

MAIER
analytik

g
m
b
h

Informationen

Okkultes Blut im Stuhl



MAIER g
analytik m
b
h

Löhergasse 1
74889 Sinsheim
Germany

Tel.: 07261/655053
Fax.: 07261/979912
e-mail: intelact@t-online.de
<http://www.maier-analytik.de>

Pathogenese der kolorektalen Karzinome

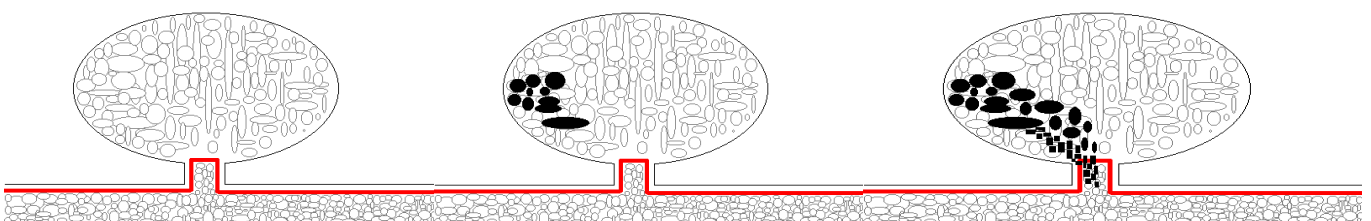
Karzinome

Nach unserem heutigen Kenntnisstand stellt die Pathogenese der kolorektalen Karzinome im Vergleich zu den Karzinomen anderer menschlicher Organe eine Besonderheit dar, da sie sich aus makroskopisch sichtbaren und lange Jahre bestehenden Praekanzerosen entwickelt. Dabei kommt den Adenomen eine maßgebliche Bedeutung zu. Diese sogenannte Adenom-Karzinomsequenz bzw. Dyplasie-Karzinom-Sequenz ist inzwischen anhand mehrerer Studien belegt.

Die Tendenz der Adenome zur malignen Entartung nimmt vom tubulären über das tubulovillöse zum villösen Adenom hin zu. Adenome unter einem Zentimeter Durchmesser enthalten nur in 0,2 % der Fälle invasive Karzinome. Zwischen 1 und 2 cm Durchmesser steigt die Karzinominzidenz auf 1-6 % an und über 2 cm im Durchmesser auf über 3 - 16 %. Ca. 98 % der Adenome mit invasivem Karzinom sind über 1 cm groß.

Werden Adenome in einem frühen Stadium erkannt und entfernt, so liegt die Heilungsrate bei über 90 %. Dadurch kann die Lebenserwartung eines Patienten deutlich erhöht werden.

Das Ziel ist es demnach, mit diagnostischen Mitteln diese Präkanzerosen zu entdecken. Der vorgestellte Assay bietet einen Schritt in diese Richtung, da er im Vergleich zu herkömmlichen Bestimmungsmethoden mehr Adenome erkennt.



Links: Skizze eines gutartigen Polyps in der Darmwand.

Mitte: Einzelne Zellen sind schon zu Tumorzellen entartet. Eine Endoskopische Entfernung ist noch möglich.

Rechts: Aus einem gutartigen Polyp hat sich ein bösartiger Tumor entwickelt, der tief ins Gewebe eingedrungen ist.

Klinische Richtlinien

1997 wurden die folgenden Richtlinien zum Erkennen von kolorektalen Karzinomen publiziert (Winawer). Diese Richtlinien wurden unterstützt von namhaften Institutionen wie: American Cancer Society, American College of Gastroenterology, American Gastroenterological Association, American Society of Colon and Rectal Surgeons, American Society of Gastrointestinal Endoscopy und andere namhafte Institute.

Risikogruppe

Dabei haben die folgenden Personenkreise ein höheres Risiko (Winawer et. al. 1997) gegenüber der Normalpopulation:

- ⇒ Menschen über 50 Jahre
- ⇒ Personen mit Symptomen die auf ein Kolonkarzinom oder einen Polypen hinweisen.
- ⇒ Patienten mit adenomatären Polypen
- ⇒ familiäre Polypsis, (FAP, genetische Defekt)
- ⇒ Gardner's Syndrom
- ⇒ Trucot's Syndrom
- ⇒ Personen nach Kolonkarzinom
- ⇒ Mitglieder von Familien mit gehäuft Karzinomen von Magen, Endometrium, Ovar und Mama.
- ⇒ Mitglieder von Familien mit familiärer Polypose (FAP)
- ⇒ Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, etc.)
- ⇒ Personen mit HNPCC (Hereditary nonpolyposis colon cancer; Lynch I und II)
- ⇒ Personen mit Brust-, Ovar- und Uteruskrebs
- ⇒ Verwandte 1. Grades von Patienten (unter 60 Jahren) mit adenomatären Polypen.
- ⇒ Verwandte 1. Grades von Kolonkarzinompatienten die jünger als 60 Jahre sind

In diesem Personenkreis sollte eine Vorsorgeuntersuchung durchgeführt werden.

Zur Vorsorgeuntersuchung sollte

Jährlich: Ein Test auf okkultes Blut im Stuhl durchgeführt werden;

Alle 5 Jahre: Eine flexible Sigmoidoskopie;

Alle 5 - 10 Jahre: Eine Röntgenaufnahmen mit einem Barium-Kontrastmittel und;

Alle 10 Jahre: eine Kolonoskopie

Ist der jährlich durchgeführte Test auf okkultes Blut im Stuhl positiv, so sollte die Diagnose abgeklärt werden.

Zur Abklärung der Diagnose sollte der gesamten Kolon mit

- einer Kolonoskopie oder
- einer Röntgenaufnahmen mit einem Barium-Kontrastmittel, am besten in Kombination mit einer flexiblen Sigmoidoskopie.

Patienten mit einem Kolonkarzinom oder einem Polypen sollte überwacht werden.

Die **Überwachung** erfolgt mit einer

- Kolonoskopie oder
- einer Röntgenaufnahmen mit einem Barium-Kontrastmittel, am besten in Kombination mit einer flexiblen Sigmoidoskopie.

Direkte diagnostische Mittel

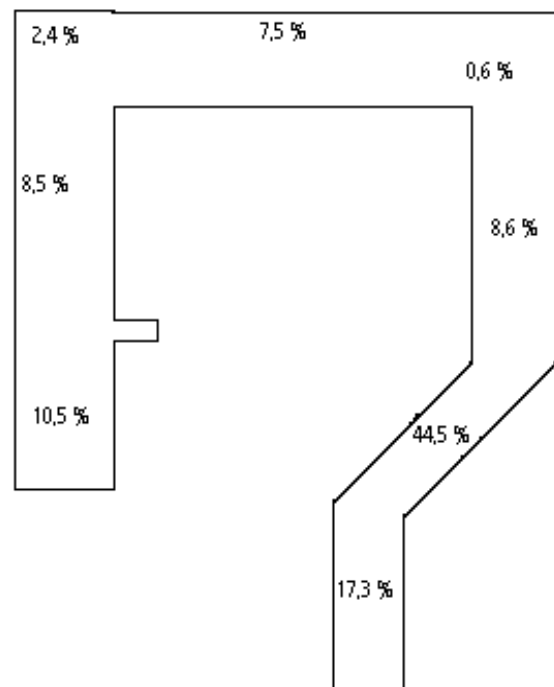
Obwohl die direkten diagnostischen Methoden, insbesondere die Koloskopie, in dem Auffinden von Kolonkarzinomen und Polypen die Mittel der Wahl sind, bergen auch sie Unsicherheiten, wie folgende Tabelle belegt:

Ausbeute der diagnostischen Mittel bei kolorektalen Karzinomen und Polypen (Güller 1983)		
Diagnostisch Mittel	kolorektale Karzinome	Polypen
Digitale Untersuchung	15 %	5 %
Rektoskopie (starr)	35 %	20 %
flexible Sigmoidoskopie	61 %	60 %
Kolon-DK-Röntgen	95 %	?
Koloskopie	99 %	ca. 90 %

Die Ausbeute der Koloskopie zeigt durch weitere Untersuchungen in den letzten Jahren (vergleiche Winawer et. al. 1997) deutlich, daß vor allem kleine Polypen oft übersehen werden. Dabei werden 25 % der kleinen Polypen (<5 mm) und 10 % der größeren Polypen (>1 cm) übersehen.

Dies ist mit den Schwierigkeiten der Koloskopie besonders im aufsteigenden Ast des Dickdarms zu erklären.

Die nebenstehende **Abbildung** zeigt die Verteilung der Adenome im Dickdarm.



Durch die Verwendung eines neuen diagnostischen Tests kann die Diagnose verbessert werden.

Die immunologischen Tests

Diese Tests sind spezifische und sensitive immunologische Methoden, die leicht durchführbar sind und klinisch aussagekräftige Ergebnisse liefern. Sie haben den Vorteil, dass keine Diät eingehalten werden muss. Immunologische Methoden sind unabhängig von der Diät, da sie mit hochspezifischen Antikörpern arbeiten. Es haben sich besonders immunologische Testverfahren etabliert, die spezifisch das Hämoglobin im Stuhl erkennen. Dadurch werden die Sensitivität und die Spezifität deutlich heraufgesetzt. Ein Nachteil ist der bakterielle Abbau von Hämoglobin im Darm, wodurch es zu falsch negativen Werten kommen kann. Gerade bei Adenomen bzw. Karzinomen im Cecum und aufsteigenden Kolon kann es durch die lange Darmpassage zu einem Abbau des Hämoglobins kommen. Stabiler hingegen ist ein Komplex aus Hämoglobin und Haptoglobin (Hb-Hp). Dies mag das bessere Erkennen von Adenomen und von Karzinomen auch im Anfangsteil des Kolons erklären.

Diagnose (Anzahl)	Positiv gemessen im Hämoglobin - Assay	Positiv gemessen im Hämoglobin- Haptoglobin- Assay	Positiv gemessen in einem der beiden Assays
Kolorektales Karzinom (13)	11	10	11
Adenom > 20 mm (10)	4	8	8
Adenom 5 - 19 mm (24)	1	8	8
Adenom < 5 mm (20)	1	2	2
Normalpersonen (137)	1	7	7

Während der Hämoglobin Haptoglobin Test mehr Adenome erkennt, ist der Hämoglobin Test sensitiver und spezifischer in Bezug auf Kolonkarzinome.

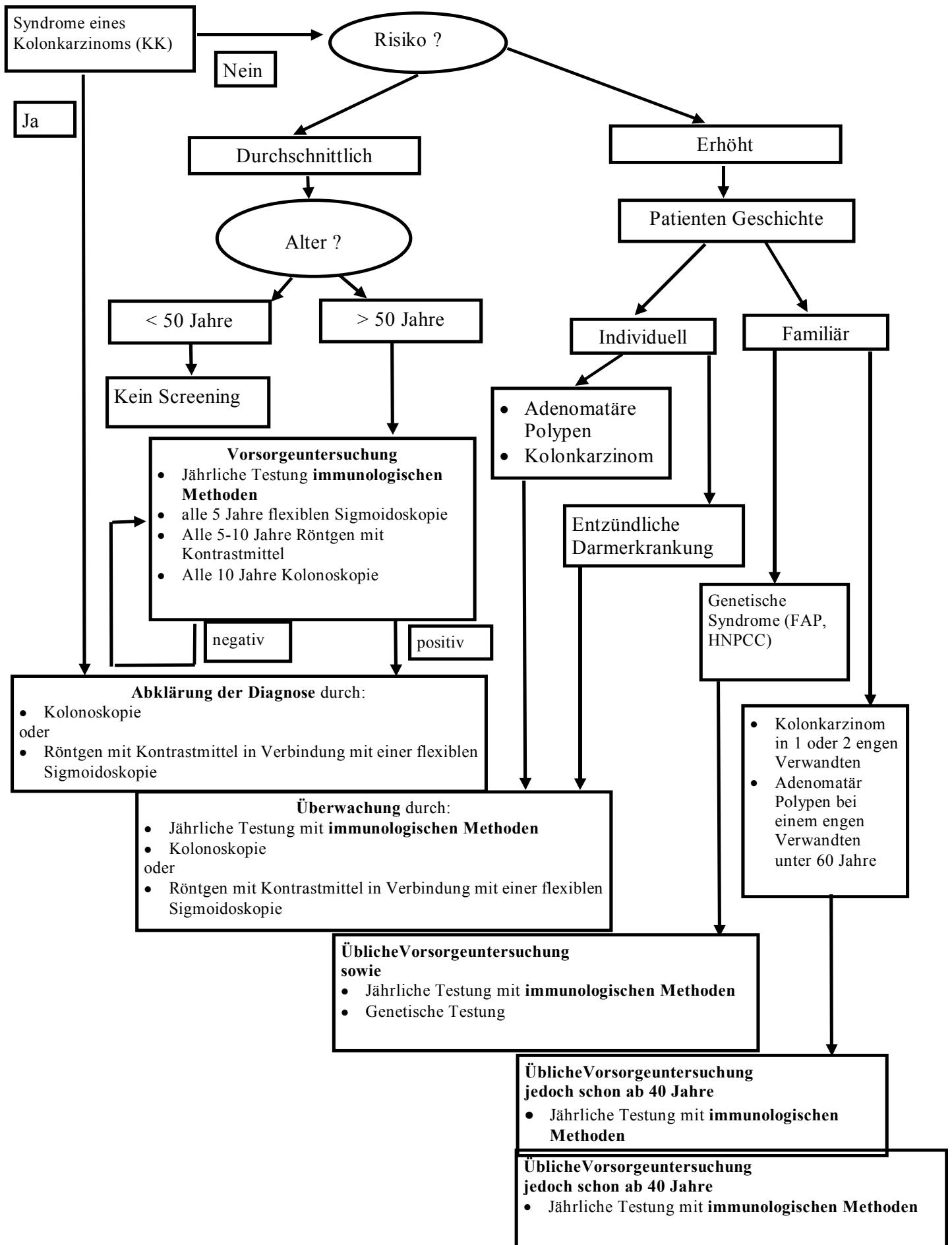
Durch die Kombination beider Teste kann das Diagnostische Netz zur Erkennung von Kolonkarzinomen und Adenomen enger geknüpft werden.

Literatur:

GÜLLER R (1983)- Methoden zur Früherfassung von Kolonpolypen und Kolonkarzinomen.- Schweiz. Med. Wschr. 113: 522-527.

WINAWER SJ, FLETCHER RH, MILLER L, GODLEE F, STOLAR MH, MURLOW CD, WOOLF SH, GLICK SN, GANIATS G., BOND JH, ROSEN L, ZAPKA JG, OLSEN SJ, GIARDIELLO FM, SISK JE, VAN ANTWERP R, BROWN-DAVIS C, MARCINIAK DA & MAYER RJ(1997)- Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. -Gastroenterology 112: 594-642.

Algorithmus für das Screening und der Überwachung von Kolonkarzinomen



Vergleich von Nachweisverfahren auf okkultes Blut im Stuhl

Patientengruppe Kolonkarzinome					
Testsystem	Sensitivität	Spezifität	Autor	Jahr	Bemerkung
Colo-Immunol-test	60	81	Gysi	1990	
Colorectal Roche (Guajak)	60	89	Gysi	1990	
Heme Select	79,4	86,7	Allison	1996	
Heme Select	94	66,6	Thomas	1992	
Hemocult	58	33,3	Thomas	1993	
Hemocult II	37,1	97,7	Allison	1996	
Hemocult II	57,9	96,6	Walter	1991	
Hemocult II	33	95	Ahlquist	1993	Dukes A
Hemocult II	29	95	Ahlquist	1993	Dukes B
Hemocult II rehydriert	78,9	93,8	Walter	1991	
Hemocult II Sensa	68,8	94,4	Allison	1996	
Hemoquant	28	95	Ahlquist	1993	Dukes A
Hemoquant	29	95	Ahlquist	1993	Dukes B
OC-Hemodia	77,5	98,9	Itoh	1996	
RID	87	95,8	Walter	1991	
RID	100	93,3	Walter	1991	
Seracult (Pmfg.)	10,3	96,3	Griffiths	1991	
Shionogi A (ortholidine)	62,5	86,3	Murakami	1992	
Shionogi B (guajak)	43,8	94,1	Murakami	1992	
Hämoglobin LIA	85,6	99	Lüthgens	1998	
Patientengruppe Kolonkarzinome und Adenome zusammen					
Testsystem	Sensitivität	Spezifität	Autor	Jahr	
HB-HP-ILMA	77,0	95	Lüthgens	1998	
BM-Test	25	89	Hope	1996	Colorectale Neoplasie
Colo-Immunotest	60	78	Gysi	1990	Karzinom und Adenom
Colorectal Roche (Guajak)	60	87	Gysi	1990	Karzinom und Adenom
Hemocult II	41	97,7	Walter	1991	Karzinom und Adenom
Hemocult II	25	88	Hope	1996	Colorectale Neoplasie
Hemocult II	26	95	Ahlquist	1993	Colorectale Neoplasie
Hemocult II rehydriert	60,7	95,3	Walter	1991	Karzinom und Adenom
Hemoquant	26	95	Ahlquist	1993	Colorectale Neoplasie
Monohaem	43,8	94,6	Hope	1996	Colorectale Neoplasie
Haemoccult	67	93	Krimmig	1989	Karzinom und Adenom
Patientengruppe Adenome					
Testsystem	Sensitivität	Spezifität	Autor	Jahr	
Hemocult II	20	95	Ahlquist	1993	Polypen >2 cm
Hemoquant	20	95	Ahlquist	1993	Polypen >2 cm