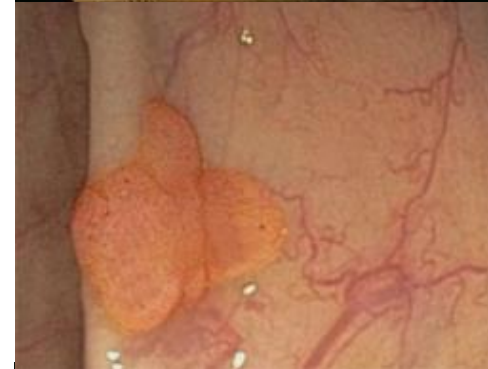


# Darmkrebs frühzeitig erkennen

## *Was macht Sinn?*

Prof. Dr. med. Benjamin Misselwitz  
Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
Inselspital Bern

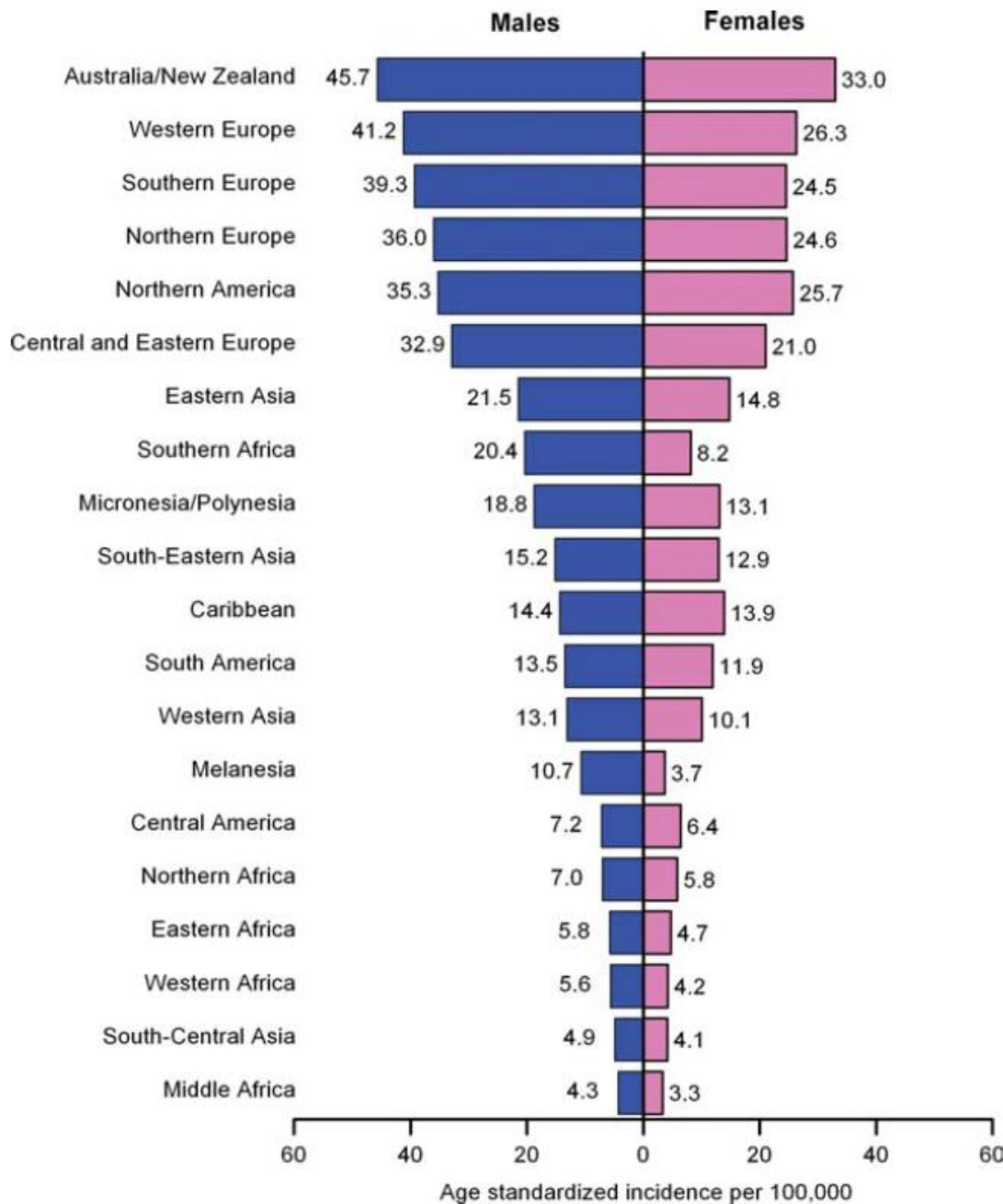
7. Mai 2022





Darmkrebs = Kolonkarzinom  
Kolorektales Karzinom

# Kolonkarzinom: #2 Krebs für Männer, #3 für Frauen



**10-fache Unterschiede zwischen niedrig-Inzidenzregionen und Hoch-Inzidenzregionen...**

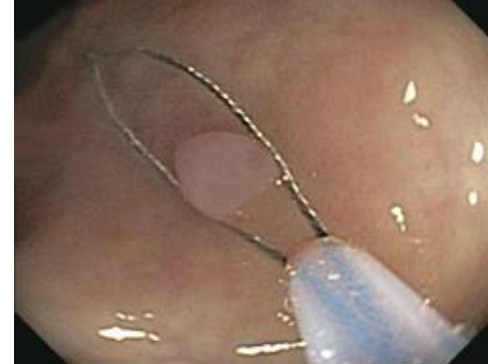
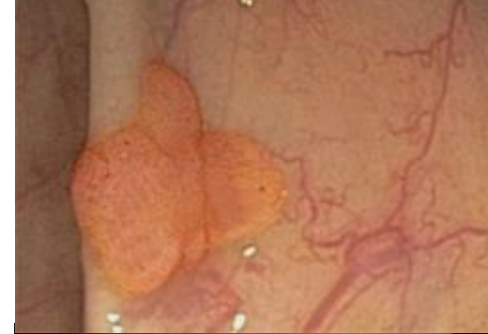
**Industrieländer:  
Lebenszeitprävalenz 5%**

**Schweiz:  
→ 4300 Erkrankungen pro Jahr  
→ 1700 Todesfälle pro Jahr**

# Darmkrebs:

## Ideale Bedingungen für Vorsorge-Untersuchungen

- Der gesamte Dickdarm kann während einer Darmspiegelung eingesehen werden
- Krebsvorstufen (Adenome), existieren im Dickdarm für eine lange Zeit
- Krebsvorstufen (Adenome) können während einer Darmspiegelung entfernt werden  
→ *Darmkrebs wird verhindert*
- Ein Darmkrebs im Frühstadium kann durch eine Operation geheilt werden werden  
→ *senkt zusätzlich die Sterblichkeit*



# Darmkrebsvorsorge (Screening): Pflichtleistungen der Krankenkasse



- Zwei Darmspiegelungen im Abstand von  $\geq 10$  Jahren zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr

oder

- Stuhltest (FIT) im Abstand von  $\geq 2$  Jahren zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr



→ Problem: niedrige Beteiligung  
informell geschätzt 12-40% in der Schweiz

*Screening betrifft Person mit Standardrisiko. Eine Koloskopie bei Risikopatienten und/oder Symptomen ist evtl. auch ausserhalb dieses Altersintervalls indiziert.*

# Symptome bei Darmkrebs

*In frühen Stadien meist keine!!!*



## *Häufige Präsentation*

- Veränderte Stuhlgewohnheiten (1.3 – 74%)
- Blut im Stuhl (37% - 51%)
- Blutarmut (10% - 23%)
- Bauchmerzen (beginnender Darmverschluss)
- Schmerzen im Enddarm
- Bleistiftstuhl
- Tastbare Raumforderung im Enddarm

## **Roter Alarm** bei

- Blut im Stuhl
- Unerklärter Eisenmangel, unklare Blutarmut
- *Neue* Beschwerden im Bauch, Änderung Stuhlgewohnheiten

→ dann Hausarzt

→ Darmspiegelung (keine weiteren Tests)

# Methoden für die Darmkrebsvorsorge

Biomarker

**Blut im Stuhl**  
- FIT

**Stuhlbasierende  
DNA-Tests**

**Blutbasierende  
DNA-Tests**

- Septin 9
- 7-Gen biomarker



Visuelle Tests

**Koloskopie**

**Rektosigmoidoskopie**

**Kolonkapsel-Endoskopie**

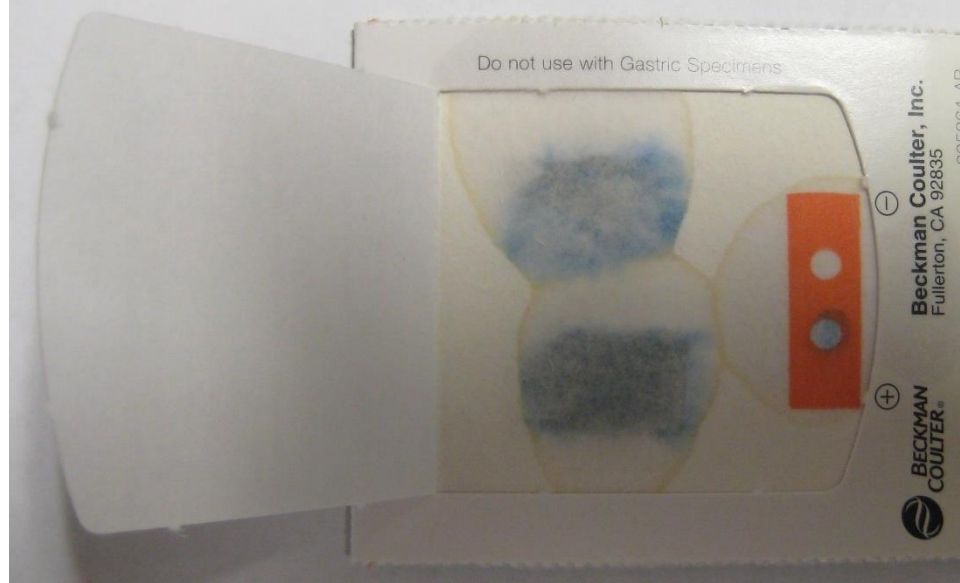
**CT-Kolonographie**

«virtuelle Koloskopie»

Nur FIT und Darmspiegelung sind in der Schweiz für Pflichtleistung der Krankenkasse

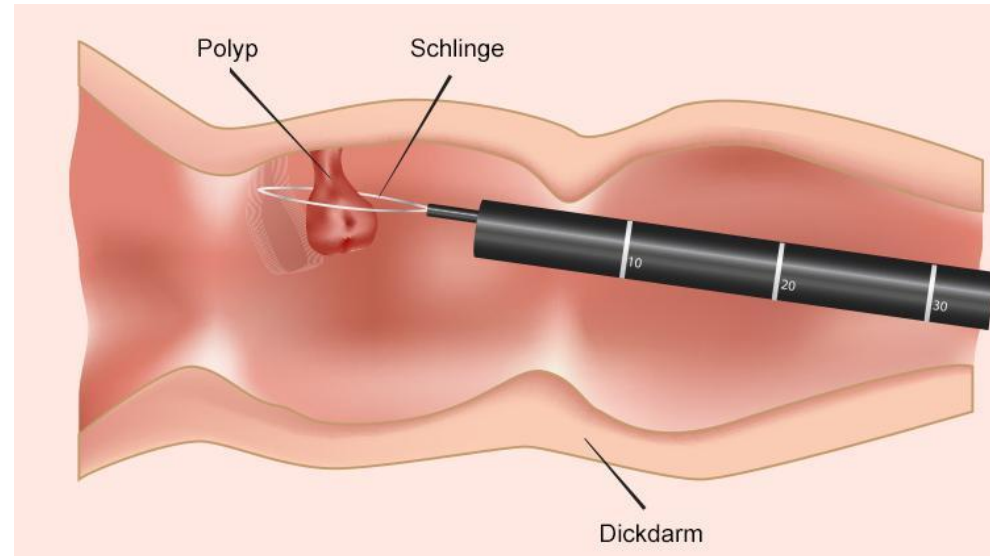
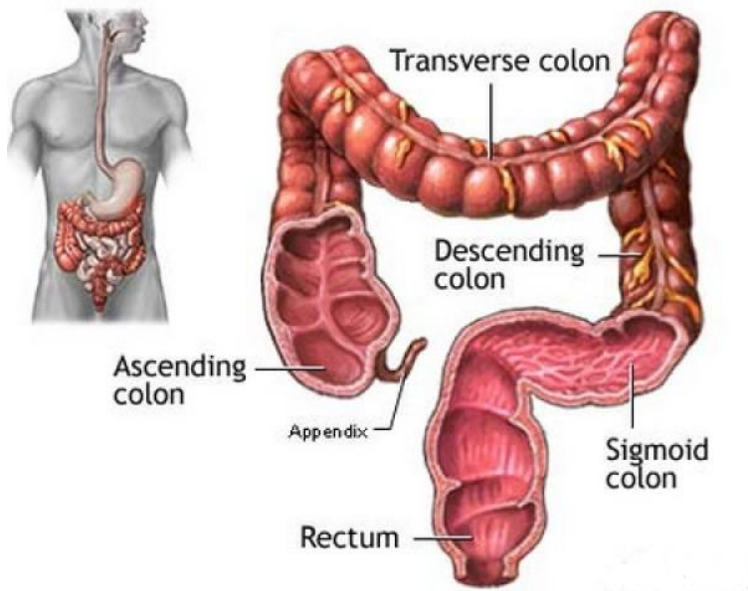


# Kolonkarzinom- Screening mit FIT



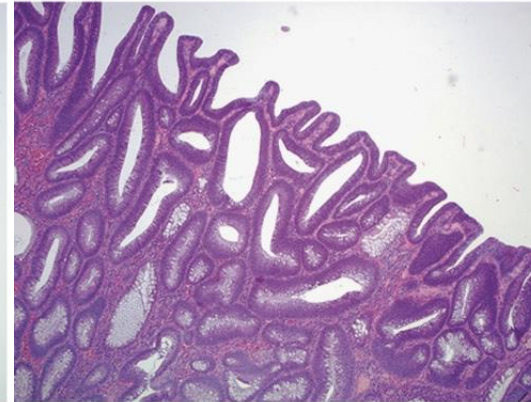
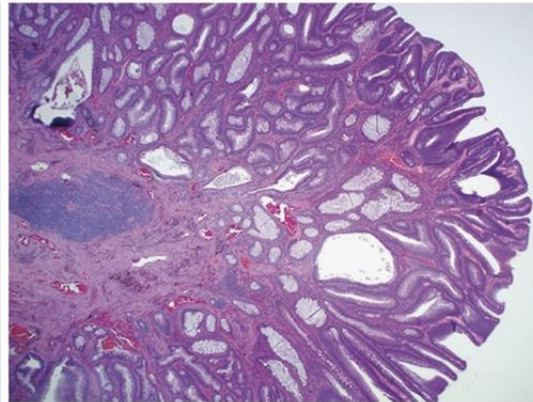
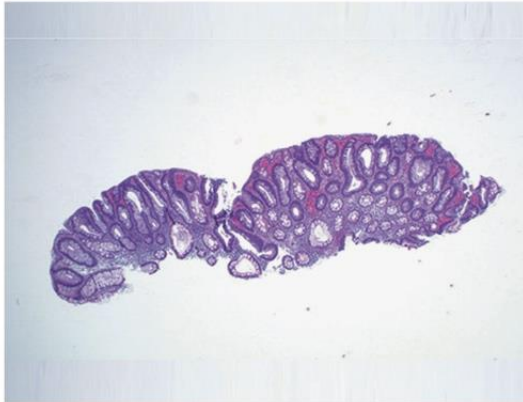
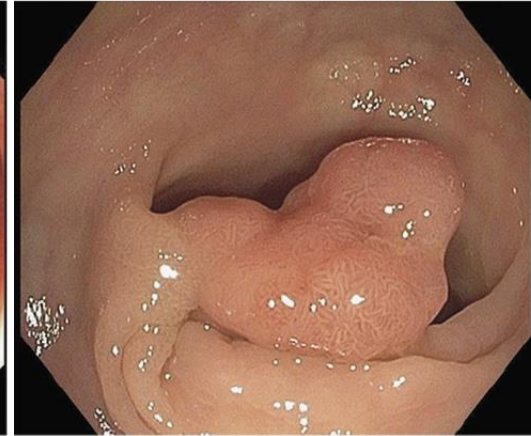
- Fecal immunochemical test (FIT)
    - 1 Stuhlprobe, keine Nahrungseinschränkungen
  - Der Tests muss alle (1-)2 Jahre wiederholt werden
- Exzellente Evidenzlage für den FIT:  
Reduktion der Sterblichkeit um 15-33% in mehreren grossen randomisierten Studien
- Wenig „Enthusiasmus“ für den FOBT/ FIT bei Patienten und Ärzten momentan...

# Darmspiegelung



- Darmvorbereitung notwendig (abführen)
- Patient schläft
- Der ganze Darm wird angeguckt
- Polypen werden entfernt
- Geringes Risiko für Komplikationen (1:2000)

# Kolonpolypen – nach Grösse



## Diminutiver Polyp

≤5mm

45-75%

0.05%

## Kleiner Polyp

6-9mm

21-25%

0.2%

## Grosser Polyp

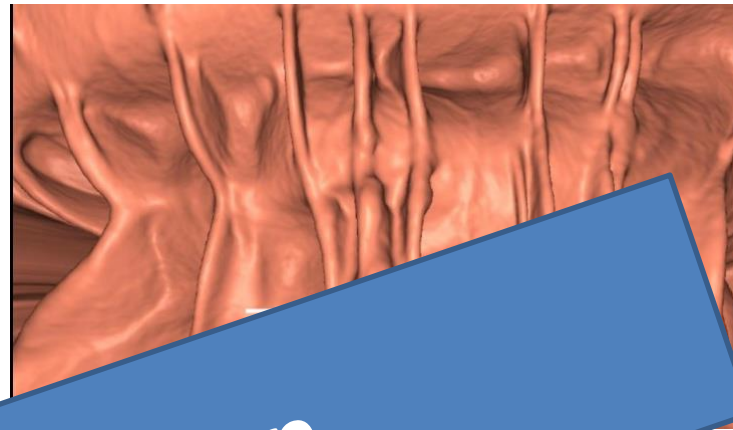
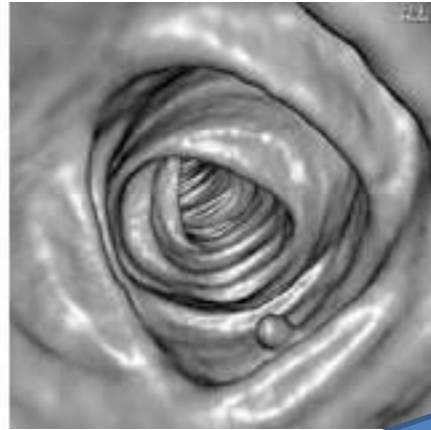
≥10mm

8-22%

3-11%

% aller Läsionen  
Anteil Krebs

# CT-Kolonographie «virtuelle Koloskopie»



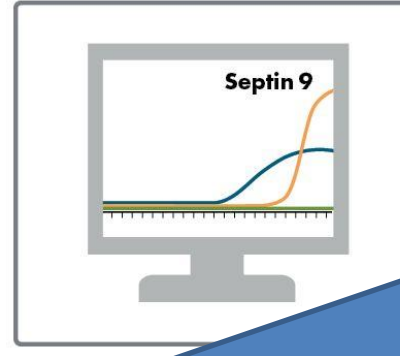
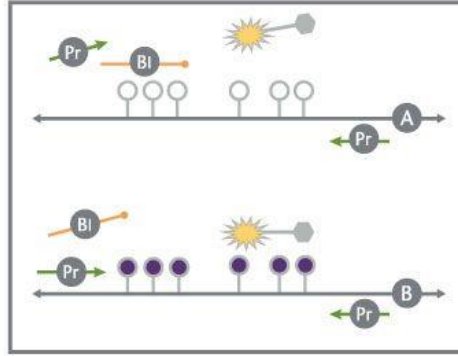
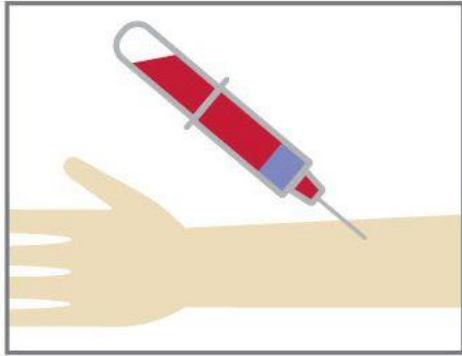
- Kolonvorbereitung (abführen)
- Computertomographie (CT) und 32 sec gewonnen
- 67-94% aller Polypen > 5 mm
- Keine Mortalität und Sterblichkeit an Darmkrebs

**Macht wenig Sinn**

**Genau wie «virtuelle» wie Darmspiegelung (abführen)**  
→ Geheilte Polypen können nicht abgetragen werden

**Schweiz: keine reguläre Empfehlung. Nischenindikation (nach unmöglicher Koloskopie)**

# Epi pro colon<sup>®</sup> Test, Septin 9-Test



CP-island methylation phenotype (CIMP)

- Bluttest, PCR spezifisch für den methylierten
- Sensitivität für Karzinome ca. 69%
- Meta-Analyse mit 10'486 Personen
- Nur geringe Sensitivität für Vorstufen (Schritten: 22%)
- Test für
- (5% für
- Colonkarzinom 72%)

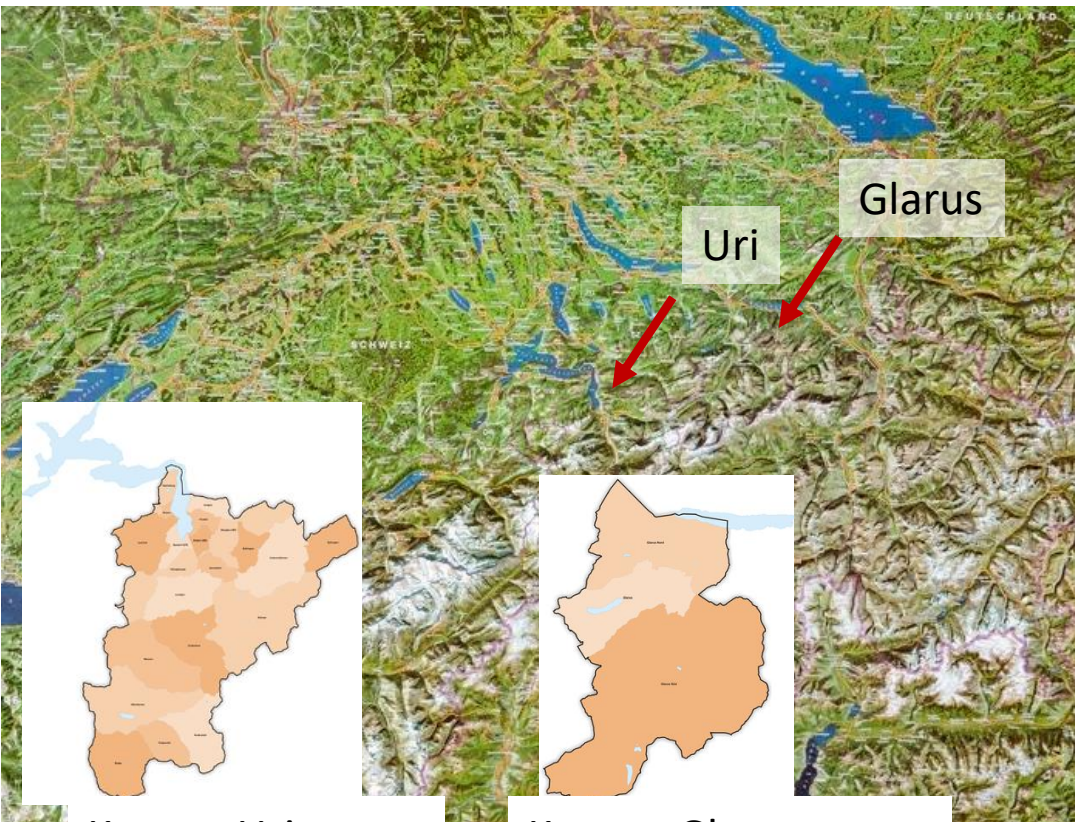
**Macht wenig Sinn**

Keine **Signifikante** Inzidenz- und Mortalitätsreduktion, hoher Preis (ca. 200 USD)

Schweiz: keine reguläre Empfehlung. Keine Kostenübernahme.

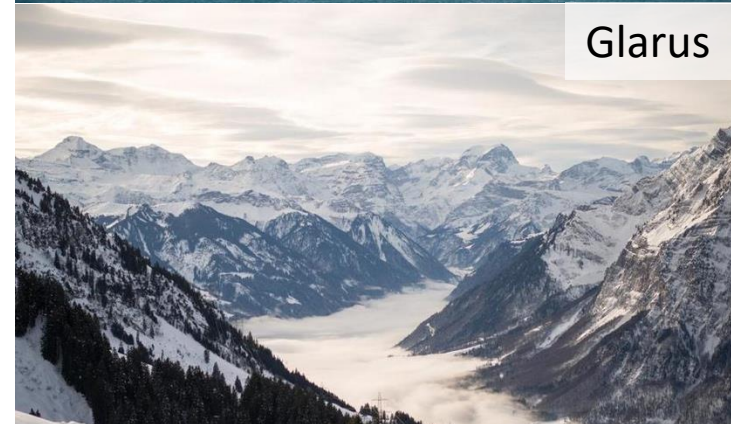
Nischenindikation (Patient lehnt alle anderen Screeningtests ab)???

Wieviel nützt die Darmspiegelung  
als Krebsvorsorgeuntersuchung?



Kanton Uri  
KantonsSpital Uri

Kanton Glarus  
KantonsSpital Glarus

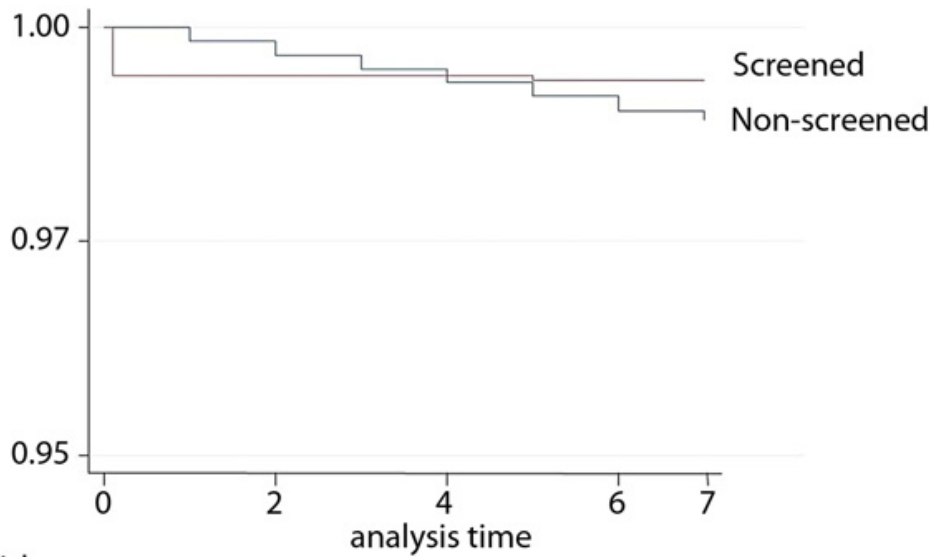


### Kolonoskopiestudie:

- Kantone Uri und Glarus
- 22'818 Individuen in der Altersgruppe 50-80 Jahre wurden per Post kontaktiert
- 2'789 Individuals haben sich registriert, 2'731 wurden eingeschlossen (12%)
- Patient hatte die Wahl zwischen Darmspiegelung, jährlichem FIT und Rektosimoidoskopie alle 5 Jahre
- Alle Untersuchungen waren kostenlos für die Patienten
- 75% haben sich für die Darmspiegelung entschieden

# Glarus - Uri “close cohort”-Studie

*Auftreten Darmkrebs*



*Stadienverteilung*

	Screening n=1912	Kontrollen n=20'774
Stadium I	8 (72%)	42 (20%)
Stadium II	1 (9%) +1	70 (33%)
Stadium III	1 (9%)	51 (24%)
Stadium IV	1(9%)	50 (24%)

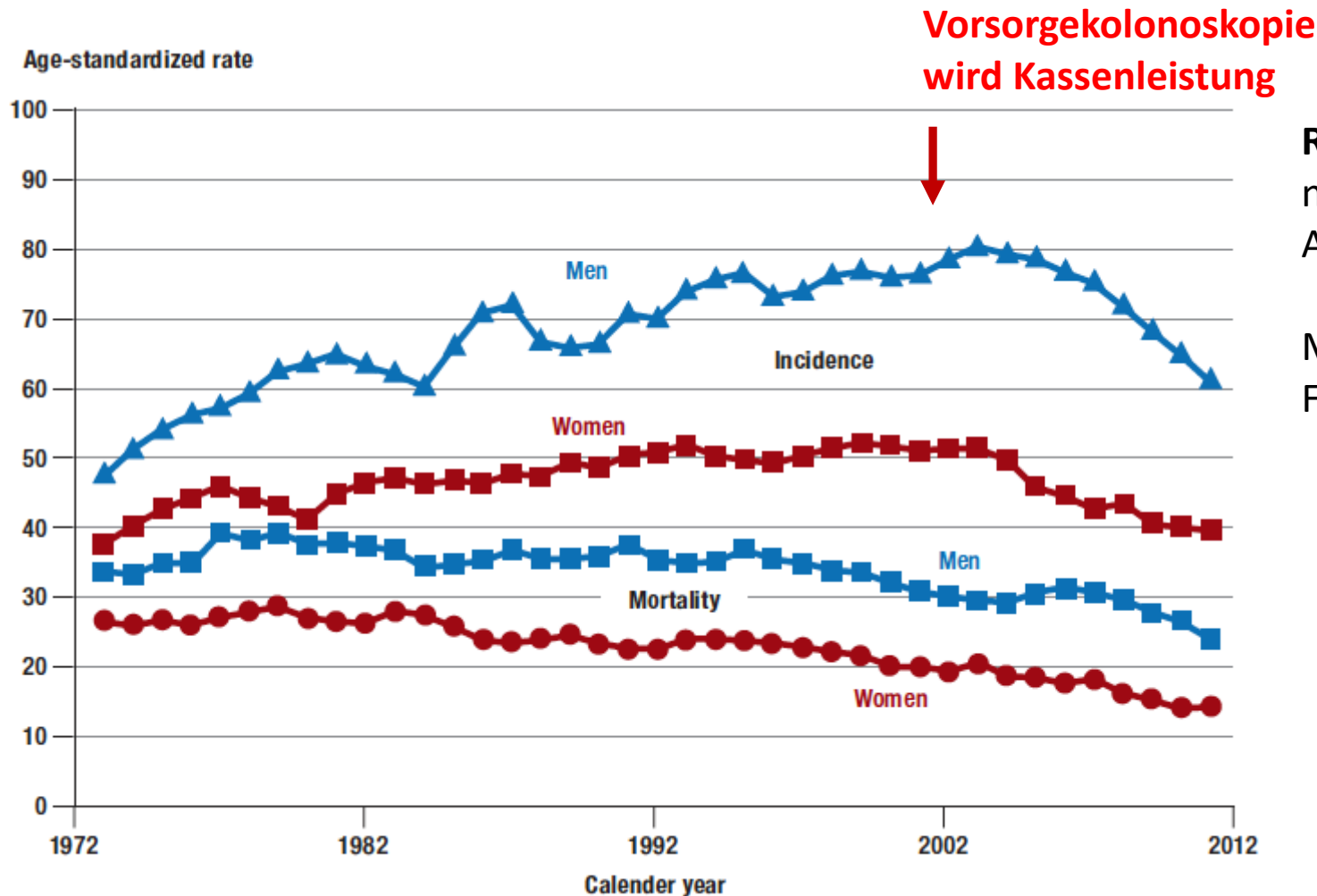
→ Abnahme Häufigkeit Darmkrebs: -69% (-84% – -41%,  $p < 0.001$ )

→ Abnahme Sterblichkeit Darmkrebs: -88% (-99% – -7%),  $p < 0.04$ )

Eine Darmspiegelung kann die Häufigkeit und die Sterblichkeit an Darmkrebs senken - in einer nicht-randomisierten “closed cohort” Studie in Schweizer Bergkantonen.



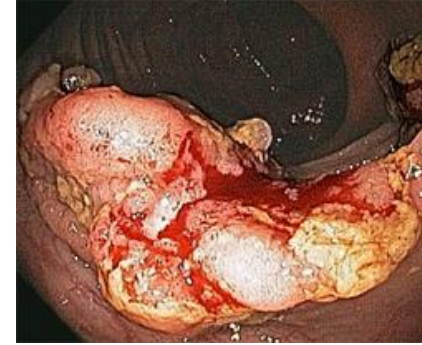
# Trends in der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms im Saarland, Deutschland



**Reduktion Häufigkeit**  
nach 2002  
Alter 55-84 Jahre:

Männer: - 17-20%  
Frauen: - 20-26%

# Das klinische Problem



- Gastroenterologen *insistieren*, dass die Koloskopie die effektivste Vorsorgemethode für das kolorektale Karzinom darstellt
- Koloskopie ist eine der beiden kassenpflichtig in der Schweiz aber:
  - Es gibt keine randomisierte kontrollierte Studie für Darmkrebsvorsorge mit Darmspiegelung

- Randomisierte kontrollierte Studien bei Darmkrebs sind:

- Langwierig (>10 Jahre)
- Teuer (kein kommerzieller Sponsor)
- Ggf. limitierte Patientencompliance
- Ethisch fragwürdig (besonders mit *no-screening* Arm)



# “Microsimulation”

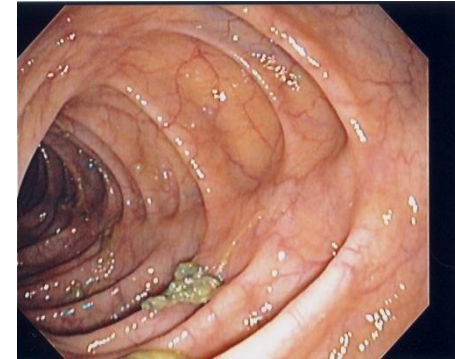
## Microanalytic simulation



- Betrachtet virtuelle individuelle Patienten die von Geburt bis zum Tod nachverfolgt werden
  - Definierte Regeln (“Wahrscheinlichkeiten für Ereignisse”) werden jährlich auf jeden Patienten angewendet
  - Bestimmte Ereignisse treten dann ein oder nicht
    - neuer Polyp, Wachstum Polyp, Krebs
- Wir haben eine Mikrosimulation für Darmkrebs entwickelt (CMOST)
- Mit dieser Mikrosimulation kann man den Effekt der Darmspiegelung auf die Häufigkeit von Darmkrebs testen.

# Standard Koloskopie Screening

Alter 50-75 Jahre, Intervall 10 Jahre



	CMOST
Reduktion Häufigkeit	55%
Reduktion Sterblichkeit	62%
Gerettete Lebensjahre*	178
#totaler Koloskopien*	3,600
Anzahl verhinderter Kolonkarzinome*	37.1
#Koloskopien um ein Kolonkarzinom zu verhindern	78.2
#Kolonoskopien pro gerettetes Lebensjahr	16.3



\* pro 1,000 Individuen

Van Ballegooijen et al., Med. Decis Making 2011; 31:540

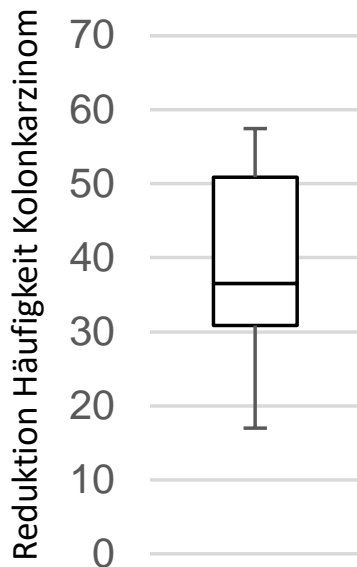
Prakash et al., BMC Medical Informatics and Decision Making 2017; 17:80

Deibel et al., manuscript in preparation

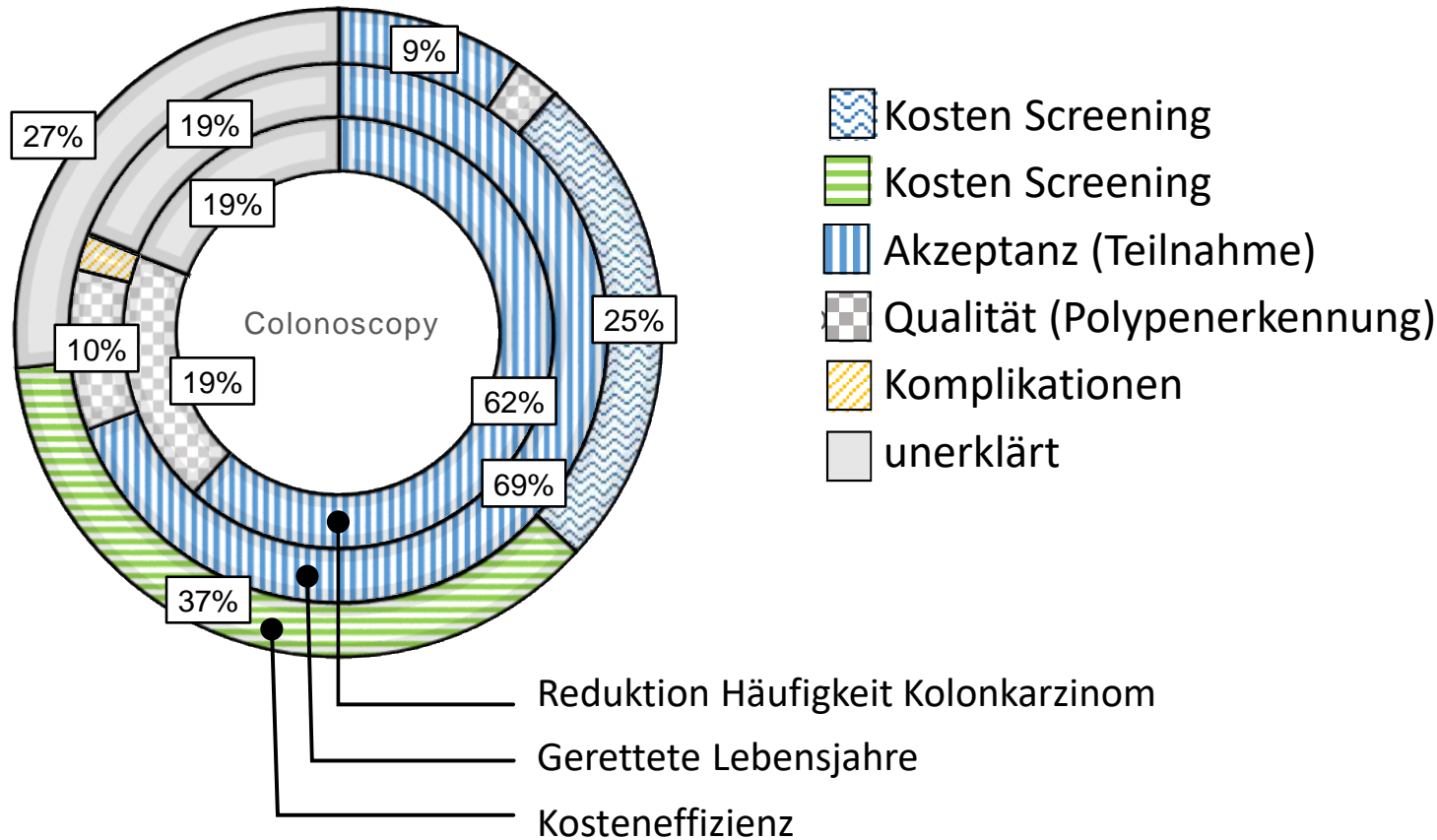
# Wovon hängt Erfolg des Kolonkarzinomscreenings ab?

Wir variieren Annahmen des Modelles in sinnvollem Rahmen

- Kosten
- Akzeptanz des Screenings (Teilnahme)
- Qualität (Polypenerkennung)
- Komplikationen



# Sensitivitätsanalyse



**Der Erfolg eines Screeningprogramms für Kolonkarzinome hängt von den Zuweisern/ Teilnehmern ab, nicht vom Gastroenterologen**

# Zusammenfassung

- Kolonkarzinomscreening ist Pflichtleistung der Krankenkasse von 50-69 Jahren:
  - Stuhltest (FIT) alle 2 Jahre
  - Koloskopie alle 10 Jahre
- Darmkrebsvorsorge ist effizient und kosteneffizient
- Darmkrebsvorsorge hat nur Erfolg wenn Patienten daran teilnehmen!



**Jan Poleszczuk  
Viktor Zhaika  
Meher Prakash  
Ansgar Deibel  
Niklas Krupka  
Brian Lang  
Chih-Yuan Cheng  
Ran Tao**

**Amnon Sonnenberg  
Peter Bauerfeind  
Michael Schlander  
Reiner Wiest  
Niko Beerenwinkel**

**Funding:**

- Krebsliga Schweiz
- Horten Stiftung



## *Möglichkeiten der Zuweisung:*

- I. Formlos per E-mail:  
[koloskopie@insel.ch](mailto:koloskopie@insel.ch)
- II. Webseite [www.darmzentrum-bern.ch](http://www.darmzentrum-bern.ch) → für Zuweiser  
→ für Patienten
- III. Fax: 031 632 5919
- IV. Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
Freiburgstrasse 18, 3010 Bern

