheiten des familiären Darmkrebses stehen von der Deutschen Krebshilfe unterstützte Zentren in Bochum, Bonn, Dresden, Düsseldorf, Heidelberg, Regensburg und München zur Verfügung.



Prof. Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger

Städtisches Klinikum München-Bogenhausen

Adipositas, Diabetes Typ II, metabolisches Syndrom: Neue Risiken?

Die internationale Diabetes-Föderation hat alarmierende Zahlen veröffentlicht. Danach wird der Diabetes weltweit bis 2035 um 53% ansteigen, in Europa um ca. 33%. In Europa leiden 52 Millionen Menschen an Diabetes mellitus; das entspricht einer Prävalenz von 7,9%.

Die deutsche Studie zur Gesundheit Erwachsener (DEGS) weist eine Lebenszeit-Prävalenz des Diabetes mellitus für 50- bis 59-Jährige von 5,7%, für 60- bis 69-Jährige von 13,8% und für 70- bis 79-Jährige von 21,9%. Betrachtet man die Todesursachen in Deutschland, so liegen Herz-Kreislauferkrankungen mit 40,2% weit an der Spitze, gefolgt von Neubildungen mit 26,5%.

Es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen Alters- und BMI-abhängiger Mortalität: jenseits eines BMI von 25 steigt sie bei Männern wie bei Frauen dramatisch an. Eine Metaanalyse zur Gewichtszunahme und dem allgemeinen Krebsrisiko ergibt einen eindeutigen Zusammenhang; so ist sowohl für Männer als auch für Frauen das Darmkrebsrisiko deutlich erhöht. Derzeit intensiv diskutiert werden Mechanismen, die das Tumorstadium bei Adipositas fördern. Dazu gehören insbesondere die Insulin-Resistenz, eine systemische Inflammation sowie Biomarker, die ein tumorigenes Mikromilieu fördern. Eine schwedische Populationsstudie aus 2012 hat darüber hinaus klar gezeigt, dass die Tumormortalität bei Patienten mit Diabetes verglichen mit solchen signifikant höher ist.

Betrachtet man die Tumor-Inzidenz bei Diabetes (Daten einer Metaanalyse aus 2009) so ergibt sich ein relatives Risiko für ein kolorektales Karzinom von 1,29. An der Spitze der Tumorzinidenz steht das hepatozelluläre Karzinom mit 2,51. Speziell bei Diabetes und der Tumorentstehung spielt wahrscheinlich die Hyperinsulinämie eine wichtige Rolle. Insulin ist ein trophes Hormon. Normalerweise gewährleisten signalübertragende Moleküle wie PIP 1-3 und AKT die metabolischen Effekte im Organismus; liegt eine Hyperinsulinämie vor, kann eine Weichenstellung hin zu einem mitogenen Effekt und damit zur Tumorentstehung führen. Diese Befunde sind jedoch noch in der Diskussion; es lässt sich aber jetzt schon sagen, dass biochemische Mechanismen auf einen zellwachstumsfördernden Effekt von Insulin hinweisen, indirekt auch über die IGF-1-Achse. Die metabolischen Abnormalitäten bedingen oxidativen Stress und pro-inflammatorische Konditionen, die ihrerseits ebenfalls Tumorstadium fördern können.

Als gesichert kann heute gelten, dass es eine Assoziation von Adipositas, Diabetes und Krebs gibt, wobei die pathophysiologischen Mechanismen noch weitgehend ungeklärt sind. Die bisherigen

epidemiologischen und klinischen Studien sind unzureichend und sollten mit besserem Design und Methoden erweitert werden. Die steigende Anzahl von Betroffenen und damit die Einordnung in Risikogruppen macht eine Intensivierung der Forschung auf diesem Gebiet zwingend.

Die Stiftung LebensBlicke hat mit diesem Symposium ihre Tradition fortgesetzt, auf wichtigen nationalen Kongressen (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)) wissenschaftliche Aussagen zu relevanten Themen in der Darmkrebsprävention durch Experten vortragen und diskutieren zu lassen. Der Dank gilt allen, die sich an der Veranstaltung beteiligt haben.

(Literatur über die Geschäftsstelle)