

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO  
Band 4

**Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014.**  
Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven.

**Herausgeber:**

Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1  
10178 Berlin  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)  
[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

**Autor:**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie e. V.

# Kolorektales Karzinom

## Beteiligte Experten:

Dirk Arnold, Michael Geißler, Ralf-Dieter Hofheinz, Christian Pox, Hans-Joachim Schmoll

## Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
  1. Epidemiologie
  2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
  1. Pathogenese
  2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
  3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
  4. Methoden der Früherkennung
    1. Stuhluntersuchungen
      1. Nachweis von okkultem Blut im Stuhl
      2. Nachweis von Karzinom-assoziierten DNS-Veränderungen
      3. Andere Stuhluntersuchungen
    2. Flexible Endoskopie
    3. CT-Kolonographie
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
  1. Stuhluntersuchung
    1. Nutzen
      1. Inzidenz
      2. Krebspezifische Mortalität
      3. Gesamt mortalität
    2. Risiken
      1. Belastungen durch die Untersuchung
      2. Nebenwirkungen / Komplikationen
      3. Falsch positive Ergebnisse
      4. Falsch negative Ergebnisse
      5. Überbehandlung
      6. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen
      7. Numbers Needed to Screen
      8. Kosten
  2. Flexible Endoskopie
    1. Nutzen
      1. Inzidenz
      2. Krebsspezifische Mortalität
      3. Gesamt mortalität
    2. Risiken
      1. Belastungen durch die Untersuchung
      2. Nebenwirkungen / Komplikationen
      3. Falsch positive Ergebnisse
      4. Falsch negative Ergebnisse
      5. Überdiagnostik
      6. Numbers Needed to Screen
      7. Kosten
    3. CT-Kolonographie
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
  1. Personen mit hohem Risiko
  2. Personen mit niedrigem Risiko
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

## 1. Bedarf

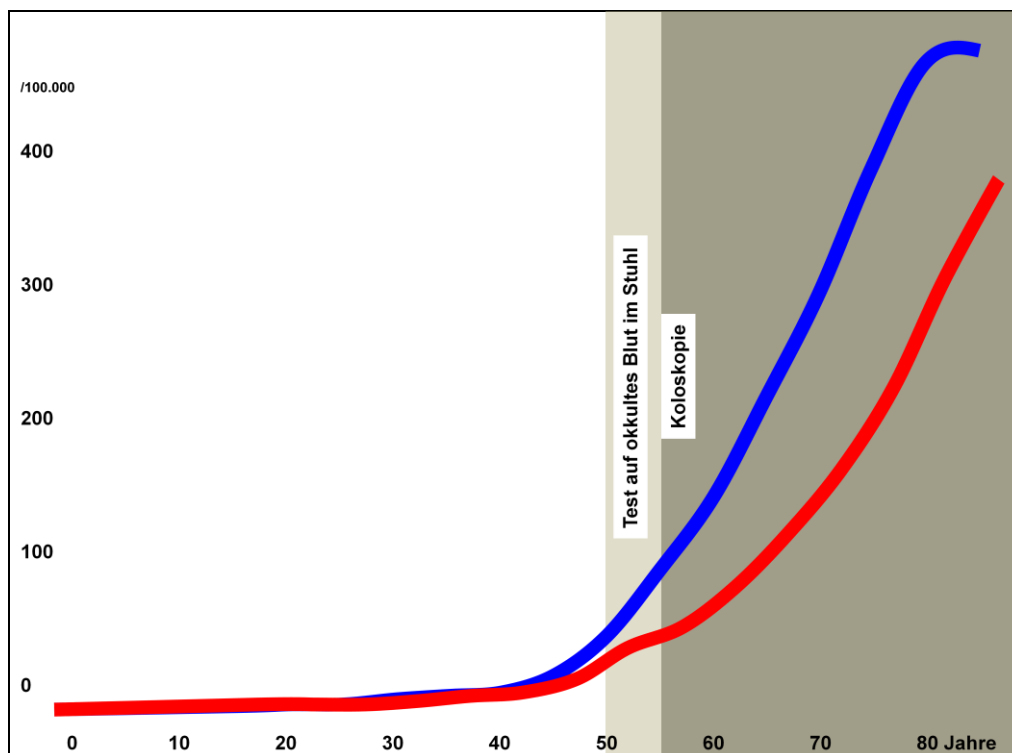
### 1.1. Epidemiologie

In der Auswertung der deutschen Krebsregister werden alle Formen von Dickdarm- und Analkrebs zusammengefasst. Auf der Basis der für das Jahr 2010 veröffentlichten Daten werden für 2014 insgesamt 63.900 neue Erkrankungsfälle erwartet [14]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter Stelle, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die Inzidenz ist in Deutschland seit 1980 kontinuierlich gestiegen, bis 2006 bei Männern um 34% und bei Frauen um 26%. Aktuell sinken die altersstandardisierten Erkrankungsraten leicht. Auch die absoluten Fallzahlen steigen trotz des demographischen Wandels mit zunehmendem Alter der Bevölkerung nicht. Das mittlere Erkrankungsalter beim Darmkrebs liegt für Frauen bei 75, für Männer bei 71 Jahren. Etwa 10% der Patienten erkranken vor dem 55. Lebensjahr.

Die Mortalität ist für das Rektumkarzinom seit Beginn der 1980er Jahre kontinuierlich gesunken, für das Kolonkarzinom seit dem Beginn der 1990er Jahre. Innerhalb der letzten 10 Jahre sind die altersstandardisierten Sterberaten in Deutschland um 20% gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 64%. Patienten mit Kolonkarzinom haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit Rektumkarzinom. Die absolute Differenz liegt bei 3% [29].

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim kolorektalen Karzinom [14] und Früherkennungsprogramm**



Altersspezifische Erkrankungsraten in Deutschland 2009-2010 [14]; **blaue** Kurve für Männer, **rote** Kurve für Frauen

### 1.2. Risikofaktoren

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [5, 19, 20]:

- hereditär
  - definierte genetische Krankheitsbilder (etwa 3% der Neuerkrankungen), z. B. Lynch-Syndrom
  - familiäre Belastung
    - kolorektales Karzinom bei Verwandten ersten Grades
- Veränderungen der Darmschleimhaut
  - kolorektale Adenome als Vorläufer sporadischer Karzinome (Adenom-Karzinom-Sequenz)
  - chronisch entzündliche Darmerkrankungen (insbesondere Colitis ulcerosa)
- toxisch und Lebensstil
  - hoher Alkoholkonsum
  - Rauchen
  - Ernährung: ballaststoffarm, fettreich, hoher Anteil an rotem Fleisch und verarbeiteten Wurstwaren, geringer Anteil an Gemüse
  - Adipositas, Bewegungsmangel

## 2. Grundlagen

### 2.1. Pathogenese

Das kolorektale Karzinom ist biologisch heterogen. Neben dem „klassischen“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz mit primären Mutationen im *APC*-Gen und chromosomaler Instabilität gibt es den Entstehungsweg über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor (CpG)-Methylierungen und hoher Mikrosatelliten-Instabilität, sowie Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Dickdarms.

Die große Mehrzahl kolorektaler Karzinome entwickelt sich langsam. Die Zeitspanne zwischen ersten, endoskopisch oder durch okkultes Blut im Stuhl nachweisbaren, Veränderungen und der klinischen Diagnose eines kolorektalen Karzinoms (sojourn time) wurde mit 3,6 bis 6,7 Jahren, in Deutschland auf der Basis des Koloskopie-Screenings mit 4,5 bis 5,8 Jahren berechnet [6]. Karzinome auf dem Boden serratierter Adenome entstehen deutlich schneller.

### 2.2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose von Patienten mit neu diagnostiziertem, kolorektalen Karzinom ist stadienabhängig. Eine Auswertung der GEKID Cancer Survival Working Group ergab für den Zeitraum von 2002-2006 eine relative, altersadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate für lokal begrenzte Stadien (ohne positive Lymphknoten) von 89,5%, für lokal fortgeschrittene Stadien von 65,4% und für metastasierte Stadien von 14,9% [29].

### 2.3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Durch den Einsatz adjuvanter medikamentöser Therapie wurde die Prognose von Patienten in den Stadien II und III verbessert. Die 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate stieg im Stadium III durch Fluoropyrimidin-haltige Therapie um 7-10% und durch Kombination mit Oxaliplatin um weitere 6-7% [5, 19, 20, 36]. Im Stadium II stieg die Überlebensrate um 3-5%. Das Therapieziel von Patienten im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25% der Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalen Karzinom ein kuratives Potential besteht.

## 2. 4. Methoden der Früherkennung

### 2. 4. 1. Stuhluntersuchungen

Stuhluntersuchungen sind attraktiv, weil sie nicht invasiv und zeitlich wenig belastend sind. Das Anforderungsprofil fordert eine leichte Handhabbarkeit, Zuverlässigkeit, hohe Sensitivität und Spezifität. Keines der bisher verfügbaren Testverfahren erfüllt diese Kriterien in optimaler Weise.

#### 2. 4. 1. 1. Nachweis von okkultem Blut im Stuhl

Karzinome und Polypen können in das Darmlumen bluten. Der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl (Fecal Occult Blood Test (FOBT)) ist ein geeignetes Verfahren in der Frühdiagnostik des kolorektalen Karzinoms. Ein positives Ergebnis ist der Trigger für die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung, ggf. mit Biopsie verdächtiger Läsionen und / oder Polypektomie.

Die verfügbaren Tests beruhen auf der Peroxidase-Aktivität des Häm-Moleküls (Guajaktest) (gFOBT), oder auf immunchemischen Methoden (iFOBT). In den großen, prospektiv randomisierten Studien wurde der Guajak Test eingesetzt, er ist in Deutschland Bestandteil des von den Krankenkassen finanzierten Darmkrebs-Screenings. Die Sensitivität des Guajaktests liegt bei 13-38% für den Nachweis kolorektaler Karzinome und bei 11-31% für den Nachweis größerer Polypen [13]. Pflanzliche Peroxidasen in der Ernährung und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt können ein falsch positives, Vitamin C ein falsch negatives Ergebnis liefern.

Die neueren immunologischen Verfahren verwenden Antikörper zum Nachweis von menschlichem Hämoglobin. Die verfügbaren Tests unterscheiden sich. Sie können sowohl qualitativ als binäres Ergebnis (positiv oder negativ) vom Betroffenen selbst als auch qualitativ im Labor mit einer validierten Detektionsschwelle ausgewertet werden. Die immunologischen Tests haben mit 56-88% für kolorektale Karzinome und mit 27-67% für größere Polypen eine signifikant höhere Sensitivität als der Guajaktest [13, 15]. Die Spezifität ist mit 91%–98% für die immunologischen Verfahren etwas niedriger als der Guajaktest (98%–99%) [46].

Der Guajaktest erfordert die Untersuchung von drei Stühlen, beim immunchemischen Test scheint eine einmalige Untersuchung ausreichend. Auch dieser Unterschied kann einen Einfluss auf die Compliance haben.

#### 2. 4. 1. 2. Nachweis von Karzinom-assoziierten DNS-Veränderungen

Ein anderer Ansatz ist der Nachweis von Karzinom-assoziierten DNS-Veränderungen im Stuhl. Als Marker in bisher verfügbaren Testverfahren werden DNS-Mutationen in einzelnen Genen, Marker von Mikrosatelliteninstabilität oder die Hypermethylierung der Promoter von Tumorsuppressorgenen genutzt. In größeren prospektiven Studien mit unterschiedlichen Testverfahren lag die Sensitivität für den Nachweis kolorektaler Karzinome bei 25 bzw. 52%, die Spezifität bei 94 bzw. 96% [23, 24]. Die Sensitivität für den Nachweis von Polypen  $\geq 10$ mm lag bei 15,5% bzw. 46%. Im Vergleich zeigte der Nachweis von DNS-Veränderungen eine höhere Sensitivität als der Nachweis von okkultem Blut [24].

Ein neuerer Multi-Test beinhaltet die molekulare Untersuchung auf veränderte Methylierung der Promoterregionen von *BMP3* und *NDRG4*, auf mutiertes *KRAS* sowie einen immunchemischen Test auf menschliches Hämoglobin. In einer aktuell publizierten, vergleichenden Studie wurden Sensitivität und Spezifität des Multi-Tests, des einmaligen immunchemischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl und die Koloskopie innerhalb einer Screening-Population verglichen. Der Multi-Test erreichte eine signifikant höhere Sensitivität für die Detektion kolorektaler Karzinome und hochgradiger Dysplasien von 83,7% gegenüber 63,5% mit dem immunchemischen Test (iFOBT). Allerdings war die Spezifität bei Personen mit negativer Koloskopie mit 89,8% für den Multi-Test deutlich geringer als 96,4% für den immunchemischen Test, entsprechend einer höheren Zahl falsch positiver Befunde [25].

Daten prospektiver Studien zum Einfluss der Testung von Karzinom-assoziierten DNS-Veränderungen auf die Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome liegen nicht vor.

In Deutschland und in den europäischen Leitlinien werden die Stuhluntersuchungen auf Karzinom-assoziierte DNS-Veränderungen nicht empfohlen. In Deutschland werden die Kosten nicht von den Krankenkassen übernommen. In den USA werden diese Stuhluntersuchungen von der United States Preventive Services Task Force [46, 48] nicht, von anderen Fachgesellschaften aber als Alternative empfohlen [24].

#### **2. 4. 1. 3.      Andere Stuhluntersuchungen**

Andere Ansätze zur Untersuchung Tumor-assoziiierter Veränderungen im Stuhl wie die Analyse der Pyruvatkinase-Isoenzym M2 (M2-PK) [17, 43], Transferrin im Stuhl [9] u. a. haben sich wegen nicht ausreichender Sensitivität und Spezifität und/oder des Fehlens vergleichender und prospektiver Daten bisher nicht durchgesetzt.

#### **2. 4. 2.           Flexible Endoskopie**

Die retrograde endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms vom Anus bis zur Ileozökalklappe erlaubt die Visualisierung aller Schleimhautveränderungen und, im selben Untersuchungsvorgang, die endoskopische Abtragung von Polypen. Sie hat damit eine duale Funktion als Maßnahme der sekundären Prävention in Form einer Früherkennung und als eine Form der primären Prävention durch Vermeidung von Karzinomen durch Abtragung von Polypen. Die totale Endoskopie ist die Screening-Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität [5, 13, 45, 46, 48]. Die Sensitivität liegt bei 88-98% für Polypen  $\geq 10$ mm und bei 87% für kleinere Polypen (6–9mm). Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis kolorektaler Karzinom reicht in Kombination von erfahrenem Endoskopiker und pathohistologischer Untersuchung an die 100%. Die Sigmoidoskopie als flexible Endoskopie von Rektum und Sigma hat eine Sensitivität von 83% für fortgeschrittene Polypen und von 58-75% für kolorektale Karzinome. Hier spiegelt sich die Zahl der durch die Sigmoidoskopie methodenbedingt nicht nachweisbaren Karzinome des proximalen Dickdarms wieder.

Ergebnisse prospektiv randomisierter Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung liegen nur für die Sigmoidoskopie vor. Dennoch gilt die totale Koloskopie als Goldstandard. Die digitale rektale Untersuchung ist obligater Bestandteil der flexiblen Endoskopie des unteren Gastrointestinaltraktes.

#### **2. 4. 3.           CT-Kolonographie (virtuelle Koloskopie)**

Kolonographie bezeichnet die Darstellung von Kolon und Rektum mittels eines basierten Schnittbildverfahrens. Die meisten Erfahrungen wurden mit der CT-Kolonographie gesammelt, eine andere Methode ist die MR-Kolonographie. Die Sensitivität der CT-Kolonographie für den Nachweis von kolorektalen Karzinom liegt bei 96-100%, für die Entdeckung von Polypen  $\geq 10$ mm bei 88%, für Polypen 6-9mm bei 79% [10].

### **3.                   Status der Früherkennung in Deutschland**

Früherkennung von Darmkrebs gehört in Deutschland zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Die vorhandenen Daten zum Nutzen von Früherkennungsmaßnahmen bei asymptomatischen Personen werden national und regional unterschiedlich interpretiert. Die für Deutschland aufgelisteten Angebote gelten seit dem Jahr 2000, siehe [Tabelle 1](#). Zum Vergleich sind die Empfehlungen aus Österreich aufgeführt.

#### ***Tabelle 1: Darmkrebs-Screening in Deutschland und Österreich***

| Untersuchung                              | Deutschland   | Österreich                    |
|---|---|-------------------------------|
| Digitale Rektale Untersuchung             | jährlich ab dem 45. Lebensjahr (Lj)   | jährlich ab dem 40. Lj.       |
| Test auf okkultes Blut (Guajaktest, FOBT) | jährlich zwischen dem 50. und 54. Lj.<br>zweijährlich ab dem 55. Lj. als Alternative zur Koloskopie | jährlich ab dem 40. Lj.       |
| Totale Koloskopie                         | ab dem 55. Lj.<br>Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund*                             | ab dem 50. Lj. alle 5-7 Jahre |

\* Weitere, individuelle Vorgaben zur Wiederholung der Koloskopie werden vom Untersucher in Abhängigkeit vom Ergebnis der Erstuntersuchung gegeben.

Die jährliche Zahl der Untersuchungen auf Blut im Stuhl liegt in Deutschland bei 4.000.000 [2]. Das entspricht einer Teilnehmerate an diesem Screening von etwa 17% der anspruchsberechtigten Frauen und etwa 12% der anspruchsberechtigten Männer im Alter von 55-74 Jahren. Die jährlichen Teilnehmeraten am koloskopischen Screening lagen in Deutschland in den Jahren 2003 bis 2008 bei durchschnittlich 2,6% der Anspruchsberechtigten [8]. Kumuliert hatten im Jahr 2012 22,2% der anspruchsberechtigten Frauen und 20,1% der anspruchsberechtigten Männer am Koloskopie-Screening teilgenommen [2]. Die regionalen Unterschiede der Teilnahme sind erheblich und schwanken zwischen 16,3% (Männer in Hessen) und fast 40% (Frauen in Hamburg).

#### 4. Ergebnisse der Früherkennung

##### 4.1. Stuhluntersuchung

In den prospektiv randomisierten Studien zum Einfluss des Screenings auf die krebsspezifische Mortalität wurde der Guajaktest verwandt. Die Altersspanne der in die Studien eingeschlossenen Personen lag zwischen 45 und 80 Jahren. Ein positives Ergebnis bei den drei zu untersuchenden Stuhlproben triggerte die Durchführung einer Koloskopie.

##### 4.1.1. Nutzen

Ergebnisse der aktuellen Cochrane-Metaanalyse methodisch hochwertiger, randomisierter klinischer Studien sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst [22].

**Tabelle 2: Ergebnisse der Testung auf okkultes Blut zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms [22]**

| Parameter                          | N       | Risikovergleich |           | Relatives Risiko | Konfidenz-Intervall |
|------------------------------------|---------|-----------------|-----------|------------------|---------------------|
|                                    |         | Kontrolle       | Screening |                  |                     |
| Inzidenz (Stuhltest)               | 329.536 | 20/1.000        | 19/1.000  | 0,95             | 0,88 – 1,02         |
| Spezifische Mortalität (Stuhltest) | 329.642 | 8/1.000         | 7/1.000   | 0,86             | 0,80 – 0,92         |
| Gesamtmortalität (Stuhltest)       | 329.642 | 254/1.000       | 254/1.000 | 1                | 0,99 – 1,01         |

##### 4.1.1.1. Inzidenz

Die Inzidenz kolorektaler Karzinome lag in der Cochrane-Metaanalyse von 2013 etwas, aber statistisch nicht signifikant, niedriger als in der Kontrollgruppe, siehe [Tabelle 2](#). Dieses Ergebnis kann durch die prophylaktische Polypektomie im Rahmen der endoskopischen Abklärung positiver Stuhlbefunde bedingt sein.

In der in Spanien durchgeführten Screening-Studie zum Vergleich des immunchemischen Nachweises von okkultem Blut versus der Koloskopie wurden in beiden Gruppen kolorektale Karzinome gleich häufig, Polypen  $\geq 10$  mm doppelt so häufig in der Koloskopie-Gruppe gefunden [32].

Der immunchemische Nachweis von okkultem Blut im Stuhl (iFOBT) erhöht die Detektionsrate von Adenomen und Karzinomen [1, 12, 13, 33, 45].

#### **4. 1. 1. 2.      Krebspezifische Mortalität (relative Mortalität)**

Für den Einfluss auf die krebsspezifische Mortalität wird in der Cochrane-Metaanalyse eine Senkung um 14% errechnet, siehe [Tabelle 2](#) [22]. In der in Minnesota durchgeführten Studie ist der positive Einfluss höher, auch höher bei jährlichem gegenüber zweijährlichem Screening [40]. Die Rate der Personen, die der ersten Einladung zum Screening nicht folgten, lag in den Studien der Metaanalyse zwischen 33 und 46%, für die Teilnahme am Screening insgesamt zwischen 22 und 40% [18]. Bei rechnerischer Korrektur für am Screening teilnehmende Personen lag die Senkung der relativen Mortalität bei 25% [18]. Daten randomisierter Studien für längere Screening-Intervalle als zwei Jahre liegen nicht vor. Es gibt keine Hinweise auf altersabhängige Unterschiede im Nutzen der Früherkennung durch Nachweis von okkultem Blut im Stuhl. Die „European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis“ empfehlen, dass zumindest Personen im Alter zwischen 60-64 Jahren als der Zeitspanne mit der höchsten Inzidenz und Mortalität in die Früherkennung eingeschlossen werden sollten [45]. Aus dieser Kernzeitspanne sollte das Programm auf Jüngere und Ältere in Abhängigkeit von den Ressourcen und unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Bewertung ausgedehnt werden.

Zum Einfluss der sensitiveren iFOBT-Früherkennung auf die krebsspezifische Mortalität liegt bisher keine große randomisierte Studie vor, die dem deutschen Früherkennungsprogramm entspricht. Hinweise auf eine signifikante Senkung der krebsspezifischen Mortalität kommen von vergleichenden Fall-Kontroll-Studien [12]. Entsprechend fehlen auch Studien zum optimalen Screening-Intervall. Im Analogieschluss auf Daten zur gFOBT-Früherkennung empfehlen die EU-Guidelines, Intervalle von 3 Jahren nicht zu überschreiten.

#### **4. 1. 1. 3.      Gesamtmortalität**

Weder in den Metaanalysen noch in den einzelnen, großen, randomisierten Studien mit langer Beobachtungszeit zeigt sich ein Einfluss des Screenings auf okkultes Blut auf die Gesamtmortalität [22].

#### **4. 1. 2.      Risiken**

##### **4. 1. 2. 1.      Belastungen durch die Untersuchung**

Die Belastung der Betroffenen durch die Stuhltests ist gering. Die Durchführung erfordert keinen Arbeitsausfall. Die Entnahme der Stuhlprobe erfolgt zu Hause und durch den Betroffenen selbst. Der Guajaktest wird in Praxen oder Apotheken ausgewertet, die immunologischen Tests werden durch die Betroffenen selbst oder zentral im Labor ausgewertet.

In der bisher größten, prospektiv randomisierten, in Spanien durchgeführten Screening-Studie zum Vergleich der Koloskopie mit dem immunchemischen Nachweis von okkultem Blut war die Akzeptanz des Stuhltests bei den eingeladenen Personen mit 34,2% signifikant höher als die Akzeptanz der Koloskopie mit 24,6% [30]. In den Niederlanden war die Akzeptanz des immunchemischen Tests mit



61,5% am höchsten, gefolgt vom Guajaktest mit 49,5% und der flexiblen Sigmoidoskopie mit 32,4% [21].

In den großen prospektiven Studien zum Wert lag die kumulative Rate von Personen, bei denen aufgrund eines positiven Tests eine flexible Endoskopie empfohlen wurde, zwischen 2,6 und 6,4% [26, 28, 39].

#### **4. 1. 2. 2. Nebenwirkungen / Komplikationen**

Komplikationen können bei einer durch das Ergebnis der Stuhluntersuchungen veranlassten Koloskopie auftreten, siehe [Kapitel 4. 2. 2. 2.](#)

#### **4. 1. 2. 3. Falsch positive Ergebnisse**

Der Guajaktest entdeckt auch pflanzliche Peroxidasen. Die früher getätigten Ernährungsempfehlungen vor der Stuhluntersuchung wurden inzwischen revidiert, können auch einen negativen Einfluss auf die Compliance gehabt haben. Weder der Guajak- noch die immunologischen Tests sind spezifisch für Blutungen aus dem unteren Gastrointestinaltrakt. Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt ergeben ebenfalls ein falsch positives Ergebnis in Bezug auf das Ziel der Früherkennung maligner und prämaligener Veränderungen des Kolons und Rektums.

#### **4. 1. 2. 4. Falsch negative Ergebnisse**

Die niedrige Sensitivität des Guajaktests führt zu einer hohen Rate falsch negativer Ergebnisse. Jährliche Untersuchungen erhöhen die Sensitivität, führen aber auch zu einer höheren Rate von falsch positiven Ergebnissen und von Überdiagnostik [28]. Immunologische Testverfahren können die Sensitivität signifikant erhöhen.

#### **4. 1. 2. 5. Überdiagnostik**

Neben der Überdiagnostik durch Abklärung falsch positiver Befunde werden durch das Screening auch Befunde diagnostiziert und potenziell operiert, die während der Lebenszeit der Betroffenen zu keinen Beschwerden und nicht zu einer Verkürzung der Lebenszeit geführt hätten. Die Empfehlungen in Deutschland enthalten für den Darmkrebs, anderes als beim Brustkrebs-Screening, keine obere Altersempfehlung. Es wird jedoch empfohlen, die Empfehlung zum Screening individuell unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen zu treffen [5]. Retrospektive Kohortenanalysen suggerieren, dass Screening für kolorektale Karzinome nur bei Personen sinnvoll ist, die eine voraussichtliche Lebenserwartung von 10 Jahren und mehr haben [27].

#### **4. 1. 2. 6. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen**

Ein falsch positiver Test bedeutet für die Betroffenen eine starke psychische Belastung bis zur Abklärung der Befunde durch die Koloskopie und ggf. die Durchführung weiterer invasiver Diagnostik zum Ausschluss einer Blutungsquelle im oberen Gastrointestinaltrakt.

#### **4. 1. 2. 7. Numbers Needed to Screen**

In der Cochrane-Analyse auf der Basis von gFOBT wurde die Anzahl der zum Screening einzuladenden Personen zur Verhinderung eines krebspezifischen Todesfalles mit 1.176 [18] berechnet. Die Zahl kann durch die Verwendung verbesserter Guajak- oder immunchemischer Tests sinken [33].

#### 4. 1. 2. 8. Kosten

Eine Studie aus den Niederlanden hat eine höhere Kosteneffizienz für die immunologische Stuhluntersuchung im Vergleich zum Guajaktest ergeben [44].

#### 4. 2. Flexible Endoskopie

Die endoskopische Früherkennung beim kolorektalen Karzinom hat eine duale Funktion:

- Früherkennung invasiver Karzinome
- Früherkennung und Entfernung präkanzeröser Läsionen.

#### 4. 2. 1. Nutzen

Ergebnisse der aktuellen Cochrane Metaanalyse methodisch hochwertiger, randomisierter klinischer Studien sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst [22]. In den zugrundeliegenden Studien war die Sigmoidoskopie, nicht die totale Koloskopie, als Screening-Methode verwandt worden. Die Altersspanne der Studienteilnehmer lag in zwei der großen Studien zwischen 55 und 64, in einer Studie zwischen 55 und 74 Jahren.

**Tabelle 3: Ergebnisse der flexiblen Endoskopie zur Früherkennung kolorektaler Karzinome [22]**

| Parameter                               | N       | Risikovergleich |           | Relatives Risiko | Konfidenz-Intervall |
|---|---------|-----------------|-----------|------------------|---------------------|
|   |         | Kontrolle       | Screening |                  |                     |
| Inzidenz (Sigmoidoskopie)               | 414,744 | 20/1.000        | 16/1.000  | 0,82             | 0,73 – 0,90         |
| Spezifische Mortalität (Sigmoidoskopie) | 414,744 | 8/1.000         | 6/1.000   | 0,72             | 0,65 – 0,79         |
| Gesamt mortalität (Sigmoidoskopie)      | 364.827 | 254/1.000       | 249/1.000 | 0,98             | 0,95 – 1,01         |

#### 4. 2. 1. 1. Inzidenz

Die Inzidenz kolorektaler Karzinome war in der Metaanalyse signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Hier spiegelt sich der duale Effekt der endoskopischen Früherkennung wieder. Sie dient sowohl der Früherkennung von kolorektalen Karzinomen in frühen Stadien als auch der prophylaktischen Entfernung präkanzeröser Veränderungen, d. h. von Polypen. Der prophylaktische Effekt der Polypektomie zur Verhinderung kolorektaler Karzinome wurde in verschiedenen Kohortenstudien mit 76-90% berechnet [47]. In einer aktuelleren Kohortenstudie aus den USA wurde der positive Effekt der koloskopischen Polypektomie auf die krebsspezifische Mortalität mit einem Hazard Ratio von 0,47 (0,26-0,80) berechnet [49].

Bis zu zwei Drittel der kolorektalen Karzinome und der größeren Polypen sind in Sigma und Rektum lokalisiert, und damit der Sigmoidoskopie zugänglich. Weiter proximal (linksseitiges Colon descendens, Colon transversum, Colon ascendens und Coecum) lokalisierte, invasiv maligne oder prä-maligne Veränderungen werden durch die Sigmoidoskopie nicht erfasst [2].

In Deutschland wurden im Jahr 2012 fortgeschrittene Adenome bei 7,7 Prozent der Männer und 4,6 Prozent der Frauen gefunden. Ein kolorektales Karzinom wurde bei 1,3 Prozent der Männer und 0,7

Prozent der Frauen entdeckt. Über den gesamten Zeitraum von 2003-2012 wurden 69% der Karzinome in einem frühen Tumorstadium (UICC I oder II) diagnostiziert [37].

#### **4. 2. 1. 2.      Krebspezifische Mortalität**

Die Sigmoidoskopie senkt die krebspezifische Mortalität signifikant, in der Metaanalyse um 28% [22]. Die Ergebnisse der großen Studien variieren zwischen 22 und 31%. Die Studien unterscheiden sich in Bezug auf die Häufigkeit der Endoskopie, das Alter der eingeladenen Personen, die Regeln zur Entfernung oder Überwachung kleiner Polypen, und die Dauer der Nachbeobachtung.

#### **4. 2. 1. 3.      Gesamtmortalität**

Weder in den Metaanalysen noch in den einzelnen, großen, randomisierten Studien mit langer Beobachtungszeit zeigte sich ein Einfluss des endoskopischen Screenings auf die Gesamtmortalität [22].

#### **4. 2. 2.          Risiken**

##### **4. 2. 2. 1.      Belastungen durch die Untersuchung**

Belastungen einer Koloskopie sind die Darmreinigung und ihre Vorbereitung, die Anwendung sedierender Medikamente sowie der invasive Eingriff selbst. In der Regel bedeutet die totale Koloskopie den Arbeitsausfall von einem Tag.

Für die Hauptzielgruppe der 55-74-Jährigen liegt in Deutschland die kumulative Rate der Teilnehmer am Koloskopie-Programm für Männer bei 18,3 und für Frauen 20,1% [35].

##### **4. 2. 2. 2.      Nebenwirkungen / Komplikationen**

Bei einer Koloskopie können Komplikationen auftreten, insbesondere wenn eine Polypektomie erforderlich wird. Typische Komplikationen sind Blutungen, Perforationen und kardiopulmonale Beschwerden. Eine Aufarbeitung von 2.821.392 Screening-Koloskopien aus Deutschland zwischen 2003 und 2008 ergab eine Gesamtkomplikationsrate von 2,8/1.000 Koloskopien, schwere Komplikationen bei 0,58/1.000 Koloskopien [31]. Bei den schwerwiegenden Komplikationen standen signifikante Blutungen an erster Stelle (0,29/1.000 Koloskopien), gefolgt von Perforationen (0,22/1.000 Koloskopien). Die erweiterte Auswertung von 4.950.000 Screening-Koloskopien bis zum Jahr 2012 zeigte einen Rückgang der Gesamtkomplikationsrate auf 2/1.000 Koloskopien im Jahr 2012 [2]. Die Häufigkeit von Komplikationen steigt mit dem Lebensalter der Patienten an und liegt bei über 80-jährigen fast dreimal höher als in der jüngsten Altersgruppe der 55-bis 59-Jährigen. Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre steigt auch die Rate inkompletter Koloskopien. Eine Metaanalyse der U. S. Preventive Services Task Force hatte eine Komplikationsrate von 2,8 stationär behandlungsbedürftigen Ereignissen je 1.000 Koloskopien ergeben [46, 48].

##### **4. 2. 2. 3.      Falsch positive Ergebnisse**

Das Risiko falsch positiver Ergebnisse ist in der Kombination von Koloskopie und Biopsie bzw. Polypektomie niedrig.

##### **4. 2. 2. 4.      Falsch negative Ergebnisse**

Die Rate kolorektaler Karzinome, die innerhalb von 3-5 Jahren nach einer Koloskopie diagnostiziert werden, liegt zwischen 2,9 und 7,9% [34]. In Deutschland wurden weibliches Geschlecht sowie

Lokalisation des Karzinoms in Coecum und Colon ascendens als unabhängige Risikofaktoren für Intervallkarzinome identifiziert [7].

#### **4. 2. 2. 5. Überdiagnostik**

Die Gestaltung flächendeckender Screening-Programme aufgrund der verfügbaren Daten ist national und regional unterschiedlich. In Deutschland ist kein oberes Alterslimit festgelegt. Dies beinhaltet das Risiko von Früherkennungskoloskopien bei Personen mit einem sehr niedrigen Risiko, an den Folgen eines kolorektalen Karzinoms zu erkranken und zu versterben.

#### **4. 2. 2. 6. Numbers Needed to Screen**

Die Anzahl der asymptomatischen Personen, die zur Verhinderung eines krebspezifischen Todesfalles zum Screening eingeladen werden müssen, hängt von der Screening-Methode ab. Für die Sigmoidoskopie ergaben sich Zahlen von 489 [4] und 871 [38].

#### **4. 2. 2. 7. Kosten**

Eine Koloskopie ist Personal- und Kosten-aufwändig. Sie wird von qualifizierten Ärzten durchgeführt. In Deutschland wurde bei 30,2% der Männer und 19,1% der Frauen mindestens ein Adenombefund erhoben. In der Regel werden diese auffälligen Befunde direkt während der Koloskopie mittels Biopsie oder Schlinge abgetragen. Dadurch verlängert sich die Untersuchungszeit. Bei größeren und komplizierten Polypen kann eine erneute Koloskopie unter stationären Bedingungen erforderlich sein.

Eine französische Studie hat die beste Kosteneffizienz für immunologische Stuhluntersuchungen ergeben, gefolgt von flexibler Sigmoidoskopie und gefolgt von der Koloskopie [16].

### **4. 3. CT-Kolonographie**

In einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie zum Vergleich von CT-Kolonographie versus Koloskopie war die Detektionsrate aller neoplastischen Veränderungen  $\geq 6$  mm mit 8,7 vs 6,1% signifikant höher für das endoskopische gegenüber dem Schnittbildverfahren [41]. Allerdings lag die Teilnehmerate am Kolonographie-Screening mit 34% signifikant höher als die Teilnehmerate für die Koloskopie mit 22%.

Spezifische Komplikationen der CT-Kolonographie sind selten. Patienten mit bekannter Jodkontrastmittel-Allergie oder Hyperthyreose werden von der Untersuchung ausgeschlossen. Ionisierende Strahlen sind mit einem erhöhten Risiko für Zweitmalignome assoziiert. Die Strahlenbelastung ist abhängig von der Untersuchungstechnik. Mit Niedrigdosis-Protokollen liegt sie bei 4mSv, sonst bei 7-8 mSv [11].

Die Zahl der Teilnehmer in kontrollierten klinischen Studien zur CT-Kolonographie ist nicht sehr hoch, verglichen mit Studien zum Wert der Koloskopie oder des FOB-Tests. In einer prospektiven Beobachtungsstudie aus den USA lag die Zahl von Personen, die zur Koloskopie aufgrund des Ergebnisses der CT-Kolonographie geschickt wurden, bei 7,9%. In der bisher größten randomisierten Studie lag die Koloskopie-Rate bei 8,6%. Wenn auch Personen mit 6-9mm großen Polypen zur Nachfolgeuntersuchung geschickt worden wären, hätte die Koloskopie-Rate bei 16,7% gelegen.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die CT-Kolonographie nicht für die Vorsorge/Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung, sondern nur bei Personen mit inkompletter Koloskopie z. B. aufgrund von Adhäsionen und fortbestehendem Wunsch der betroffenen Person auf komplette Kolonbeurteilung [5].

## **5. Risiko-adaptierte Früherkennung**

### **5. 1. Personen mit hohem Risiko**

Für Personen mit definierter genetischer Belastung finden sich differenzierte Leitlinien sowohl auf der deutschen [4] als auch auf der europäischen Ebene [5, 36]. Ausgehend vom Konzept, dass Personen mit familiärem Risiko deutlich früher als Personen ohne familiäres Risiko erkranken, werden Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der genetischen Belastung bereits ab dem 40. Lebensjahr empfohlen. Als Faustregel gilt die Empfehlung einer Koloskopie in einem Alter, das 10 Jahre vor der Erkrankung des Index-Patienten liegt, spätestens aber im Alter von 50 Jahren [5, 36].

Ein Scoring-System auf der Basis von 9 vererbten und erworbenen Risikofaktoren kann auch die Grundlage für ein flächendeckendes, Risiko-adaptiertes Screening sein, ist aber nicht prospektiv validiert [42].

### **5. 2. Personen mit niedrigem Risiko**

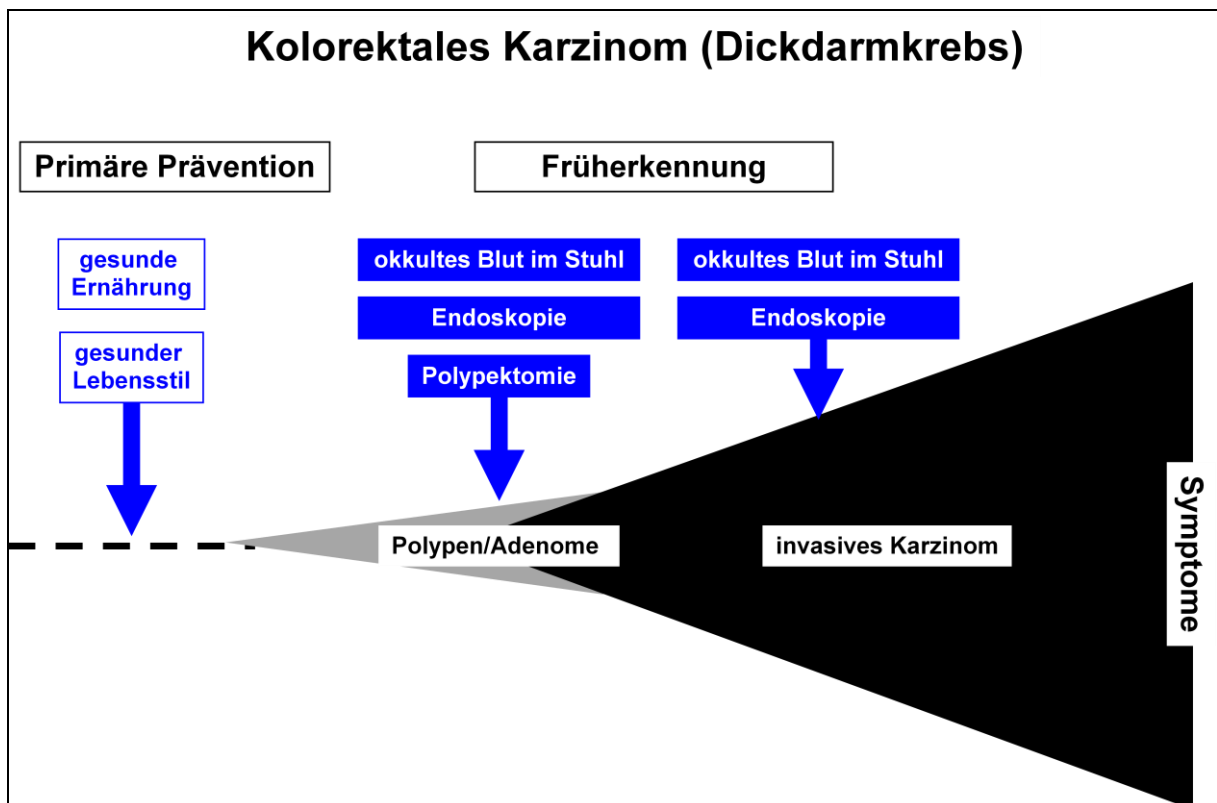
Personen ohne pathologische Befunde bei der Koloskopie haben ein niedriges Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms. Die EU Guidelines schlussfolgern, dass Nachfolgeuntersuchungen innerhalb von 10 Jahren nicht erforderlich sind und dass das Kontrollintervall auf 20 Jahre ausgedehnt werden kann [45].

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das kolorektale Karzinom ist der dritthäufigste maligne Tumor in Deutschland und steht an zweiter Stelle der krebisbedingten Todesfälle. Die Sterblichkeit sinkt kontinuierlich.
- Für die Früherkennung stehen nicht-invasive Untersuchungsverfahren des Stuhls als Trigger für die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung oder die direkte Durchführung einer flexiblen endoskopischen Untersuchung des Dickdarms zur Verfügung.
- Die Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut mittels des Guajaktests (gFOBT) senkt die krebsspezifische Mortalität. Sensitiver ist die immunchemische Untersuchung auf okkultes Blut (iFOBT). Sie wurde bisher nicht in prospektiv randomisierten Studien mit dem Endpunkt Mortalität validiert. Ein Multi-Test auf DNS Veränderungen und auf menschliches Hämoglobin führt zu einer weiteren Steigerung der Sensitivität aber auch der Rate falsch positiver Ergebnisse.
- Die Sigmoidoskopie mit prophylaktischer Polypektomie senkt die krebsspezifische Mortalität. Der Effekt ist stärker als der Effekt der Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut. Die totale Koloskopie steigert die Detektionsrate von Karzinomen und präkanzerösen Veränderungen, wurde aber bisher nicht prospektiv mit dem Endpunkt Mortalität validiert. Die Akzeptanz der Endoskopie ist deutlich geringer als die Akzeptanz nicht-invasiver Testverfahren. Die Gesamtmortalität wird durch das Screening nicht gesenkt.
- Risiken des Screenings sind Belastungen und Komplikationen durch die Endoskopie insbesondere bei der Durchführung von Polypektomien, falsch negative Ergebnisse der Stuhluntersuchungen und Überdiagnostik bei Personen mit niedrigem Erkrankungsrisiko.
- Für Personen mit hohem Erkrankungsrisiko aufgrund genetischer Belastung wird ein früher Beginn der Früherkennung mittels Endoskopie empfohlen. Für Personen ohne pathologische Befunde bei der Erstkoloskopie ist eine Nachfolgeuntersuchung erst nach 10 Jahren erforderlich.

Der Status der Früherkennung beim kolorektalen Karzinom ist graphisch in [Abbildung 2](#) dargestellt.

**Abbildung 2: Früherkennung beim kolorektalen Karzinom**



## 7. Literatur

1. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 334:155–159, 1996. PMID:8531971
2. Altenhofen L, Schäfer M, Fischer M et al.: Projekt wissenschaftliche Begleitung der Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland, 2012. [http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs\\_alle/Zusammenfassung\\_Jahresbericht\\_2010.pdf](http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Zusammenfassung_Jahresbericht_2010.pdf)
3. Anderson JC, Alpern Z, Messina CR et al.: Predictors of proximal neoplasia in patients without distal adenomatous pathology. *The American Journal of Gastroenterology* 99:472–477, 2004. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04093.x
4. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al.: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375: 1624–1633, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60551-X
5. AWMF S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021\\_007OLI\\_S3\\_KRK\\_14062013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLI_S3_KRK_14062013.pdf)
6. Brenner H, Altenhofen L, Katalinic A et al.: Sojourn time of preclinical colorectal cancer by sex and age: estimates from the German national screening colonoscopy database. *Am J Epidemiol* 174:1140-1146, 2011. DOI:10.1093/aje/kwr188
7. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M: Interval after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 61:1576-1582, 2012. [gutjnl-2011-301531v1](http://dx.doi.org/10.1136/gut.2011.241531)
8. Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M: Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(43): 753–9. DOI:10.3238/arztebl.2010.0753
9. Chen JG, Cai J, Wu HL et al.: Colorectal cancer screening: Comparison of transferrin and immunofecal occult blood test. *World J Gastroenterol* 18: 2682-2688, 2012. DOI:10.3748/wjg.v18.i21.2682
10. De Haan, van Gelder RE, Graser A et al.: Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol* 21:1747–1763, 2011. DOI:10.1007/s00330-011-2104-8
11. De Haan MC, Halligan S, Stoker J: Does CT colonography have a role for population-based colorectal cancer screening? *Eur Radiol* 22:1495–1503, 2012. DOI 10.1007/s00330-012-2449-7
12. Flitcroft KL, Irwig LM, Carter SM et al.: Colorectal cancer screening: Why immunochemical fecal occult blood tests may be the best option. *BMC Gastroenterology* 12:183, 2012. DOI: 10.1186/1471-230X-12-183
13. Garborg K, Holme O, Loberg M et al.: Current status of screening for colorectal cancer. *Annals of Oncology* 24: 1963–1972, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt157
14. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
15. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 56:210–214, 2007. DOI: [10.1136/gut.2006.101428](http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.101428)
16. Hassan C, Benamouzig R, Spada C, Ponchon T, Zullo A, Saurin JC, Costamagna G. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy* 43:780-793, 2011. DOI: 10.1055/s-0030-1256409

17. Haug U, Hundt S, Brenner H: Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study. *Brit J Cancer* 99:133-135, 2008. DOI: [10.1038/sj.bjc.6604427](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604427)
18. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001216. DOI: [10.1002/14651858.CD001216.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001216.pub2)
19. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Kolonkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
20. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>
21. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M et al.: Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 59:62–68, 2010. DOI:[10.1136/gut.2009.177089](https://doi.org/10.1136/gut.2009.177089)
22. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A et al.: Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD009259. DOI:[10.1002/14651858.CD009259.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009259.pub2)
23. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al.: Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 351:2704-2714, 2004. PMID:[15616205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616205/)
24. Imperiale TF, Noninvasive screening tests for colorectal cancer. *Dig Dis* 30(suppl 2):16-26, 2012. DOI: [10.1159/000341884](https://doi.org/10.1159/000341884)
25. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al.: Multi-target stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*: March 19, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1311194](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311194)
26. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C et al.: Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 39:846-851, 2004. DOI: [doi:10.1080/00365520410003182](https://doi.org/10.1080/00365520410003182)
27. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I et al.: Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ* 345:e8441, 2012. DOI:[10.1136/bmj.e8441](https://doi.org/10.1136/bmj.e8441)
28. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E: Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *The British Journal of Surgery* 95:1029–36, 2008. DOI: [10.1002/bjs.6136](https://doi.org/10.1002/bjs.6136)
29. Majek O, Gondos A, Lansen L et al.: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21<sup>st</sup> century. *Brit J Cancer* 106:1875–1880, 2012. DOI:[10.1038/bjc.2012.189](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.189)
30. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 129:422–428, 2005. DOI:[10.1053/j.gastro.2005.05.056](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.056)
31. Pox C, Altenhofen L, Brenner H et al.: Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 142:1460–1467, 2012. DOI:[10.1053/j.gastro.2012.03.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.022)
32. Quintero E, Castells A, Bujanda L et al.: Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 366:697-706, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1108895](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108895)
33. Raginel T, Puvinel J, Ferrand O et al.: A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 144:918-925, 2013. DOI:[10.1053/j.gastro.2013.01.042](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.042)



34. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF et al.: Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology* 2014. DOI: [10.1053/j.gastro.2014.01.013](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.013)
35. Schaefer C, Dubben HH, Weißbach L: Wer sorgt hier vor? *Onkologie* 17:220-234, 2011. DOI: [10.1007/s00761-010-1994-4](https://doi.org/10.1007/s00761-010-1994-4)
36. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with cancer, a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 23:2479-2516, 2012. DOI: [10.1093/annonc/mds236](https://doi.org/10.1093/annonc/mds236)
37. Schnoor M, Waldmann A, Eberle A et al.: Colorectal cancer incidence in Germany. Stage-shift 6 years after implementation of a colonoscopy screening program. *Cancer Epidemiology* 36: 417–420, 2012. DOI: [10.1016/j.canep.2012.04.008](https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.04.008)
38. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al.: Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 366:2345-2357, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1114635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114635)
39. Scholefield JH, Moss SM, Mangham et al.: Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 61:1036-1040, 2012. DOI: [10.1136/gutjnl-2011-300774](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300774)
40. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS et al.: Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 369:1106-1114, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1300720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300720)
41. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR et al.: Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 13:55-64, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70283-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70283-2)
42. Tao S, Hoffmeister M, Brenner H: Development and validation of a scoring system to identify individuals at high risk for advanced colorectal neoplasms: who should undergo colonoscopy screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013. S1542-3565(13)01297-4. DOI: [10.1016/j.cgh.2013.08.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.042)
43. Tonus C, Sellinger M, Koss K, Neupert G: Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 18:4004-4011, 2012. DOI: [10.3748/wjg.v18.i30.4004](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4004)
44. Van Rossum LG, van Rijn AF, Verbeek AL et al.: Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer* 128:1908-1917, 2011. DOI: [10.1002/ijc.25530](https://doi.org/10.1002/ijc.25530)
45. Von Karsa L, Patnick J, Segnan N et al.: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy* 45:51-59, 2013. DOI: [10.1055/s-0032-1325997](https://doi.org/10.1055/s-0032-1325997)
46. Whitlock EP, Lin JS, Liles E et al Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 149: 638–658, 2008. PMID: [18838718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838718/)
47. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al.: Prevention of colorectal cancer by coloscopic polypectomy. *N Engl J Med* 329:1977-1981, 1993. PMID: [8247072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8247072/)
48. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB: evaluating test strategies for colorectal cancer screening: A decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 149:659-669, 2008. PMID: [18838717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838717/)
49. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al.: Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 366:687-696, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1100370](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100370)

## 8. Adressen der Experten

### **Prof. Dr. med. Dirk Arnold**

Klinik für Tumorbiologie  
an der Albert-Ludwigs-Universität  
Klinik für Internistische Onkologie  
Breisacher Str. 117  
79106 Freiburg  
Tel.: 0761 206-1800  
E-Mail: [arnold@tumorbio.uni-freiburg.de](mailto:arnold@tumorbio.uni-freiburg.de)

### **Prof. Dr. med. Michael Geißler**

Klinikum Esslingen  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie, Gastroenterologie und Infektiologie  
Hirschlandstraße 97  
73730 Esslingen a. N.  
Tel.: 0711/3103 2451  
E-Mail: [M.Geissler@klinikum-esslingen.de](mailto:M.Geissler@klinikum-esslingen.de)

### **Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz**

Universitätsmedizin Mannheim  
III. Medizinische Klinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3  
68167 Mannheim  
Tel.: 0621/383-2855  
E-Mail: [ralf.hofheinz@umm.de](mailto:ralf.hofheinz@umm.de)

### **Dr. med. Christian Pox**

Ruhr-Universität Bochum  
Medizinische Klinik  
Knappschaftskrankenhaus  
In der Schornau 23-25  
D-44892 Bochum  
Tel.: 0234 299 83405  
E-Mail: [christian.p.pox@rub.de](mailto:christian.p.pox@rub.de)

### **Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll**

Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Klinik für Innere Medizin IV  
Onkologie/ Haematologie  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle  
Tel. 0345-5572924  
E-Mail: [hans-joachim.schmoll@uk-halle.de](mailto:hans-joachim.schmoll@uk-halle.de)