

Vorwort

Ein weit verbreiteter Irrglaube besteht in der Annahme, Krebs sei ein unvermeidbares Schicksal. Richtig ist, dass jeder Mensch ein persönliches Erkrankungsrisiko trägt, das er bis zu einem gewissen Grad selber beeinflussen kann.

Anliegen dieses Buches ist es, auf die verschiedenen Erkrankungsgefahren für Darmkrebs hinzuweisen, da je nach individuellem Risiko unterschiedliche Präventionsmaßnahmen notwendig sind. Es richtet sich an vermeintlich Gesunde, die sich über ihr Krebsrisiko und über Möglichkeiten einer Vorbeugung informieren wollen. Ziel ist es, den Einzelnen zu einer eigenen Kalkulation anzuregen, damit er die Entscheidung zu Vorbeugung und Vorsorge-Früherkennung autonom treffen kann.

Oft werden in den Medien Krebs verhütende Maßnahmen empfohlen, deren Wirksamkeit man durchaus kontrovers beurteilen kann. Einige sind sinnvoll, andere nutzlos, manche sogar gefährlich. Einige werden von den Krankenkassen bezahlt, für andere muss man selbst aufkommen. Sie alle werden hier erwähnt und kommentiert.

Gerade medizinischen Laien fällt es häufig schwer, sinnvolle von zweifelhaften und vorwiegend kommerziell bestimmten Angeboten zu unterscheiden. Dieses Buch soll auch helfen, die Notwendigkeit der so genannten Individuellen Gesundheitsleistungen (IGel.) richtig einzuschätzen. Es soll eine Entscheidungshilfe sein, ob, und wenn ja, welche vorbeugende Maßnahme angebracht ist.

Untersuchungen zur Früherkennung, mit dem Ziel einer Heilung versprechenden Therapie, standen bislang im Zentrum der Vorsorge. Dass seit Einführung der gesetzlichen Krebsvorsorge Darmkarzinomerkrankungen abgenommen haben, spricht für die Richtigkeit des Konzepts. Dennoch gibt es wichtige Argumente von Skeptikern, die die Wertigkeit in Frage stellen und Maßnahmen zur Vermeidung von Karzinomen für wichtiger erachten. Argumente „für und wider die gesetzliche Darmkrebsvorsorge“ werden eingehend behandelt. Sie sollen den Leser anregen, sich eine eigene Meinung zu bilden.

Die derzeitigen Untersuchungsmöglichkeiten zur Abklärung bei Krebsverdacht werden erwähnt und kommentiert. Methoden, die noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, sind heute überholt.

**Der Autor dieses Buches sieht
die Chancen primär in der
Krebsvorbeugung und der
Risiko adaptierten
Krebsfrüherkennung**

Manche Aktionen sind nicht nur überflüssig, sondern auch irreführend und riskant. Das Buch soll den Patienten auch vor sinnlosen Untersuchungen bewahren.

Die Beschäftigung mit dem individuellen Risiko und den Vorbeugemöglichkeiten dient der eigenen Gesundheitskompetenz. Mit diesem Buch sollen jedoch auch Menschen aus Bereichen des Gesundheitswesens, der Sozialversicherungen, einschließlich Ärzte angesprochen werden, die ebenso wie der Autor dieses Buches der Meinung sind, dass zur Betreuung auch die Aufklärung und die Verhütung von Krankheiten gehören. Nicht zuletzt soll dies Buch auch eine Aufforderung an die Kosten- und Leistungsträger der Gesundheit sein, über Prioritäten in der Herausforderung der Krebsbekämpfung nachzudenken. Der Autor dieses Buches sieht die Chancen primär in der Krebsvorbeugung und der Risiko adaptierten Krebsfrüherkennung.

Einleitung

Krebs galt noch vor 100 Jahren als eine eher seltene Krankheit, die lediglich einen geringen Prozentsatz der Menschheit betraf. Um das Jahr 1900 schätzte man in Europa die Möglichkeit an Krebs zu erkranken allgemein als eher gering ein. Heutzutage ist Krebs hingegen so weit verbreitet, dass beinahe jeder schon irgendeinen Verwandten hat, der an dieser Krankheit leidet oder gelitten hat. Krebserkrankungen stellen keine Ausnahme mehr dar; sie sind praktisch die Regel geworden.

Die Furcht vor einer Darmkrebserkrankung ist allgemein berechtigt, laut Statistik erkrankt jedes 17. Neugeborene (etwa 6%) irgendwann daran. Die Geschwulst ist aber glücklicherweise nicht in jedem Fall aggressiv und führt im weiteren Verlauf auch nicht regelmäßig zu Beschwerden.

In **Kapitel I** werden Ursachen und Risiken genannt: Warum erkrankt der eine, warum verläuft bei ihm die Erkrankung bösartig, ja führt möglicherweise zum Tode, während der andere verschont bleibt oder sich bei ihm Krebsvorstufen und Mikrokarzinome nicht zu einer aggressiven, einer Behandlung bedürftigen Geschwulst entwickeln? Risiken zu erkennen und sich entsprechend gesundheitsfördernd zu verhalten, ist das Hauptanliegen der Prävention. Wer sein eigenes Risiko kennt, kann gezielt etwas tun. Viele überschätzen ihr Risiko, andere unterschätzen es. Sind die Risiken groß, müssen Präventionsmaßnahmen besonders ernst genommen werden. Wer kein Risiko hat, der benötigt keine strengen Vorsorge- und Vorbeugungs-Maßnahmen – ja, sie schränken seine Lebensqualität ein.

Ausführlich wird in **Kapitel II** auf Möglichkeiten eingegangen, durch eigenes Verhalten zur Vorbeugung beizutragen. Hierzu gibt es zwei Hauptstrategien: Die der Krebsfrüherkennung (Krebsvorsorge-Untersuchungen) und jene der Verhütung von Erkrankungsrisiken. Beide sind im Fall der Darmkrebsvorbeugung erfolgreich. Dass es aktive Vorsichtsmaßnahmen gibt, und dass sie das Erkrankungsrisiko signifikant reduzieren, wurde bislang allerdings weitgehend ignoriert. Der Schwerpunkt bei der Prävention lag beinahe ausschließlich auf der Vorsorge-Früherkennung. Hier werden nun die Erkenntnisse aus zahlreichen Studien kommentiert, die sich mit Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung von Darmkrebs befasst

Wer kein Risiko hat, der benötigt keine strengen Vorsorge- und Vorbeugungs-Maßnahmen – ja, sie schränken seine Lebensqualität ein

haben. Sie zeigen eindeutig, dass das Erkrankungsrisiko reduziert werden kann. Auch gibt es Erfolg versprechende Medikamente.

Kapitel III befasst sich mit der Krebsfrüherkennung. Krebsvorsorge-Früherkennungs-Untersuchungen sind von Untersuchungen zur Abklärung bei einem Krebsverdacht zu unterscheiden.

Letztere sind wesentlich detaillierter und aufwändiger als die Untersuchungen im Rahmen der gesetzlichen Darmkrebsvorsorge. Methoden, die noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, gelten heute als überholt. So haben Hämoccult^R-Tests und Tumormarker-Bestimmungen eine wesentlich geringere Aussagekraft als man früher annahm. Darüber hinaus können diese „Früherkennungsmethoden“ aufgrund der häufig falsch positiven und kontrollbedürftigen Befunde die Lebensqualität erheblich einschränken.

Trotz aller diagnostischen Fortschritte in der Bildgebung und Molekulardiagnostik ist die komplette Darmspiegelung mit gleichzeitiger Möglichkeit zur Entfernung von Krebsvorstufen nach wie vor die aussagekräftigste Untersuchung; ihre Spezifität und Sensitivität wird von keiner anderen Vorsorge-Früherkennungsmaßnahme übertroffen. Sie ist der Goldstandard in der Früherkennung; alle anderen Maßnahmen, erst recht die in der gesetzlichen Krebsvorsorge empfohlenen Stuhluntersuchungen, sind ungenauer und letztendlich wegen der häufig fehlerhaft positiven und kontrollbedürftigen Befunde auch teuer.

Das allgemein propagierte Koloskopie-Vorsorge-Früherkennungsprogramm ist jedoch korrekturbedürftig. Es wird den unterschiedlichen Erkrankungsrisiken nicht gerecht und sollte stärker risikoadaptiert sein. Liegt ein höheres Erkrankungsrisiko vor, muss die Spiegelung frühzeitiger und häufiger durchgeführt werden. Liegt kein relevantes Erkrankungsrisiko vor, ist sie möglicherweise nur einmal im Leben notwendig.

In **Kapitel IV** geht es um die gesetzlichen Darmkrebsvorsorge-Untersuchungen, auch Screening-Untersuchungen genannt. Für ihre Wahrnehmung spricht, dass seit ihrer Einführung die Sterblichkeit an Darmkrebs stark abgenommen hat. Es gibt jedoch Kritiken und berechtigte Verbesserungsvorschläge, so die Fokussierung der Früherkennung auf Risikogruppen. Sie bietet die Chance, nicht nur die Effizienz, sondern auch das Kosten-Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Krebsfrüherkennung zu verbessern. Argumente von Befürwortern und Kritikern der gesetzlichen Krebsvorsorge-Früherkennung werden in diesem Kapitel zusammengefasst. Die bislang allgemein propagierte Vorsorge-Früherkennung ist nach Meinung der Kritiker in der bisherigen Form korrekturbedürftig. Sie ist zu eng und grobmaschig, und wird den unterschiedlichen Erkrankungsrisiken nicht gerecht. Sie sollte stärker risikoorientiert sein.

Die bislang allgemein propagierte Vorsorge-Früherkennung ist korrekturbedürftig. Sie ist zu eng und grobmaschig, und wird den unterschiedlichen Erkrankungsrisiken nicht gerecht. Sie sollte stärker risikoorientiert sein

Kapitel V befasst sich mit der Gefahr falscher Befunde (sowohl falsch positiver als auch falsch negativer Befunde) bei Untersuchungen zur Krebs-Früherkennung sowie mit den Auswirkungen einer Überdiagnostik. Die hiervon ausgehenden Risiken werden unterschätzt. Unter den negativen Auswirkungen ist besonders die Gefahr der „Übertherapie“ zu erwähnen. Bei einer risikoadaptierten Früherkennung mit spezifischeren Untersuchungsmethoden würde die Gefahr reduziert.

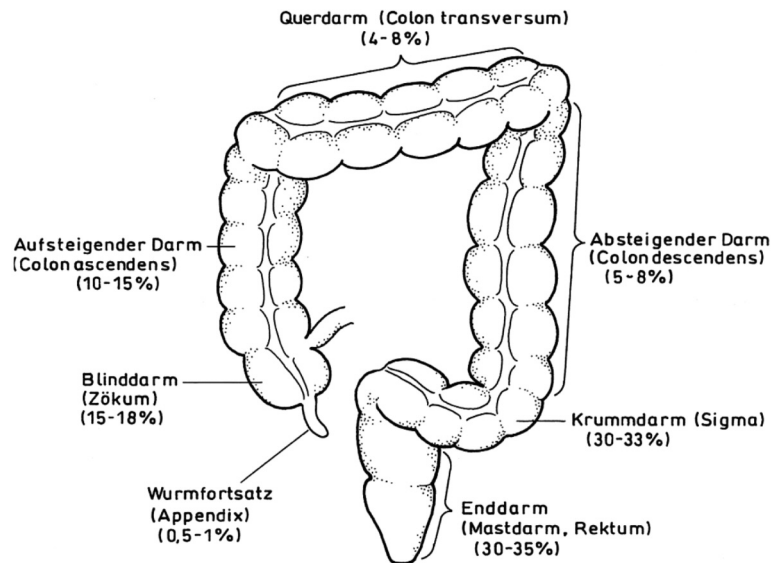
Allgemeines

„Darmkrebs“ ist ein sehr weitläufiger Begriff. Darunter werden Krebserkrankungen im Dickdarm (Kolon) und Enddarm (Rektum) mit unterschiedlicher Bösartigkeit, Herkunft und Verhaltensweise zusammengefasst. Manche Präventionsmediziner zählen auch die Tumore des Afters hinzu (Mastdarm = Analkarzinom). Andere ordnen diese Tumore, ebenso wie die Dünndarmkarzinome, allerdings nicht den Darmkarzinomen zu. Die für jene Krebsarten notwendigen Präventionsmaßnahmen werden hier nur am Rande kommentiert.

Einige Darmkarzinome neigen kaum zum Wachstum und zur Ausbreitung, andere sind hingegen sehr aggressiv und bilden frühzeitig Metastasen in weiteren Organen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür lässt sich mit feingeweblichen, immunologischen und molekulargenetischen Untersuchungsmethoden teilweise vorhersagen. Je nach Differenzierung, Gewebeform und Lokalisation bedürfen die Tumore verschiedener Präventionsmaßnahmen, zumindest einer unterschiedlichen Gewichtung (Missiaglia et al. 2014). Genau so wenig, wie es keine, gegen alle Karzinome pauschal wirksame Therapie gibt, existiert auch keine allumfassend wirksame Krebsprävention. Die Differenzierung, die in der Therapie inzwischen selbstverständlich geworden ist, gilt auch für die Prävention. Viele Missverständnisse erklären sich mit der Pauschalisierung des Begriffs „Darmkrebs“. Es gibt jedoch einige Risiken und Vorsorgemaßnahmen, die allen Tumorformen zu eigen sind.

Die Differenzierung, die in der Therapie inzwischen selbstverständlich geworden ist, gilt auch für die Prävention

Die Krebslokalisation im Darm und ihre ungefähre prozentuale Häufigkeit (aus: Delbrück, H.: Darmkrebs, Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige, 4. Auflage 2004)



Die häufigsten bösartigen Tumoren im Darm, je nach Gewebetyp

- Adenokarzinome
- Muzinöse Adenokarzinome
- Plattenepithelkarzinome
- Adeno-squamöse Karzinome
- Kleinzellige Karzinome
- Lymphome
- Sarkome
- Metastasen
- Karzinoide
- Histiozytome
- Melanome

Was versteht man unter Krebsvorstufen, was unter Frühkarzinomen?

80 bis 90% sind Adenokarzinome, die sich aus Adenomen (Polypen) der Darmschleimhaut ableiten. Mit den heute immer empfindlicheren Untersuchungsverfahren gelingt es, diese Krebsvorstufen schon in einem sehr frühen Stadium zu entdecken, in dem die Übergänge von Adenomen zu Karzinomen fließend sind. Einige Experten setzen größere Adenome (Polypen) mit Krebsvorstufen, andere schon mit Frühkarzinomen gleich. Nicht aus jedem Adenom wird ein Krebs; die Wahrscheinlichkeit hierfür korreliert

mit der Größe und den molekulargenetischen Besonderheiten der Adenome, aber auch mit der familiären Belastung, Umwelteinflüssen, den Lebensgewohnheiten, dem „Lifestyle“ und der Ernährung der Betroffenen.

Gibt es unterschiedliche Adenome (Polypen)?

Adenome, auch Polypen genannt, sind Wucherungen der Schleimhaut, die im gesamten Verdauungstrakt vorkommen. Manche wachsen eher warzenartig als kleine Hügel, andere wie gestielte Pilze. Sie sind die erste sichtbare Stufe der Krebsentstehung. Neben polypoider Wachstumsform gibt es flache Adenome, bei denen die Schleimhaut nur leicht erhaben, vorgewölbt oder muldenartig eingezogen ist, sodass sie bei der Endoskopie schwerer auf zu finden sind. Solange die Adenome klein sind (kleiner als 5 mm), sind diese „hyperplastischen Polypen“ harmlos, es sei denn, es handelt sich um „serrierte Adenome“ (auch serratierte Adenome genannt)

Die Einteilung der Adenome erfolgt nach WHO-Richtlinien in niedriggradige (leichtgradige intraepitheliale Neoplasien = LGIEN) und hochgradige Formen (hochgradige intraepitheliale Neoplasien = HGIEN). Je nach Wachstumsmuster unterscheidet man tubuläre Adenome (70 bis 80% aller Adenome), villöse Adenome, und tubulovillöse Adenome (ca. 20% aller Adenome). Mit höherem Lebensalter steigt die Zahl hochgradiger Formen (HGIEN) und somit die Gefahr des Übergangs in ein invasives Karzinom.

Am häufigsten sind **tubuläre Adenome**. Sie sind gestielt oder breitbasig aufsitzend. Meist sind sie klein und dann harmlos. Die Wahrscheinlichkeit, dass aus ihnen ein Karzinom entsteht, ist abhängig von ihrer Größe.

Villöse Adenome besitzen ein hohes Entartungsrisiko. Sie sind meist größer als tubuläre Adenome und befinden sich besonders häufig im Enddarm (Rektum). Die Entartungswahrscheinlichkeit liegt bei über 30%. Sind sie größer als 2 cm, so erhöht sich das Risiko sogar auf mehr als 50%.

Tubulovillöse Adenome sind eine Mischform der beiden erstgenannten Adenomformen. Sie stellen die zweithäufigste klassische Adenomform dar.

Serrierte (serratierte) Adenome sind klein, flach und erhaben; sie werden deswegen häufig mit harmlosen hyperplastischen Adenomen verwechselt und bei der Koloskopie übersehen. Typisch ist ihre sägezahnartige Architektur (Schönfeld et al. 2010). Im höheren Alter, bei Frauen und bei Rauchern findet man sie häufiger. In Genanalysen konnte belegt werden, dass bei ihnen - in Abweichung der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz - oft Mutationen vorlie-

gen, die für einen alternativen Karzinogenese-Prozess sprechen. Betroffene mit serratierten Adenomen sollten daher besonders sorgfältig kontrolliert werden; es sind z. B. häufigere Darmspiegelungen notwendig.

Wie lange dauert es, bis aus einem Adenom Darmkrebs wird?

Bis sich in der Darmschleimhaut Adenome (Polypen) bilden, darin Zellatypien entwickeln und schließlich Krebs entsteht („Adenom-Karzinom-Sequenz“), vergehen meist mehrere Jahre, möglicherweise Jahrzehnte. Man rechnet mit weiteren Jahren, bis der Krebs sichtbar wird und noch weitere Zeit, bis er Beschwerden bereitet und schließlich Fernabsiedlungen in anderen Organen bildet.

Genetische Besonderheiten der Zellen, die Größe der Adenome und äußere, teilweise vermeidbare Einflüsse entscheiden darüber, ob und in welcher Zeit die Krebsentwicklung stattfindet. Durchschnittlich vergrößern Adenome alle zwei Jahre ihr Volumen um >50%. Die Zeitdauer verkürzt sich mit zunehmender Größe der Adenome (Polypen). Neben wachstumsfördernden Risiken gibt es auch wachstumshemmende Einflüsse, die über die Zeitspanne bis zum Krebsausbruch entscheiden.

Neben der klassischen über mehrere Jahre dauernden „Adenom-Karzinom-Sequenz“ gibt es einen weiteren Entwicklungspfad, nämlich die sogenannte serrierte Karzinomgenese, als deren Vorläufer das flache (sessile) serrierte Adenom gilt. Die Krebsentwicklung bei diesen serrierten Adenomen verläuft wesentlich schneller. Man nimmt einen solchen Entwicklungspfad bei bis zu 20% der Krebserkrankungen an.

Sich der verschiedenen
Einflüsse bewusst zu sein und
entsprechend zu verhalten, ist
Ziel der primären Prävention

Sich der verschiedenen Einflüsse bewusst zu sein und entsprechend zu verhalten, ist Ziel der primären Prävention. Sind die Risiken groß, müssen die in Kapitel II besprochenen Vorbeuge-Maßnahmen besonders ernst genommen und auch die in Kapitel III kommentierten Vorsorge- Früherkennungs-Untersuchungen intensiver durchgeführt werden.

Kann man von der Größe der Adenome auf deren Bösartigkeit schließen?

Nur etwa 4 bis 6% der zwischen 6 und 9 mm großen Polypen sind verdächtig. Sind sie größer (>10 mm), so steigt der Gefährdungsgrad. Bei 10 bis 20 mm großen Adenomen ist das Risiko zweimal und bei >20 mm dreimal so hoch wie bei Adenomen <10 mm.

Problematisch ist die Einschätzung der Gefährdung bei flachen Adenomen. Zum einen entgehen sie häufiger der Erkennung bei der

Darmspiegelung, zum anderen bergen sie ein erhöhtes Entartungsrisiko. Erst seit einigen Jahren weiß man, dass auch sehr kleine (serrierte) Adenome bösartig entarten können. Anders als bei den anderen Adenomen kann dies in sehr kurzer Zeit geschehen.

Serrierte Adenome sind optisch nicht von kleinen, harmlosen (hyperplastischen) Polypen zu unterscheiden. Daher empfiehlt man heute, bei Befunden mit kleinen Adenomen Kontrollkoloskopien in kürzeren Abständen durchzuführen. Dies steht im Gegensatz zu früher, als man grundsätzlich kleine „hyperplastische Polypen“ für harmlos hielt.

Wesentlich aussagekräftiger als eine Größenbestimmung der Adenome und der optische Eindruck sind feingewebliche Untersuchungen. Noch sicherer sind molekulargenetische Untersuchungen des Adenomgewebes.

Können auch Kinder an Darmkrebs erkranken?

Auch Kinder können an Tumoren im Magen-Darm-Trakt erkranken. Es handelt sich hierbei häufig um bösartige Wucherungen des Lymphgewebes (Lymphome) und des Bindegewebes (Sarkome). Adenokarzinome im Darm sind im Kindesalter selten.

Was versteht man unter Krebsprävention?

Unter Krebsprävention (auch Krebsvorbeugung, Krebsprophylaxe oder Krebsvermeidung genannt) versteht man Maßnahmen und Verhaltensregeln, die die Entstehung von Krebserkrankungen verhindern oder zumindest die Wahrscheinlichkeit für eine solche Erkrankung herabsetzen.

Zur Krebsprävention zählt man auch die Krebsvorsorge (auch Krebsfrüherkennung genannt). Deren Ziel ist die möglichst frühzeitige Erkennung einer Krebserkrankung, um so die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Behandlung zu erhöhen.

Präventionsonkologen unterscheiden bei ihrem Vorgehen drei Formen der Prävention, nämlich die primäre, die sekundäre und tertiäre.

- die **primäre Prävention** umfasst alle spezifischen Maßnahmen, die die Entstehung von Adenomen und Karzinomen verhindern sollen.
- die **Sekundärprävention** umfasst alle Maßnahmen zur Entdeckung symptomloser früher Krankheitsstadien.
- die **Tertiärprävention** umfasst alle Maßnahmen, die eine Wiedererkrankung bzw. ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern und eine Verschlechterung der Lebensqualität verhüten sollen (Krebsnachsorge).

Die drei Präventionsstrategien

Worum geht es in der Präventionsforschung?

Warum einige Menschen an Darmkrebs erkranken, andere hingegen bis ins hohe Alter gesund bleiben, ist Gegenstand der Präventionsforschung. Nicht nur die Entstehungsrisiken versucht man zu ermitteln, sondern man geht auch der Frage nach, wieso sich einige Tumore und Tumorstadien lange ruhig verhalten, andere hingegen sehr rasch wachsen und bösartig werden. Die Erkenntnisse hierzu stammen maßgeblich aus der Krebs Epidemiologie.

Nach wie vor gibt es in der Krebsprävention mehr Hypothesen als auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhende Erklärungen; jedoch weiß man heute wesentlich besser, welche Einflüsse zur Krebsentstehung führen, welche Verhaltensweisen das Wachstum begünstigen, wie man Erkrankungsrisiken vermeiden kann und wer Präventionsmaßnahmen besonders ernst nehmen sollte.

Es besteht allgemeine Übereinstimmung, dass es sich bei den meisten Darmkrebserkrankungen um ein multifaktorielles, d. h. durch viele Ursachen bestimmtes und nur selten monokausales Krankheitsgeschehen handelt. In der Regel müssen mehrere Risikofaktoren zu verschiedenen Zeiten und in unterschiedlichen Schritten zusammentreffen, damit es schließlich zum Ausbruch einer Krebserkrankung kommt. Manche Risikofaktoren sind dominanter als andere.

Was geschieht in der primären Prävention (aktive Vorbeugung)?

Ihr Ziel ist die Verhinderung der Erkrankung vor dem Wirksamwerden der Krankheitsursachen. Typische primäre Präventionsmaßnahmen sind Impfungen oder das Ausschalten von Risikofaktoren, wie im Fall der Polypenentfernung bei der Vorsorge-Koloskopie. Nahezu alle Darmkrebserkrankungen entstehen aus zunächst gutartigen Vorstufen, den Adenomen (Polypen oder adenomatöse Polypen genannt). Wird deren Entstehung verhindert, bzw. werden sie prophylaktisch entfernt, so wird das Darmkrebsrisiko um mehr als 90% reduziert.

Die Berücksichtigung bestimmter Verhaltensweisen zählt ebenfalls zur primären Prävention, wenn sie mit dem Ziel durchgeführt werden, den Übergang von Krebsvorstufen zu invasiven und aggressiven Karzinomen zu verhindern.

Die verschiedenen Erkrankungsrisiken zu erkennen, sie in ihrer Bedeutung für die Gesundheit einzuschätzen, zu reduzieren bzw. ganz zu vermeiden, ist das Anliegen der (primären) Krebsprävention.

Die verschiedenen
Erkrankungsrisiken zu
erkennen, sie in ihrer
Bedeutung für die Gesundheit
einzuschätzen, zu reduzieren
bzw. ganz zu vermeiden, ist
das Anliegen der (primären)
Krebsprävention

So manche „Dogmen“ zur Krebsvermeidung mussten dank späterer Studien neuen Erkenntnissen weichen; andere, schon seit langem geäußerte Vermutungen und Empfehlungen wurden hingegen bestätigt. Insgesamt gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass sich eine Darmkrebserkrankung verhindern lässt, zumindest aber ihre Bösartigkeit beeinflussbar ist.

Leider hat die primäre Krebsprävention – wenn überhaupt – nur eine sehr schwache Lobby. Sie weckt in der Öffentlichkeit weniger Aufmerksamkeit als die Therapie und die Krebsfrüh-Erkennung. Dies liegt daran, dass ihre Erfolge häufig erst langfristig erkennbar sind. Politiker, Krankenkassen und leider auch die meisten Menschen denken eher kurzfristig, schieben unpopuläre, langfristig aber notwendige und auch sozioökonomische, sinnvolle Maßnahmen hinaus. Sekundäre Präventionsmaßnahmen, also die Vorsorge-Früherkennung, haben deshalb eine einflussreichere Lobby, weil sie momentan einsehbare und reproduzierbare Ergebnisse zeigen sowie ein Gewinn bringender Wirtschaftsfaktor im Gesundheitswesen sind.

Leider hat die primäre Krebsprävention – wenn überhaupt – nur eine sehr schwache Lobby. Sie weckt in der Öffentlichkeit weniger Aufmerksamkeit als die Therapie und die Krebsfrüh-Erkennung

Was geschieht in der sekundären Prävention?

Zur Prävention gehören auch Krebsvorsorgeuntersuchungen. Ihr Ziel ist die Krebs-Früherkennung bei vermeintlich **Gesunden**, weil man annimmt, dass die Chancen der Heilung umso größer sind, je früher ein Krebs erkannt und behandelt wird. Diese sekundären Präventionsmaßnahmen werden auch Screening-Maßnahmen genannt. Sie sind nicht unumstritten. So gibt es Skeptiker, ja auch Kritiker des in Deutschland praktizierten Darmkrebsvorsorgeprogramms, obwohl dies zu den weltweit anerkanntesten Screening-Programmen gehört. Einige Kritiken sind durchaus berechtigt, sollten jedoch nicht mit einer pauschalen Ablehnung gleichgesetzt werden. „Darm-Screening (Vorsorge)-Untersuchungen“ (Kapitel IV) sind weniger umfangreich, nicht so spezifisch und sensitiv wie die bei einem Krebsverdacht notwendigen Untersuchungen. Vor- und Nachteile der derzeit bei **Krebsverdacht** zur Verfügung stehenden Früherkennungs-Untersuchungen werden in Kapitel III ausführlich kommentiert. Es zeigt sich, dass bei einem Krebsverdacht ein individuelles, auf die jeweilige Situation des einzelnen Menschen abgestimmtes, diagnostisches Vorgehen notwendig ist!

Zur Prävention gehören auch Krebsvorsorgeuntersuchungen

Was geschieht in der tertiären Prävention?

Zur tertiären Prävention zählt man alle jene Handlungsanweisungen, die die Überlebenszeit und die Lebensqualität nach abgeschlos-

sener Krebstherapie verbessern sollen. Ein Krankheitsrückfall (Rezidiv) sowie negative physische und psychische Auswirkungen sollen durch sie verhindert werden. Maßnahmen der tertiären Prävention sind nicht Gegenstand dieses Buches. Sie sind sehr komplex und lassen sich nicht auf wenigen Seiten zusammenfassen. Diesbezüglich wird auf ausführlichere Publikationen verwiesen.

Risiken und Einflüsse

Kapitel I

Allgemeines

Darmkrebs ist ein Paradebeispiel für eine multikausale Erkrankung, denn es müssen zahlreiche Faktoren zusammentreffen, bevor er entsteht. Meist handelt es sich um mehr oder minder dominante Einflüsse, die mit einer bestimmten Lebensweise, Umwelteinflüssen und/oder einer genetischen Prädisposition in Zusammenhang stehen. In der Gesamtheit ergibt die Summe der einzelnen Risikofaktoren ein Risikoprofil. „Risikofaktoren“ ermittelt man durch die Beobachtung größerer Zahlen von Probanden in der Bevölkerung, weshalb sie, auf das Individuum bezogen, unscharf sind.

Die Feststellung möglicher Risikofaktoren wird u. a. dadurch kompliziert, dass wir nicht wissen, welche Vorlaufzeit Darmkrebs bis zur Diagnose hat. Die meisten Experten gehen davon aus, dass die Vorlaufzeit wesentlich länger ist als früher angenommen und sich, je nach Einflüssen, verkürzen oder verlängern.

Wer sein eigenes Gefahrenpotential kennt, kann gezielter Präventionsmaßnahmen ergreifen, denn diese sollten bei hohem Risiko anders als bei mittlerem oder geringem Risiko aussehen. Einige der im Folgenden erwähnten Erkrankungsrisiken lassen sich verhindern, zumindest abmildern; andere sind nicht oder nur teilweise beeinflussbar. Selten entscheidet ein einzelner Einflussfaktor allein über die Gefahr; mehrheitlich ist es die Gesamtheit der Faktoren. Ein Fehlen von Risikofaktoren schließt nicht aus, dass sich trotzdem ein Darmkrebs entwickelt. Auch gibt es immer wieder Menschen, die trotz aller Risiken nicht erkranken. Sie sind allerdings die Ausnahme.

Wer sein eigenes Gefahrenpotential kennt, kann gezielter Präventionsmaßnahmen ergreifen, denn diese sollten bei hohem Risiko anders als bei mittlerem oder geringem Risiko aussehen

Ein Fehlen von Risikofaktoren schließt nicht aus, dass sich trotzdem ein Darmkrebs entwickelt

Was versteht man unter den Bezeichnungen „Relatives Risiko“ und „Relativer Schutzfaktor“?

Das relative Risiko ist verwandt mit der Odds Ratio. Wenn die Wahrscheinlichkeit zu erkranken gering ist, sind Odds Ratio und relatives Risiko ungefähr gleich.

*Gesicherte und vermutete
Risikofaktoren für Darmkrebs*

- fortgeschrittenes Alter (gesichert)
- erbliche Veranlagung (gesichert)
- chronische Darmentzündungen (gesichert)
- starkes Übergewicht (BMI >30), ausgeprägtes Bauchfett (gesichert)
- Ernährung (gesichert)
- ethnische und geographische Herkunft (vermutet)
- Bewegungsmangel (gesichert)
- übermäßiger Alkoholkonsum (gesichert)
- Tabakabusus (vermutet)
- Passivrauchen (vermutet)
- medikamentös und strahlenbedingte Risiken (vermutet)
- hoher Anteil tierischer Fette und gleichzeitig wenig Ballaststoffe in der täglichen Ernährung (vermutet)
- Anzahl und Größe der Polypen/Adenome im Darm (gesichert)
- Zustand nach Entfernung von vielen Darm-Polypen (gesichert)
- Typ 2 Diabetes (gesichert)
- Begleiterkrankungen, wie Colitis ulcerosa (gesichert)
- hormonelle Einflüsse (gesichert)
- Immunologische Risiken und Einflüsse, Infektionen (vermutet)
- Umwelteinflüsse, Risiken am Arbeitsplatz (vermutet)
- Einflüsse und Risiken von Lebensgewohnheiten, „Lifestyle“ (gesichert)
- Psychologische Einflüsse und Risiken (nicht gesichert)

Unter „Relativem Risiko“ (RR) versteht man den Risikounterschied zwischen Personen, die einem bestimmten Einfluss (etwa krebsförderndem Rauchen oder einer Vorsorgekoloskopie) ausgesetzt oder nicht ausgesetzt sind. Wenn RR größer als 1 ist, geht man davon aus, dass der betrachtete Faktor das Krebsrisiko erhöht. Ist er kleiner, reduziert sich die Gefahr; er ist also ein Schutzfaktor.

Beispiel Risikofaktor: ein RR von 1,98 bei Diabetes Typ 2 bedeutet, dass das Darmkrebsrisiko, also die „globale“ Wahrscheinlichkeit, irgendwann an Darmkrebs zu erkranken, fast doppelt so hoch ist wie bei Menschen ohne Diabetes.

Beispiel Schutzfaktor: Ein RR von 0,49 bei körperlicher Aktivität bedeutet, dass das Darmkrebsrisiko derjenigen Personen mit dem besonderen „Schutzfaktor“ um etwa die Hälfte verringert ist (im Vergleich zur Normalbevölkerung). Der betrachtete Faktor schützt also.

Wenn RR gleich 1 wäre, würde die Erkrankungswahrscheinlichkeit nicht beeinflusst, d. h. der betrachtete Faktor kann mit Darmkrebs nicht in Verbindung gebracht werden.

Was versteht man unter Odds Ratio?

Man kann „Odds“ mit „Chancen“ und „Odds Ratio“ mit „relative Chancen“ übersetzen, in der deutschen Sprache hat sich eher der englische Begriff eingebürgert.

Die Odds Ratio ist ein Maß für die Stärke des Unterschieds zwischen zwei Gruppen, z. B. zwischen einer Gruppe mit Frauen und einer mit Männern. Die Odds Ratio setzt einfach die Odds der beiden Gruppen zueinander ins Verhältnis. Eine O. R. von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied gibt. Ist die O. R. >1 , sind die Odds der ersten Gruppe größer; ist sie <1 , sind sie kleiner als die der zweiten Gruppe.

Odds stellen in der Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik eine Möglichkeit dar, Wahrscheinlichkeiten anzugeben. Beispielsweise spricht man von einer 1:1-Chance, dass bei einem Münzwurf Kopf oder von einer 1:5-Chance, dass eine 6 beim Würfeln erscheint. Mathematisch berechnen sich Odds als Quotienten aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, und der Wahrscheinlichkeit, dass es nicht eintritt (Gegenwahrscheinlichkeit):

$$R(A) = \frac{P(A)}{1 - P(A)}$$

Dabei ist R der Wert des Odds und $P(A)$ die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis A eintritt. Ist der Wert eines Odds eins, dann ist dies mit einer 50:50-Chance identisch. Werte größer als eins drücken aus, dass die Wahrscheinlichkeit im Zähler den größeren Wert aufweist, während Werte kleiner eins bedeuten, dass diejenige im Nenner größer ist.

Typischerweise vergleicht man beim Odds-Ratio Personen mit einem potentiellen Risikofaktor für eine Erkrankung (Personengruppe 1) mit Personen ohne diesen Risikofaktor bzgl. des Auftretens ebenjener Erkrankung (Personengruppe 2).

$$R_{1,2}(A) = \frac{\frac{P_1(A)}{1 - P_1(A)}}{\frac{P_2(A)}{1 - P_2(A)}}$$

Wie groß ist die Erkrankungsgefahr, je nach Verursachung?

Man geht zunehmend davon aus, dass die Vorlaufzeit lange dauert und dass mehrere Einflüsse zusammentreffen müssen, damit es zum Darmkrebs kommt.

Häufig ist es erst das Zusammentreffen verschiedener Verhaltensweisen und/oder Umwelteinflüsse, die gemeinsam mit angeborenen „Krebsgenen“ und fehlerhaften Reparaturgenen die „Krebsentstehung“ und den Krankheitsausbruch bestimmen. Insofern ist es sehr schwierig, den einzelnen Risikofaktoren ein zahlenmäßiges Grading ihrer Bedeutung und Einflüssen entsprechend zuzuordnen. Die im Folgenden angegebenen Abstufungen (Gradings) sind daher hypothetisch.

Welche Einflüsse begünstigen die Entstehung von Krebszellen (Tumorinitiation) und welche die weitere Entwicklung (Tumorpromotion)?

Für die Entstehung von Genmutationen (Tumorinitiation) und die weitere Entwicklung (Tumorpromotion) sind andere Einwirkungen verantwortlich

Für die Entstehung von Genmutationen (Tumorinitiation) und die weitere Entwicklung (Tumorpromotion) sind andere Einwirkungen verantwortlich.

Einzelne „Krebsgene“ und Genmutationen, sowie einzelne fehlerregulierte Zellen, führen nicht zwangsläufig zu einer Krebserkrankung. Man schätzt, dass die Mehrheit der im Laufe des Lebens entstehenden Genschäden dank Reparaturgenen repariert oder gar eliminiert wird. Das Gen p53 ist z. B. ein solches Reparatur-Gen (Tumorsuppressor-Gen). Ist es geschädigt (mutiert), so erhöht sich das Risiko einer Krebserkrankung.

Außerdem spielt die Dominanz (Penetranz) der Gene eine Rolle. Hierunter versteht man die Stärke des Gens (Dominanz) sich durchzusetzen (Penetranz), also die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Krebserkrankung kommt. Nicht zuletzt bestimmen „epigenetische“ Faktoren, ob mutierte Krebsgene aktiv werden oder nicht.

Auch nicht mutagen wirkende Faktoren bestimmen darüber, ob Krebszellen sich vermehren oder nicht, ob es zu einer Krebserkrankung kommt oder ob die Krebszellen stumm bleiben. Epigenetische Faktoren und Tumorpromotoren entscheiden hierüber

Damit es zur Krebsentstehung kommt, bedarf es in der Regel einer oder mehrerer Genmutationen. Damit sich kranke Zellen vermehren und ein Tumor entsteht, der das Gewebe infiltriert, bedarf es weiterer Faktoren, nämlich der Tumorpromotoren. Je nach inneren und äußeren Einflüssen - wie z. B. dem Mikromilieu in der Darmschleimhaut - vermehren sich die Krebszellen. Auch nicht mutagen wirkende Faktoren bestimmen darüber, ob Krebszellen sich vermehren oder nicht, ob es zu einer Krebserkrankung kommt oder ob die Krebszellen stumm bleiben. Epigenetische Faktoren und Tumorpromotoren entscheiden hierüber.

Risikofaktor	Erkrankungsgefahr (Grading)
fortgeschrittenes Alter (> 60 Jahre)	xxxx
mittleres Alter (> 50 Jahre < 60 Jahre)	xx
familiäre Disposition (Verwandte ersten Grades)	xxx
Angehörige, die im Alter < 50 Jahre an Darmkrebs erkrankten	xxx
mindestens ein Adenom > 10 mm < 20 mm	xx
mindestens ein Adenom > 20 mm	xxx
familiäre adenomatöse Polyposis	xxxx
Hereditäres kolorektales Karzinom	xxxx
HNPCC = Lynch Syndrom	xxxx
starkes Übergewicht in der Jugend (BMI > 30)	xx
starkes Übergewicht als Erwachsener (BMI > 30)	xxxx
Bewegungsmangel	xxx
große Körperlänge und ausgeprägtes Bauchfett	xx
Fleisch und fettreiche Kost	xxx
Alkohol > 50 Gramm täglich	xx
Typ 2 Diabetes	xxx
Insulintherapie (x)	x
AIDS	xx
Pancolitis (chronische Entzündung des gesamten Darms)	xxxx
Colitis ulcerosa linke oder rechte Darmhälfte	xx(x)
Colitis ulcerosa auf letzten Darmabschnitt begrenzt	x(x)
körperliche Inaktivität	xxxx
Rauchen	xx
Vitamin-D-Mangel	x
frühere Krebserkrankung	x
niedriger sozioökonomischer Status	xx

Die Erkrankungsgefahr für Darmkrebs im Vergleich zur Normalbevölkerung
 (x = wahrscheinlich erhöht,
 xx = doppelt so hoch,
 xxx = mehr als doppelt so hoch,
 xxxx = sehr hohes Risiko)

Drei Faktoren sind Voraussetzung für die Tumorbildung: Zum Ersten Genmutationen, zum Zweiten epigenetische Einflüsse und zum Dritten Tumorpromotoren als Wegbereiter für eine Gewebeanvasion. Natürlich spielt auch die Immunabwehr eine Rolle

Natürlich spielen auch Schutzfaktoren eine Rolle, die kranke Gene und Zellenerkennen, sie gegebenenfalls eliminieren oder die Vermehrung der kranken Zellen hemmen.

Somit sind drei Faktoren Voraussetzung für die Tumorbildung: Zum Ersten Genmutationen, zum Zweiten epigenetische Einflüsse und zum Dritten Tumorpromotoren als Wegbereiter für eine Gewebeanvasion. Natürlich spielt auch die Immunabwehr eine Rolle, die kranken Zellen zu erkennen und gegebenenfalls zu eliminieren.

Welche Phasen unterscheidet man bei der Krebsentwicklung?

In einer ersten Phase kommt es zu Genmutationen, die je nach Genstärke und zusätzlichen epigenetischen Einflüssen zu einer Entartung der Stamm- und Vorläuferzellen führen (Tumorinitiation). Bestimmte Karzinogene sind in dieser Phase sehr bedeutsam. In einer zweiten Phase erfolgt eine Vermehrung und Infiltration der geschädigten Zellen in einer tumorfördernden Umgebung. Der Übergang zu einer dritten Phase, jener der Krebsentwicklung (nämlich von der Krebsinvasion bis zum klinischen Erscheinungsbild mit Beschwerden), ist fließend. Je nach Einwirkung des Tumorpromotors kann die Latenzzeit kürzer oder länger sein.

In der letzten Phase des Krebsleidens kommt es zu erneuten Genmutationen im Tumorgewebe, wodurch sich die Aggressivität der Krankheit noch steigert. In dieser Phase verselbständigt sich der Tumor; epigenetische bzw. tumorinhibierende Einflüsse von außen haben kaum noch Einfluss; lediglich medikamentöse und/oder strahlentherapeutische oder operative Interventionen können jetzt den Krankheitsverlauf noch verändern.

Welche Ursachen hat die Krebserkrankung (Tumorinitiation)?

In der Regel ist Darmkrebs multifaktoriell bedingt

In der Regel ist Darmkrebs multifaktoriell bedingt, so dass sich keine einfache Ursache-Wirkung-Beziehungen ausmachen lassen. Meist sind es mehrere Ursachen gleichzeitig bzw. eine Verkettung von angeborenen oder später erworbenen Risikofaktoren.

Zu den Tumorinitiatoren zählen neben der genetischen Ausstattung, den angeborenen Genvarianten, schadhaften Risikogenen, fehlerhaften Reparaturgenen und ineffektiven Immunreaktionen auch im Verlauf des Lebens erworbene Genmutationen. Auslöser für diese Genmutationen können Viren, Strahlung oder Giftstoffe sein, aber auch einfach der Alterungsprozess. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der Mutationen zu und damit das Krebsrisiko. Je stärker die Penetranz der mutierten Gene und je höher die Schädigung der Reparaturmechanismen, desto größer das Risiko.

Es finden vielfältige Interaktionen statt, die die Vorhersage einer Erkrankung und daher auch eine wirksame Prävention erschweren. Quantitative Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Substanzen, die Genmutationen auslösen (Mutagene) und der Häufigkeit von Darmkrebspolypen, sind eindeutig feststellbar (Sinha et al. 2001).

Zwei Typen von Genen sind zu unterscheiden, die Onkogene und die Tumorsuppressor-Gene. Die Onkogene steuern das Wachstum, die Teilung und die Entwicklung von Zellen. Werden sie durch eine Mutation verändert oder ihre Kopienzahl erhöht, kann dies zu einer Krebserkrankung führen. Tumorsuppressor-Gene wirken hingegen wie Bremsen, sie kontrollieren die Zellteilung oder lösen einen programmierten Selbstmord schadhafter Zellen aus. Fallen sie aus, sei es durch Mutation oder Löschung, entfällt auch die von ihnen ausgehende Kontrolle. Die Folge kann Krebs sein.

Besonders empfindlich für schädliche Einflüsse ist die Erbsubstanz während der Zellteilungs- und Verdopplungsphase. Schleimhautzellen im Darm, die sich häufig teilen, sind für genschädigende Einflüsse anfälliger als Gewebezellen, die dies weniger tun.

- ionisierende Strahlen, wie die Röntgen- oder radioaktive Strahlung, ultraviolettes Licht, Polyzyklische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Benzol, Chrom (VI)-Verbindungen und Nitrosamine
- Mycotoxine (z. B. Aflatoxine)
- bestimmte Viren (Oncoviren)
- anorganische Stoffe, beispielsweise bestimmte Pflanzenschutzmittel (z. B. Nitrofen)

Typische Noxen (Genmutagene), die zur Krebsentstehung beitragen

Wie werden Schadstoffe im Hinblick auf eine mögliche Krebswirkung untersucht?

Die meisten vor Einführung eines Medikamentes notwendigen toxikologischen Untersuchungen in der Pharmaindustrie – auch in der Arbeitsmedizin – beschränken sich fast ausschließlich auf mögliche Einflüsse einer Tumorinitiation (Mutagenitätsuntersuchungen), obwohl Tumorpromotoren für die Krebsentwicklung vermutlich wichtiger sind. Der Hauptgrund hierfür ist, dass sich mutagene Auswirkungen leichter überprüfen lassen. Wegen der vielen Interaktionen und der notwendig langen Expositionszeit lassen sich epigenetische Einflüsse auf die Krebsentstehung und Tumorpromotoren auf das „Micro-environment“ wesentlich schwerer feststellen. Man ist zu deren Überprüfung weitgehend auf Befunde in Fall-Kontroll- und Beobachtungsstudien angewiesen. Ähnliche Vorwürfe gelten

Die meisten toxikologischen Untersuchungen beschränken sich fast ausschließlich auf mögliche Einflüsse einer Tumorinitiation (Mutagenitätsuntersuchungen), obwohl Tumorpromotoren für die Krebsentwicklung vermutlich wichtiger sind

der Krebsprävention, die bislang zu einseitig darauf fokussiert war, Mutationen zu verhindern und die Bedeutung der Epigenetik und Tumorpromotion vernachlässigte.

Welche Einflüsse erhöhen die Aggressivität von Krebsvorstufen und Krebszellen (Tumorpromotion)?

Neben den im genetischen Code festgelegten biologischen Abläufen wirken Tumorpromotoren auf die Aggressivität und das Wachstumsverhalten von Krebszellen sowie die Krankheitsentwicklung ein. Umweltfaktoren, bestimmte Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, aber auch einige Hormone und Medikamente, und nicht zuletzt psycho-soziale und soziokulturelle Einflüsse bestimmen den Werdegang der Krankheit. Auch Einwirkungen auf die Fähigkeit des Immunsystems, entartete Zellen zu erkennen und zu beseitigen, verstärken die Bösartigkeit der Vorstufen bzw. die Aggressivität der Krebszellen.

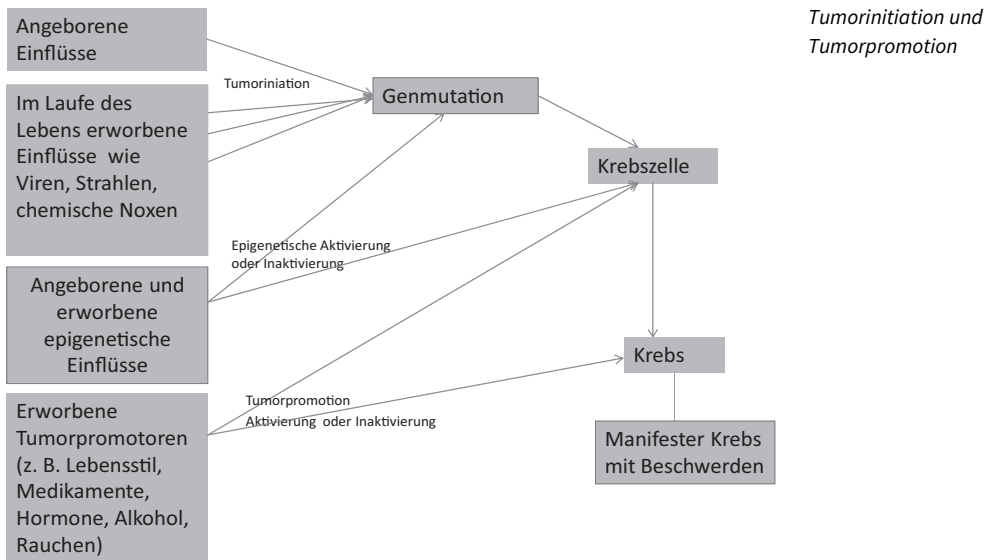
Epigenetische Faktoren selbst verursachen zwar keine Mutationen, und verändern auch nicht den genetischen Code, haben aber Einfluss auf die Genaktivität, indem sie bestimmte Tumorgene aktivieren oder schützende Gene inaktivieren. Sie wirken wie Schalter, die Gene an- oder abstellen. Durch sie wird „nur“ die Dominanz schon vorhandener Krebsgene verändert.

Wirkt ein Tumorpromotor ohne vorherige Mutationen ein, so hat dies keine Auswirkungen. Wurden jedoch vorher durch ein Karzinogen Mutationen ausgelöst, können Tumorpromotoren dazu führen, dass sich Krebszellen mitsamt ihren genetischen Defekten vervielfachen. Die Wahrscheinlichkeit steigt, dass weitere Mutationen auf Zellen treffen, die schon mit Defekten belastet sind.

Die meisten in Kapitel II erwähnten Empfehlungen zur Prävention wirken sich nicht so sehr auf die erste Stufe der Tumorentstehung (Genmutation) aus, als auf die zweite Stufe, die Tumorpromotion. Ob und wann ein Tumor gefährlich wird, sich entartete Zellen einen Wachstumsvorteil in ihrer Mikroumgebung verschaffen und zu einem klinisch gefährlichen Krebs entwickeln, entscheidet sich somit nicht nur bei der Krebsentstehung (Tumorentstehung), sondern auch in den nachfolgenden Phasen der Tumorentwicklung.

Die Bedeutung der Epigenetik als entscheidendes Bindeglied zwischen Erbe und Umwelteinflüssen und sowie jene der Tumorpromotoren als Wachstumsstimuli bei der Krebsentwicklung wurde in der Vergangenheit unterschätzt.

Die Bedeutung der Epigenetik als entscheidendes Bindeglied zwischen Erbe und Umwelteinflüssen und sowie jene der Tumorpromotoren als Wachstumsstimuli bei der Krebsentwicklung wurde in der Vergangenheit unterschätzt



Statistische Erkrankungsrisiken

*Wie häufig treten Darmkrebserkrankungen in Deutschland auf?
Wie hoch ist die Todesrate?*

Darmkrebs ist in der Bundesrepublik die zweithäufigste Krebstodesursache. Jährlich erkranken etwa 65.000 Menschen, 26.000 sterben an Darmkrebs (Robert-Koch-Institut 2006, 2008, 2010). Zwei Drittel der Erkrankten leiden an einem Dickdarmtumor, bei einem weiteren Drittel liegt ein Tumor des Enddarms vor (Rektum, Analkanal).

	40 Jahre	50 Jahre	60 Jahre	70 Jahre
Darmkrebs	6	30	70	140
Lungenkrebs (Raucher)	40	180	590	1130
Lungenkrebs (Nichtraucher)	10	10	20	80
Prostatakrebs	<1	8	40	130
Hautkrebs	2	3	7	10

Anzahl der Männer im Alter von 40 bis 70 (von 10.000), die in den nächsten 10 Jahren in Deutschland an verschiedenen Karzinomen sterben (Robert-Koch-Institut 2010)

Wie hoch ist das (statistische) Risiko, an Darmkrebs zu erkranken?

Das theoretische Erkrankungsrisiko liegt in Deutschland bei etwa 6%. Jedes 17. Neugeborene erkrankt im Laufe seines Lebens irgendwann an Darmkrebs; Krebsfrühstadien und Mikrokarzinome sind in dieser Berechnung mit eingeschlossen.

Risiko eines Neugeborenen im Laufe seines Lebens an einem Karzinom zu erkranken

- Prostatakrebs: jeder 2. bis 3. Junge (48%)
- Darmkrebs: jedes 17. Neugeborene (6%)
- Magenkrebs: jedes 43. Neugeborene (2,3%)
- Brustkrebs: jedes 7. Mädchen (14%)
- Lungenkrebs: jeder 15. Junge (6,7%)
- Lungenkrebs: jedes 36. Mädchen (2,8%)
- Bauchspeicheldrüsenkrebs: jedes 73. Neugeborene (1,4%)

Welche Bedeutung hat das Alter?

Ob das mit dem Alter zunehmende Erkrankungsrisiko darin begründet liegt, dass zwischen der Krebsentstehung (Krebsinitiation) und dem Ausbruch der Krankheit viele Jahre liegen, oder ob im Laufe des Lebens die Schutzfaktoren abnehmen und/oder Genmutationen zunehmen, ist unklar. Mehr als die Hälfte der Betroffenen ist älter als 70 Jahre. Bei unter 50jährigen ist Darmkrebs selten. Wenn so junge Menschen erkranken, dann ist dies meist die Folge einer relativ dominanten Erbanlage. Nach dem 50. Lebensjahr nimmt die Häufigkeit krebserkrankter Polypen deutlich zu, weshalb ab dem 55. Lebensjahr Vorsorgeuntersuchungen (Früherkennungsmaßnahmen) empfohlen werden. Je älter der Patient, desto höher das Risiko, dass der beginnende (aufsteigende) Teil des Darms von Polypen und Krebs betroffen ist und umso wichtiger, dass eine hohe Darmspiegelung vorgenommen wird.

Je älter der Patient, desto höher das Risiko, dass der beginnende (aufsteigende) Teil des Darms von Polypen und Krebs betroffen ist und umso wichtiger, dass eine hohe Darmspiegelung vorgenommen wird

Die Wahrscheinlichkeit eines Mannes, in den nächsten 10 Jahren an Darmkrebs zu erkranken bzw. daran zu sterben (Robert Koch Institut 2010, Krebsregister Hamburg, Steckelberg und Mühlhauser 2003)

Altersgruppe (Jahre)	Erkrankungswahrscheinlichkeit	Sterbewahrscheinlichkeit
40	1 von 480 (0,2%)	1 von 1800 (0,1%)
50	1 von 120 (0,9%)	1 von 390 (0,3%)
60	1 von 44 (2,3%)	1 von 140 (0,7%)
70	1 von 27 (3,7%)	1 von 70 (4,0%)

Altersgruppe (Jahre)	Erkrankungs- wahrscheinlichkeit	Sterbe- wahrscheinlichkeit
40	1 von 560 (0,2%)	1 von 2300 (<0,1%)
50	1 von 160 (6,4%)	1 von 650 (0,2%)
60	1 von 67 (1,5%)	1 von 260 (0,4%)
70	1 von 42 (2,4%)	1 von 110 (0,9%)

*Die Wahrscheinlichkeit für **Frauen**, in den nächsten 10 Jahren an Darmkrebs zu erkranken bzw. daran sterben (entnommen aus: Krebs in Deutschland 2005/2006, Robert Koch Institut, Zahlen des Krebsregisters Hamburg 1997, Steckelberg und Mühlhauser 2003)*

Hat sich die Häufigkeit von Darmkrebserkrankungen verändert?

Insgesamt gibt es heute wesentlich mehr Darmkrebskranke als noch vor 50 Jahren, was vor allem an der zunehmenden Zahl älterer Menschen liegt; schließlich treten die meisten Krebserkrankungen im höheren Alter auf.

Allein zwischen 1990 und 2010 erhöhte sich in Deutschland die Lebenserwartung der Frauen von 78,4 auf 82,8 Jahre und jene der Männer von 71,9 auf 77,5 Jahre (Statistisches Bundesamt 2010, Plass et al. 2014). Wegen der voraussichtlich fortdauernden Zunahme des Anteils der über 60jährigen an der Bevölkerung ist ein weiterer Anstieg der Darmkrebshäufigkeit wahrscheinlich.

Seit 2003 verringerte sich – altersangepasst – die Anzahl der Darmkrebspatienten in Deutschland jährlich um etwa 3,2%. Auch die Darmkrebssterblichkeit verminderte sich. Beides ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf die Einführung der Vorsorge-Früherkennung mit der gleichzeitig möglichen Entfernung von Krebsvorstufen zurückzuführen (Jemal et al. 2010). Ein eindeutiger Effekt der vorsorglichen Entfernung von Krebsvorstufen auf die Überlebenszeit ist erst etwa zehn bis fünfzehn Jahren nach Einführung der Screening Maßnahmen nachweisbar, denn so lange kann die Zeit bis zur bösartigen Entartung eines Polypen in der Darmschleimhaut dauern.

Detaillierte Analysen zeigen, dass die Häufigkeitsabnahme nicht alle Altersgruppen betrifft. Bei jüngeren Menschen (< 50 Jahre) ist es in den letzten 15 Jahren zu einer Häufigkeitszunahme um jährlich 1,5% gekommen. Zumeist ist bei ihnen der Enddarm betroffen. Die häufigere Inanspruchnahme von Vorsorge-Koloskopien in dieser Altersgruppe, aber auch die Zunahme von Übergewicht, der stärkere Alkoholkonsum und die körperliche Inaktivität werden als mögliche Gründe angeführt. Man erwartet, dass auch in dieser Altersgruppe in den nächsten Jahren – bei Berücksichtigung der Vorsorgeempfehlungen – eine Häufigkeitsabnahme eintritt.

Seit 2003 verringerte sich – altersangepasst – die Anzahl der Darmkrebspatienten in Deutschland jährlich um etwa 3,2%. Auch die Darmkrebssterblichkeit verminderte sich

Deutlich angestiegen sind Darmkrebserkrankungen während der letzten Jahrzehnte in Osteuropa, Asien, Afrika und einigen südamerikanischen Ländern, wo eine ähnliche Entwicklung stattfindet, wie vor ca. 50 Jahren in Deutschland

Gründe für die „Häufigkeitszunahme“ von Darmkrebserkrankungen

In den 1980er Jahren hatten Darmkrebsdiagnosen bei Männern um 34% und bei Frauen um 26% (altersstandardisiert) zugenommen, vornehmlich auch infolge der Einführung von Krebsfrüherkennungsprogrammen. Gleichzeitig hatten sich jedoch die Therapien verbessert, so dass mehr Erkrankte überlebten. Je mehr Krebspatienten überleben, desto mehr „Patienten“ gibt es, denn statistisch werden alle Erkrankten – gleichgültig, ob geheilt oder krank – verzeichnet.

Deutlich angestiegen sind Darmkrebserkrankungen während der letzten Jahrzehnte in Osteuropa, Asien, Afrika und einigen südamerikanischen Ländern, wo eine ähnliche Entwicklung stattfindet, wie vor ca. 50 Jahren in Deutschland.

- Zunahme von Risiken? (Übergewicht, körperliche Inaktivität und Alkoholkonsum)
- häufigere Diagnosen? (durch kostenlose Krebsvorsorge-Untersuchungen ermöglicht)
- empfindlichere Untersuchungsmethoden? (heute kann man bereits sehr kleine Tumore erkennen, die früher – wenn überhaupt – erst viel später entdeckt worden wären)
- therapeutischer Fortschritt? (mehr Patienten überleben)
- bessere statistische Erfassung? (Krebserkrankungen werden häufiger den Krebsregistern gemeldet)
- höhere Lebenserwartung? (wesentlich mehr Menschen erreichen ein Alter, in dem Darmkrebs häufig ist)
- Krebsrisiken? (Strahlenbelastungen, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Alkoholkonsum sind häufiger)

Mögliche Gründe für die geringere Sterblichkeit an Darmkrebs

- bessere Therapien, bessere Nachsorge
- bessere Früherkennung, daher frühzeitigere und erfolgreichere Behandlung
- frühzeitige prophylaktische Adenomentfernung bei Vorsorgekoloskopien

Haben Männer und Frauen ein unterschiedlich hohes Erkrankungsrisiko?

Männer sind gefährdeter

Männer sind gefährdeter. Altersstandardisiert ist die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen rückläufig; auch die Zahl der Sterbefälle ist bei ihnen gesunken (zwischen 1998 und 2008 von etwa 16.000 auf 13.000 pro Jahr); dagegen blieb die Sterblichkeit bei Männern mit etwa 14.000 Fällen pro Jahr weitgehend konstant.

Als mögliche Ursache für die stärkere Gefährdung von Männern wird in erster Linie der unterschiedliche Lebensstil der Geschlechter angeführt. Männer und Frauen ernähren sich anders. Während der Ernährungsschwerpunkt bei Männern vor allem auf Fleisch, tierischen Fetten und hochkalorischer Kost liegt, bevorzugen Frauen ballaststoffreiche Kost, trinken weniger Alkohol und sind auch nicht so häufig übergewichtig. Außerdem sollen die Hormone eine Rolle spielen.

Da Männer durchschnittlich etwa 8 Jahre früher als Frauen erkranken, fordern einige Experten, dass sie schon 5 Jahre eher, also bereits im Alter von 50 Jahren Vorsorgekoloskopien durchführen lassen.

Genetische Risiken und Einflüsse

Wie häufig sind Darmkrebserkrankungen Folge einer angeborenen Disposition?

Im traditionellen Sinne spricht man von erblichen Erkrankungen, wenn ein einzelnes Gen verändert ist und daraus eine Erkrankung entsteht. Solche (monogenen) erblichen Krebserkrankungen sind selten. Häufiger sind mehrere angeborene Genmutationen und umweltbedingte Risiken die Ursache, wobei angeborene Risikogene die Wirkung krebsfördernder Umwelteinflüsse verstärken oder vermindern (Burton et al. 2013).

„Nur“ bei etwa 3% aller Patienten kennt man eine konkrete Gensequenz, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu Darmkrebs führt. Diese Krebsgene sind sehr dominant oder auch penetrant, wie die Genetiker sagen (High Risk Gene). Es handelt sich um Veränderungen der Reparatur-Gene (MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2).

Sehr viel häufiger als High Risk Gene sind wenig dominante „Krebsgene“ (Low Risk Gene) die angeborene Ursache, die erst bei zusätzlichen Einflüssen zu einer Krebserkrankung führen oder wenn beide Elternteile ein zwar schwaches Krebsgen haben, dies aber gemeinsam an ihre Kinder vererben, so dass dies dann (in homozygoter Form) ähnliche Auswirkungen wie ein sehr dominantes Gen hat. Hinzu kommt, dass auch angeborene schwache Risikogene die Wirkung krebsfördernder Schadstoffe erhöhen können.

Das menschliche Genom ist zeitlebens mutagen wirkenden Einflüssen ausgesetzt, die jedoch meistens dank verschiedener Reparatursysteme eliminiert und/oder repariert werden. Erst, wenn sich die „

Sehr viel häufiger als High Risk Gene sind wenig dominante „Krebsgene“ (Low Risk Gene) die angeborene Ursache, die erst bei zusätzlichen Einflüssen zu einer Krebserkrankung führen oder wenn beide Elternteile ein zwar schwaches Krebsgen haben, dies aber gemeinsam an ihre Kinder vererben

Krebs-Gene“ dem Kontrollmechanismus entziehen oder versagen, kommt es zu Auswirkungen.

Manchmal handelt es sich bei den defekten Genen um Tumorsuppressor-Gene oder Reparaturgene, die ihren „Kontrollaufgaben“ nicht mehr gerecht werden, manchmal auch um Onkogene, die den Übergang vom normalen Wachstumsverhalten der Zelle zu ungebremstem Tumorwachstum fördern. Häufig führt erst das Zusammenwirken verschiedener Gene zur Erkrankung. Interaktionen sind häufig. Einige Gene verursachen die Erkrankung nicht unmittelbar, machen jedoch die Darmschleimhaut empfänglicher für die Invasion und Vermehrung von Krebszellen.

Sicher ist, dass es neben krebsfördernden Genen auch gegen Krebs schützende gibt

Sicher ist, dass es neben krebsfördernden Genen auch gegen Krebs schützende gibt. Zu ihnen gehören „Reparaturgene“, die schadhafte Gene eliminieren oder reparieren. Sind sie geschwächt, so erhöht sich das Krebsrisiko. Beeinträchtigungen an diesen Reparaturgenen können ebenfalls angeboren sein oder sich im Laufe des Lebens entwickeln.

Was versteht man unter epigenetischen Einflüssen?

Die Epigenetik ist ein Spezialgebiet der Biologie, das zunehmend zum Verständnis der Krebsentstehung durch krankhafte Gene und der weiteren Krankheitsentwicklung beiträgt. Sie ist ein Bindeglied zwischen den Einflüssen von Erbgut und Umwelt, und befasst sich primär mit Auswirkungen, die die Signalübertragung von Genen nachhaltig bestimmen. Die genomische Stabilität, die Funktionalität und die Aktivität der mutierten Krebsgene sowie die Aggressivität der Krebszellen werden durch epigenetische Faktoren beeinflusst. Zu ihnen zählen sowohl angeborene als auch erworbene Faktoren.

In der Krebsvorbeugung versucht man epigenetische Schutzmechanismen zu stärken bzw. die Penetranz von Krebsgenen zu schwächen

Epigenetische Einflussfaktoren können von Vorteil, aber auch von Nachteil sein. Viele Krebserkrankungen entstehen erst dadurch, dass epigenetische Schutzmechanismen ausgeschaltet werden und sich dadurch die Aktivität und Dominanz von schwächeren Krebsgenen verstärkt. Epigenetische Einflüsse können Prozesse (pathway events), wie die der Signalübertragung oder der DNA-Reparatur aktivieren oder inaktivieren, beschleunigen oder verlangsamen. In der Krebsvorbeugung versucht man epigenetische Schutzmechanismen zu stärken bzw. die Penetranz von Krebsgenen zu schwächen. Viele der in diesem Buch erwähnten Risikofaktoren und Vorsichtsmaßnahmen sind epigenetische Einflüsse, die sowohl auf die Krebsentstehung als auch auf die weitere Entwicklung der Krankheit wirken. Maßnahmen der Krebsvorbeugung sind Versuche, auf epigene-

tischem Wege die Aktivierung und Funktionalität von Genen zu beeinflussen sowie Tumorpromotoren zu hemmen.

Wie häufig sind erblich bedingte Darmkrebserkrankungen?

Dass die Erbanlage einen Einfluss hat, ist klar. Wie bedeutsam vererbte und angeborene Einflussfaktoren sind, und wie häufig sie an der Entwicklung von Darmkrebs beteiligt sind, ist jedoch nach wie vor unbekannt. Allgemein geht man davon aus, dass ererbte Darmkrebsrisiken weniger bedeutsam sind als später erworbene, wobei allerdings erworbene Krebsrisiken häufig erst dann wirksam werden, wenn eine angeborene und vererbte Prädisposition besteht. In der Regel ist eine Vielzahl von erblichen Faktoren zusammen mit später erworbenen Umwelteinflüssen die Ursache.

Zu den angeborenen Krebsrisiko-Genen, die erst bei zusätzlichen Einflüssen gefährlich werden, zählen z. B. Biomarker wie CTNNB1. Bei mehr als der Hälfte aller Darmkrebs-Erkrankten, die stark übergewichtig und körperlich inaktiv sind, sollen Interaktionen mit diesem Biomarker stattfinden.

Es gibt nur sehr wenige, familiär bedingte monogene Störungen, die so dominant sind, dass sie ohne zusätzliche Einflüsse zu Krebs führen. Sie machen weniger als 5% aller Darmkrebserkrankungen aus. Hingegen geht man davon aus, dass bei mindestens 30% aller Darmkrebserkrankten eine vererbliche Prädisposition besteht, die allerdings erst bei zusätzlichen Einflüssen zur Geltung kommt.

- familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
- attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis (aFAP)
- HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, auch Lynch Syndrom genannt)
- MYH-Mutation, MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)
- Hamartomatöse Polyposis-Syndrome (z.B. Peutz-Jeghers-Syndrom, Juvenile Polyposis, Cowden-Syndrom, Gardner-Syndrom, Cronkite-Canada-Syndrom)
- Muir-Torre-Syndrom
- Turcot-Syndrom
- PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom

Allgemein geht man davon aus, dass ererbte Darmkrebsrisiken weniger bedeutsam sind als später erworbene, wobei allerdings erworbene Krebsrisiken häufig erst dann wirksam werden, wenn eine angeborene und vererbte Prädisposition besteht. In der Regel ist eine Vielzahl von erblichen Faktoren zusammen mit später erworbenen Umwelteinflüssen die Ursache

Vererbte Polyposis-Syndrome mit gehäuftem Vorkommen von Darmkrebserkrankungen