Einleitung

P.

Steindorfer

Landeskrankenhaus Graz, Österreich

Prof. Dr. med. P. Steindorfer, Landeskrankenhaus Graz, Auenbruggerplatz 1, A-8036 Graz (Österreich)

Die Inzidenz des Auftretens des kolorektalen Karzinoms variiert weltweit zwischen 3,4 Fällen in den afrikanischen Entwicklungsländern und 35,8 Fällen pro 100000 Einwohner in verschiedenen Regionen der USA [1]. Obwohl in den letzten 30 Jahren ein leichter Rückgang der Inzidenz in den USA festzustellen ist, ist das kolorektale Karzinom nach wie vor in den westlichen europäischen Ländern die Nummer eins der Krebssterblichkeitsstatistik. Zahlreiche Versuche einer Früherfassung durch «Screening-Untersuchungen» sind derzeit in den USA im Laufen, haben bislang jedoch keinen Effekt auf die Überlebensrate gezeigt [2]. Nach wie vor, trotz intensiver Bemühungen sowohl von seiten der Diagnostik, als auch der Therapie, steht die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 50% [3]. Deshalb erscheint es heute besonders wichtig, der Früherfassung einerseits, und andererseits der Prävention verstärkte Aufmerksamkeit zuzuwenden. Um diese Aufmerksamkeit auch suffizient in wissenschaftliche Form umsetzen zu können, ist es erforderlich, verschiedene präkanzeröse Konditionen und Läsionen in Kolon und Rektum zu kennen, denn nur dann sind die äußerst schwierig zu gestaltenden Chemopräventionsstudien erst durchführbar. Denn eines erscheint auch verständlich, wenn man die Naturgeschichte des kolorektalen Karzinoms näher analysiert, daß alle wie auch immer gearteten Therapiestudien der letzten Jahrzehnte keine Verbesserung der Überlebensrate gebracht haben. Sie haben aber letztlich doch dazu geführt, daß das kolorektale Karzinom besser identifiziert und biologisch, genetisch und immunologisch exakter analysiert werden konnte. Dadurch ergab sich die heute moderne Strategie der sogenannten «chemopräventiven Interventionen», die als Analyseparameter die sogenannten «High Risk»-Faktoren zur Grundlage haben [4]. Dazu seien noch einige prinzipielle einleitende Überlegungen gestattet, die den Sinn dieses Themenheftes «Präkanzerosen in Kolon, Rektum und Anus» näherbringen sollten. In der letzten Dekade hat sich das Verständnis um die Naturgeschichte des Kolorektalkarzinoms drastisch erweitert. Durch klinische und experimentelle Studien, sowie intensive Laborarbeit konnten die sogenannten «Promoting factors» auf die scheinbar normale Kolonschleimhaut analysiert werden, die das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms begünstigen können. Dieser Ablauf der Karzinogenese ist ein chronologischer und deshalb bietet er mehrere Zeitpunkte der Analyse und Intervention (Prävention). Zu diesen Promotoren gehören an erster Stelle die bekannten Risikofaktoren für das kolorektale Karzinom (Tab. 1) [4]. Deshalb sind diese verschiedenen Erkrankungen für die zukünftige Identifikation von potentiellen Karzinompatienten von größter Bedeutung. Denn besonders bei den sogenannten «hereditären Syndromen» wird heute der Forschungsschwerpunkt auf cytogenetische, Proliferations-, Differenzierungs-, biologische und immunologische Marker in der sogenannten normalen Kolonmukosa bei Personen «at risk» konzentriert [5]. Auch alle molekulargenetischen Untersuchungen, wie der Nachweis der gestörten Expression verschiedener Onkogene der ras-,

myc- und src-Gruppe, oder die Mutation von Suppressor-Genen (p53-, APC-Gen), hatten die zwar kleine, aber gut definierte Risikogruppe der hereditären Syndrome als Ziel ihrer Analysen [6, 7, 8, 9]. Durch die bessere Definition der «prä-neoplastischen» Veränderungen durch statistisch gesicherte Marker, ist heute z.B. die Adenom-Karzinom-Sequenz weitgehend unumstritten [10].

Wie wichtig nun diese präkanzerösen Konditionen und Läsionen heute für die klinische Forschung geworden sind, beweisen

Tab. 1. Risikofaktoren – kolorektales Karzinom (nach [4])

Durchschnittliches Risiko: Alter

50 Jahre und älter, asymptomatisch «High Risk»

Entzündliche Darmerkrankungen:

Colitis ulcerosa

Mb. Crohn Familiäre adenomatöse Polyposis

Familiäre Polyposis

Gardner's Syndrom Turcot's Syndrom Oldfield Syndrom Juvenile Polyposis Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom (HNPCC)

Family Cancer Syndrom

Site-specific inherited colorectal cancer

(Flat-Adenoma-Syndrom) Familienanamnese

Kolonadenome Kolorektales Karzinom Eigenanamnese

Kolonadenome

Kolorektales Karzinom

Mamma-, Ovarial-, Uteruskarzinom

© 1992 S. Karger GmbH.

München

die seit einigen Jahren zunehmenden Chemopräventionsstudien bei eben diesen Risikopopulationen [11, 12, 13]. Kalzium, Ascorbinsäure, Vitamin E, Piroxicam und verschiedene diätetische Maßnahmen sind zentrale Schwerpunkte in der Erforschung der Prävention von kolorektalen Karzinomen [14, 15, 16]. In-vitro-Studien konnten nachweisen, daß z.B. Kalzium durch Bindung der verschiedenen Fettsäuren (Linoleate, Oleate) und Desoxycholate deren zellproliferierenden Effekt signifikant reduzieren konnte. Dieser In-vitro-Effekt wird nun

in eben diesen Risikogruppen prospektiv durch solche Chemopräventionsstudien überprüft.

Daraus ergibt sich die Wichtigkeit all dieser Veränderungen in Kolon, Rektum und Anus, nicht allein aus Gründen einer etwaigen Früherfassung eines Karzinoms, sondern auch aus Gründen der echten Prävention, die durch analytisches Aufarbeiten von Subgruppen allen zukünftigen Patienten Hilfe wird bringen können.

Literatur

Schottenfeld D. Winawer SJ: Large intestine, in Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds): Cancer: Epidemiology and Prevention. Philadelphia, Saunders, 1982, pp 703-709.

Winawer SJ, St. John J, Bond J, et al: Risk and screening of average risk individuals for colorectal cancer. WHO Bull 1990;68(4):505-523.

American Cancer Society: Cancer Facts & Figures. New York. American Cancer Society. 1990.

Winawer SJ, Zauber AG, Steward E, O'Brien MJ: The natural history of colorectal cancer, opportunities for intervention. Cancer 1991;67:1143-1149.

Lipkin M: Biomarkers of increased susceptibility to gastrointestinal cancer: New application to studies of cancer prevention in human subjects. *Cancer Res* 1988;48:235-245.

Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987;327:293-297.

Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al: p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990;50:7717-7722.

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.

Miyaki M, Seki M, Okamoto M, Yamanaka M, et al: Genetic changes and histopathological types in colorectal tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1990;50:7166-7173.

10 Morson BC: Evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1974;34:845-849.

11 Bertram JS, Kolonel LN, Meyskens FL Jr: Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res* 1987;47:3012-3031.

12 Wattenberg LW: Chemoprevention of colon cancer.

Cancer Res 1985;45:1-8. 13 Wargovich MJ: New dietary anticarcinogens and prevention of gastrointestinal cancer. *Dis Colon Rect* 1988;31:72-75.

Lipkin M, Newmark HL: Effect of added dietary calcium on colonic epithelial cell proliferation in subjects at high risk for familial colon cancer. *N Engl J Med* 1985;313:1381-1384.

McKeown-Eyssen G: A randomized trial of vitamins C and E in the prevention of recurrence of colorectal polyps. *Cancer Res* 1988;48:4701-4705.

16 Wargovich MJ: Experimental chemopreventive agents: Inhibition of gastrointestinal cancer in animals, in Levin B (ed): *Gastrointestinal Cancer*. Austin, Univ Texas Press, 1988. pp 511-558.