

Darmkrebscreening in der Diskussion

Sinnvolle Vorsorge oder unsinnige Belastung?

Das kolorektale Karzinom gehört zu den wichtigsten tödlich verlaufenden Krebsarten in der Schweiz. Die Möglichkeit, diesen Tumor nicht nur im Frühstadium zu entdecken, sondern die Entstehung gar zu verhüten, ist beim Darmkrebs einzigartig. Zudem wird die Vorsorge wegen der sprunghaften Kostenentwicklung in der Behandlung immer attraktiver. Trotz unterschiedlich interpretierter Evidenz haben mehrere Länder bereits ein Screeningprogramm eingeführt. Neue Daten und das Bewusstsein der Bevölkerung zwingen auch die Schweiz, sich mit den Möglichkeiten zur Darmkrebsvorsorge zu befassen. Der Hausarzt nimmt hierbei eine zentrale Stellung ein.

URS A. MARBET

Krebsleiden gehören zu den schwersten Schicksalsschlägen, vor denen wir uns nach Möglichkeit schützen möchten. Die Tumorstherapie ist deshalb ein beliebtes Thema der Medien. Dabei wird es immer schwieriger, die Informationen zu werten. Wegen der zunehmenden Kosten wurde sogar die Frage aufgeworfen, ob es ethisch noch vertretbar sei, keine Vorsorgeuntersuchungen machen zu lassen. Zweifelsfrei ist es die freie Entscheidung des Einzelnen, welche Tests und Untersuchungen er durchführen lassen möchte, und es wäre ethisch absolut verwerflich, irgendwelchen Druck vonseiten des Arztes, der Politik oder der Krankenkassen auf ihn auszuüben.

Jeder hat aber auch das Recht auf eine möglichst objektive Information über die aktuellen Möglichkeiten, die Risiken und die Evidenz der verschiedenen Vorsorgeuntersuchungen. Sinnvollerweise sollte der Hausarzt seine Patientin/seinen Patienten unter Berücksichtigung ihrer/seiner spezifischen Situation beraten. Die vorliegende Zusammenstellung soll hierbei behilflich sein.

Darmkrebs kann jeden treffen

Die Bedeutung des kolorektalen Karzinoms ist unbestritten. In der Schweiz erkranken 6% der Männer und 3,7% der Frauen im Laufe ihres Lebens an einem Darmkrebs. Jedes Jahr erkranken 4100 Menschen (1) neu und beinahe die Hälfte stirbt später daran – und das, obwohl heute dieses Karzinom nicht nur rechtzeitig entdeckt, sondern oft sogar verhütet werden

könnte. Entscheidend für die Überlebenschance ist das Stadium bei der Entdeckung. Die Chance auf Langzeitüberleben liegt bei einem kleinen Tumor (T1 bis 2, N0, M0) über 90%, während die Chancen bei Lymphknotenbefall je nach Tumorgrösse auf 25 bis 65% sinken und beim Vorliegen von Metastasen gar nur mehr bei 5 bis 7% liegen (2). Leider wird Darmkrebs in der Schweiz mehrheitlich erst in fortgeschrittenem Stadium erkannt (3). Viele Menschen wiegen sich in falscher Sicherheit, weil in der Verwandtschaft kein Darmkrebs aufgetreten ist. Bei drei Vierteln der Darmkrebspatienten besteht jedoch keine spezielle Risikosituation (Abbildung 1). Die echten hereditären Tumorsyndrome, wie die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP-Syndrom) und das hereditäre Non-Polyposis-Colon-Cancer-Syndrom (HNPCC), die meist schon in jungen Jahren auftreten, sind ausserordentlich selten.

Dennoch: Auch wenn die meisten Kolonkarzinome bei Menschen vorkommen, die keinerlei familiäre Tumorbelastung haben, so ist doch das Risiko für den Einzelnen wesentlich erhöht, wenn der Krebs in der Verwandtschaft aufgetreten ist. Erkrankte ein erstgradiger Verwandter (Eltern, Geschwister) an Darmkrebs, so verdoppelt sich das individuelle Risiko. Fünffach erhöht ist die Gefahr, wenn dieser Verwandte den Krebs bereits vor dem 50. Lebensjahr entwickelte oder wenn mehrere erstgradige Verwandte an Darmkrebs erkrankten. Dies ist bei der Beratung zu beachten (4).

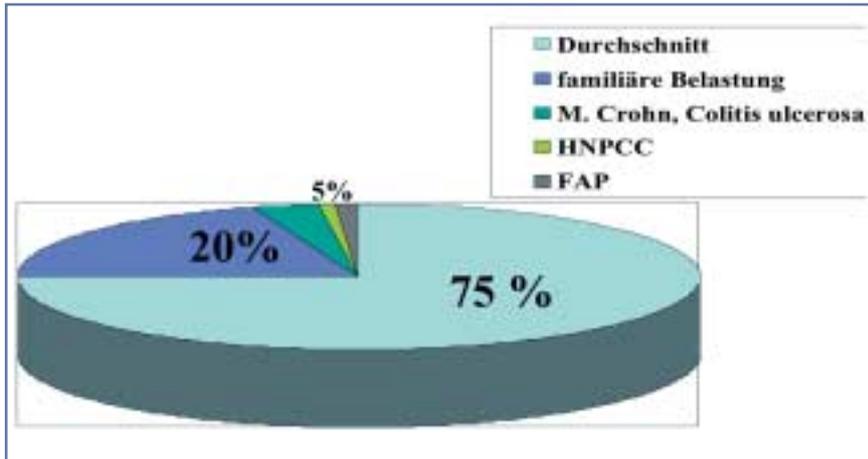


Abbildung. 1: Vorkommen kolorektaler Karzinome

Macht das Screening Sinn?

Die Screeninguntersuchung wird beim symptomfreien Menschen durchgeführt. Wer Beschwerden hat, benötigt kein Screening, sondern eine angemessene Abklärung! Ein Tumorscreening ist sinnvoll, wenn es sich um eine bedeutende Erkrankung handelt, deren natürlichen Verlauf wir mit einem angemessenen Ressourceneinsatz relevant verbessern können, ohne die Untersuchten zu ge-

fährden. Sinnlos wäre dagegen ein Screening, wenn das Karzinom früh – im noch heilbaren Stadium – Beschwerden machen würde, die dann rasch abgeklärt werden könnten. Eine eigene Studie belegt, dass Darmkrebs erst in fortgeschrittenem Stadium Beschwerden verursacht, wenn er (oft) nicht mehr heilbar ist (Tabelle 1): Zum Zeitpunkt der Diagnose befanden sich bei beschwerdefreien Patienten 75% der Tumoren im Stadium 1;

bei Frauen und Männern, welche unter Symptomen litten, waren nur 20% im Tumorstadium 1 (3, 5).

Ein Screening wäre ebenso nicht nötig, wenn wir die Entstehung des Karzinoms verhüten könnten. Zweifelsohne wissen wir, dass die körperliche Aktivität und die gesunde Ernährung mit Gemüse und Obst wie auch das Meiden von Übergewicht, Rauchen und Alkohol das Risiko für Darmkrebs vermindern (Tabelle 2). Wir wissen jedoch nicht, wie lange welche Änderung des Lebensstiles nötig ist, um die Karzinomgefahr zu senken. Eine Vorsorgeuntersuchung sollte nur bei Leuten mit guter Lebensqualität und einer angemessenen Lebenserwartung durchgeführt werden. Wir Ärzte müssen uns zudem stets bewusst sein, dass wir beschwerdefreie, meist gesunde Frauen und Männer untersuchen und vielen «nichts» nützen (wenn wir davon absehen, dass das Wissen um Gesundheit auch Lebensqualität bedeutet). Umso wichtiger ist, dass die Qualität des Screenings gesichert ist.

Ziel der Vorsorgeuntersuchung ist also, Darmkrebs im möglichst frühem, heilbaren Stadium zu entdecken oder Vorstufen zu erkennen, um die Krebsentwicklung zu verhindern. Vielerorts akzeptierte Screeningverfahren sind die jährliche Untersuchung des Stuhles auf okkultes Blut, die flexible Sigmoidoskopie alle fünf und die Kolonoskopie alle zehn Jahre (6, 7). Neuere Verfahren wie die virtuelle Kolonoskopie mittels MRI oder Computertomografie, die Suche nach genetischen Alterationen im Stuhl sowie Endoskopen mit selbst gesteuerten Kolonoskopen und Videokapseln sind unter Screeningbedingungen noch nicht genügend evaluiert.

Tabelle 1:

Karzinomstadien bei Frauen und Männern, die wegen «tumorverdächtigen» Beschwerden abgeklärt wurden

	Menschen mit tumorverdächtigen Symptomen*	
	n	%
total	908	100
Karzinome	98	11
T1, NO/Nx, MO	8	8,1
T2, NO, MO	13	13,3
T3-4, NO, MO	38	38,7
T3-4, N1-2, MO	14	14,3
T1-4, Nx, M1	25	25,5

*rektale Blutung, Gewichtsabnahme, Veränderung der Stuhlgewohnheit, unerklärte neu aufgetretene Abdominalschmerzen

Tabelle 2:

Einflussfaktoren für die Entwicklung von Darmkrebs

Evidenz	Risikosenkende Faktoren	Risikosteigernde Faktoren
Überzeugend	Körperliche Aktivität	Inaktivität, Übergewicht (Rauchen, Alkohol)
Wahrscheinlich	Gemüse, Obst, Aspirin	
Möglich	Ballaststoffe Folsäure, Kalzium, Vitamin D Antioxidanzien (Selen) Omega-3-Fettsäuren	Würste, rotes Fleisch Grilliertes Fleisch Kohlehydratreiche Nahrung Gesättigte Fette

Was ist akzeptierte Evidenz?

Abgesehen von den vererbten Tumorsyndromen ist das kolorektale Karzinom in der Regel ein Leiden, das nach dem 50. Lebensjahr auftritt und seine Spitze im hohen Alter hat (Abbildung 2). Deshalb stellt sich die Frage des Screenings erst ab dieser Altersgrenze. Unbestritten ist auch, dass das behandelte Kolonkarzinom eine weit bessere Prognose im Früh- als im Spätstadium hat (Tabelle 3). Dabei wissen die Leute nicht länger, dass

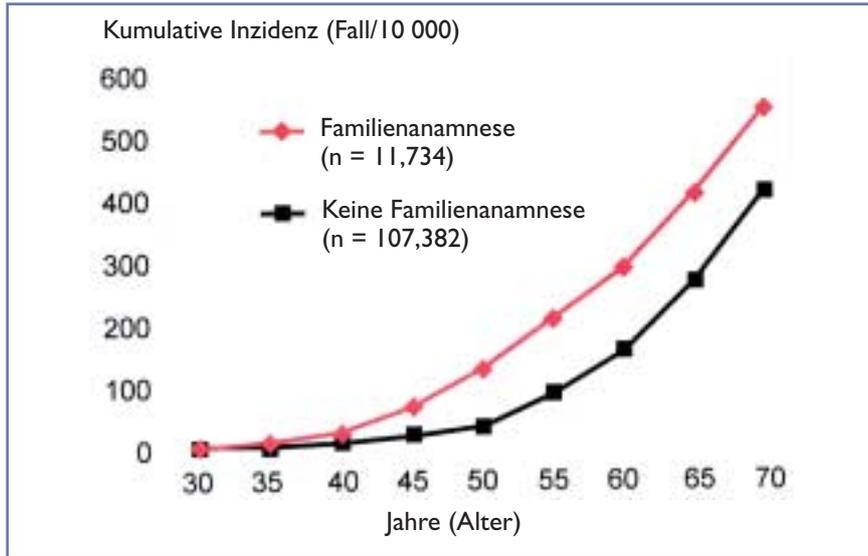


Abbildung 2: Altersverteilung des kolorektalen Karzinoms (nach Fuchs et al., N Engl J Med 1994; 331: 1669)

Tabelle 3:

Überlebenschance je nach Stadium des kolorektalen Karzinoms (2)

Tumorstadium	TNM-Klassifizierung	Fünf-Jahres-Überleben %
I	T1–2, N0, M0	> 90
IIA	T3, N0, M0	60–85
IIB	T4, N0, M0	
IIIA	T1–2, N1, M0	25–65
IIIB	T3–4, N1, M0	
IIIC	Tx, N2, M0	
IV	Tx, Nx, M1	5–7

sie an einem Tumor leiden (lead time bias), sondern es werden effektiv mehr Leute geheilt.

Die Entstehung des Kolonkarzinoms ist heute im Vergleich zu vielen anderen Tumoren recht gut erforscht. In 85% der Fälle gilt die Adenom-Karzinom-Sequenz: Aufgrund eines Funktionsverlustes des APC-Genes kommt es zur Adenomentstehung. Weitere genetische Mutationen führen schliesslich dazu, dass das neoplastische Gewebe in die Tiefe infiltriert und später Metastasen setzt. Da diese Prozesse in der Regel länger als zehn Jahre dauern, haben wir die einmalige Möglichkeit, den Tumor nicht nur im frühen Stadium zu entdecken, sondern durch Abtragung der Vorstufen, der Polypen, die Entstehung des Krebses zu verhindern.

Verschiedene prospektive Kohortenstudien haben gezeigt, dass mittels Polypektomie zirka 70 bis 80% der Karzinome verhindert und die Mortalität um zirka 90% gesenkt werden kann (5, 8, 9). Da die verglichenen Kohorten nicht absolut identisch waren, ist das Ausmass der Reduktion allerdings umstritten. Die indirekten Evidenzen sind jedoch derart klar, dass eine randomisierte Polypektomiestudie heute wohl kein Ethikkomitee mehr passieren würde. Wesentlich schneller dürfte sich das Karzinom bei den restlichen 15% der Patienten entwickeln, bei denen das molekulare Phänomen der Mikrosatelliteninstabilität besteht und bei denen die körpereigenen Reparaturmöglichkeiten gestört sind. Ob wir diese Tumoren verhindern oder mehrheitlich rechtzeitig entdecken können, wissen wir nicht.

Die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl

Die einzigen aussagekräftigen randomisierten Bevölkerungsstudien bezüglich Darmkrebscreening haben die Bedeutung von Stuhlproben zur Suche okkulten Bluts evaluiert, unter Verwendung des Haemoculttests. Mittels jährlicher Untersuchung kann den Daten zufolge die karzinombedingte Mortalität um bis zu 30%, bei der zweijährlichen Testung um zirka 15% gesenkt werden. Retrospektive Studien aus Japan deuten darauf hin, dass mittels immunologischen Testverfahren noch mehr Treffsicherheit möglich ist. Dies ist jedoch nicht gesichert.

Trotz exzellenter Evidenz haben Stuhltests auch ihre Probleme: Im Vordergrund steht die ungenügende Sensitivität. Trotz negativem Haemocult kann ein Kolonkarzinom vorliegen. Ein negatives Resultat kann zu falscher Sicherheit führen, was bedingen kann, dass spätere Symptome verzögert beachtet werden. Die vielen falschpositiven Resultate führen andererseits zu unnötigen Kolonoskopien.

Nur die regelmässige Stuhluntersuchung reduziert die krebsbedingte Mortalität. Das Follow-up der grossen Bevölkerungsstudien zeigt jedoch, dass nur wenige Leute über Jahre hinweg die Stuhltests regelmässig durchführen. Ein weiteres Problem ist, dass positive Tests oft nicht abgeklärt werden (was schon zu Haftpflichtklagen geführt hat). Der entscheidende Nachteil der Stuhltests aber ist, dass ein Kolonkarzinom zwar in früherem Stadium entdeckt werden kann, aber die Vorstufen, die Adenome, nicht gefunden werden. Diese Methode ist zur Darmkrebsprävention daher ungeeignet.

Sigmoidoskopie

Mittels Sigmoidoskopie untersuchen wir jenen Abschnitt des Dickdarms, in dem 70% der Darmkarzinome auftreten. Wie gut angelegte Fallkontroll- und Kohortenstudien zeigen, kann mit einer Kontrolle des Sigmoids alle fünf Jahre die karzinombedingte Mortalität um gut 50% reduziert werden. Der grosse Vorteil ist, dass die Untersuchung nach einem Einlauf und meistens ohne Sedation problemlos und rasch durchgeführt werden

kann. Problematisch ist, dass das proximale Kolon dabei nicht untersucht wird. Auch wenn proximale Tumoren bei Menschen mit Adenomen im Sigma gehäuft auftreten, sind bei der Hälfte der Tumoren, die proximal entstehen, im Sigma keine pathologischen Veränderungen nachweisbar. Dies scheint je nach Alter und Geschlecht zu variieren (5, 6, 7). Aktuell laufen in den Vereinigten Staaten und in England grosse prospektive Studien, die den Wert dieses Screenings weiter testen.

Kolonoskopie

Es existieren keine kontrollierte, randomisierte Screeningstudien, die die Effizienz des kolonoskopischen Kolonkarzinomscreenings belegen. Sehr gute indirekte Evidenzen sprechen jedoch für diese Screeningmethode. Die Kolonoskopie ist heute der Goldstandard zur Untersuchung des ganzen Kolons. In zahlreichen prospektiven Kohortenstudien, welche Tausende von Männern und Frauen einschliessen, wurde bewiesen, dass mittels Kolonoskopie der Darmkrebs in früherem und somit eher heilbarem Stadium gefunden werden kann, und zwar bei asymptomatischen Patienten ab dem 50. Lebensjahr (5, 6, 7, 10).

Verschiedene Kohortenstudien im Ausland und in der Schweiz zeigten, dass mittels einer Kolonoskopie bei asymptomatischen Patienten sich bis zu 75% der gefundenen Karzinome im Stadium 1 befanden. Derart exzellente Daten gibt es für keine andere Screeningmethode.

Werden bei der Kolonoskopie im Alter über 50 Jahre auch keine Polypen gefunden, werden diese Männer und Frauen für die folgenden zehn Jahre einer «Niedrigrisikogruppe» zugeordnet. Die nächste Kolonoskopie wird dann nach zehn Jahren empfohlen. Der ersten Kolonoskopie kommt somit enorme Bedeutung zu, eine hohe Qualität und entsprechende Sorgfalt bei der Untersuchung ist daher entscheidend. Zu beachten: Je nach Rückzugsgeschwindigkeit des Koloskopes werden beispielsweise ganz unterschiedliche Mengen an Polypen gefunden (11). Eine ungenügende Ausbildung der Untersucher, aber auch die Art der Vorstufen (Cave: flache Läsionen!) können dazu führen, dass wichtige Befunde verpasst werden können.

Zusätzliche Evidenz für den Nutzen der Kolonoskopie haben wir von den randomisierten Haemocultstudien erhalten. Dank der bei positivem Testausfall durchgeführten Kolonoskopien wurden Tumoren in frühen Stadien gefunden, was zu einer Reduktion der tumorbedingten Mortalität geführt hat. Nur dank der zahlreichen Kolonoskopien mit Polypektomien konnte die spätere Tumorinzidenz gesenkt werden (12). Auch einzelne Fallkontrollstudien konnten zeigen, dass Menschen, bei denen eine Kolonoskopie durchgeführt wurde, seltener ein kolorektales Karzinom entwickeln als Kontrollpersonen (13). Indirekt unterstützen auch die Sigmoidoskopiesterudien die Effizienz eines endoskopischen Screenings, das zusätzlich das proximalere Kolon untersucht.

Nebst der Datenlage werden Präferenz der Patienten, Risiko der Untersuchung, Kosteneffizienz und Verfügbarkeit als Argumente gegen ein kolonoskopisches Screening angeführt. Dank einer grossen prospektiven Studie wissen wir heute, dass der informierte Schweizer die Kolonoskopie als Screeningmethode akzeptiert. Das Sicherheitsbedürfnis des Bürgers ist offensichtlich grösser als die Angst vor Beschwerden bei der Vorbereitung und der Untersuchung, welche heute dank der Möglichkeit der Sedation und der verbesserten Methodik durchaus beschwerdearm durchgeführt werden kann (5). Neue Studien zeigen, dass Komplikationen beim endoskopischen Screening äusserst selten sind und vor allem beim Abtragen von Polypen auftreten (5, 10). In der prospektiven Screeningstudie in Polen mit über 50 000 Kolonoskopien kamen interventionsbedürftige Komplikationen bei 1:1000 und Perforationen bei 1:10 000 Endoskopien vor (keine Todesfälle). Dem gegenüber steht die Zahl der verhüteten und der im heilbaren Stadium entdeckten Karzinome. Zu beachten: Auch mit der Kolonoskopie können Befunde verpasst werden. Tumorverdächtige Symptome müssen deshalb selbst nach einer Endoskopie zwingend abgeklärt werden.

Der Einwand, dass die Zahl der Kolonoskopierenden in der Schweiz nicht genüge, um dieses Screening anbieten zu können, muss relativiert werden. Bereits heute werden viele Untersuchungen

wegen Beschwerden durchgeführt, die auf eine versteckte Tumorangst zurückzuführen sind. Auch nach Einführung eines Screenings dürfte nur eine begrenzte Zahl von Menschen initial bereit sein sich endoskopieren zu lassen, was übrigens auch die laufende Schweizer Studie hierzu zeigt (5): Allzu sehr ist Darmkrebs ein Tabuthema und die Bereitschaft zu Vorsorgeuntersuchungen in der Schweiz noch gering. In mehreren Ländern wurde das Darmkrebscreening allerdings erfolgreich eingeführt.

Ist das Screening kosteneffizient?

In der heutigen Zeit der beschränkten Ressourcen kommt keine Abklärung und kein Screening um die Frage der Kosteneffizienz herum. Aufgrund der grossen Kohortenstudie aus Polen (10) wissen wir in etwa, wie viele Kolonoskopien nötig sind, um einen grossen Polypen zu entdecken, der histologische Veränderungen aufweist, die für ein erhöhtes Entartungsrisiko sprechen. Die «number needed to screen» lag bei 60-jährigen Männern bei 10 und bei den Frauen bei 18. Dies zeigt, dass wahrscheinlich recht viele Leute potenziell vom endoskopischen Screening profitieren dürften. Allerdings wissen wir nicht, wie viele dieser fortgeschrittenen Adenome wirklich in den nächsten Jahren karzinomatös entarten würden. Sicher kann aber eine Screeningkolonoskopie alle zehn Jahre problemlos mit anderen Screeningmethoden konkurrieren. Delco ermittelte, dass das Kolonkarzinom in der Schweiz rund 50 000 Franken an Therapiekosten verursacht (14). Die neuen Chemotherapeutika und Antikörpertherapien, welche die Chancen beim fortgeschrittenen Kolonkarzinom massiv verbessern, werden die Kosten praktisch verdoppeln. Wegen dieser Kostenspirale zeigt sich aber auch, dass die Kosteneffizienz des Screenings stetig besser wird.

Schliesslich ist es eine politische Frage, welche Ressourcen zur Verhütung und Behandlung des Kolonkarzinoms eingesetzt werden dürfen. Das Kolonkarzinomscreening ist in der Schweiz zurzeit keine Pflichtleistung der Krankenkasse. Dies ist auch der Grund, weshalb von den Fachgesellschaften keine eigentlichen Guidelines erarbeitet wurden. Viele

Tabelle 4:

Risikofaktoren für das Auftreten kolorektaler Karzinome

- ▲ Kolonkarzinom bei erstgradigen Verwandten
- ▲ Endometriumkarzinom, v.a. in jungen Jahren
- ▲ Lebensstil
 - erhebliches Übergewicht
 - Inaktivität
 - Alkohol
- ▲ Insulinpflichtiger Diabetes mellitus II
- ▲ Frühere Bestrahlung eines Prostatakarzinoms
- ▲ Hochrisiko und spezielle Situationen
 - Familiäre Polypose
 - Hereditäres Non-Polyposis-Colon-Cancer-Syndrom (HNPCC)
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn
 - Früheres Kolonkarzinom oder Adenom

Kassen sind sich jedoch durchaus bewusst, dass das Screening zunehmend auch aus Kostengründen interessant wird; einzelne bieten das Darmkrebs-screening sogar offen an.

**Hausarztpraxis:
praktische Ratschläge**

Wie also vorgehen? Ganz zu Beginn steht die Frage, ob die Patientin/der Patient Beschwerden hat und ob spezielle Risikosituationen (Tabelle 4) zu berücksichtigen sind. Bei Beschwerden wird angemessen abgeklärt. Spezielle Hochrisikogruppen wie Patienten mit FAP und HNPCC benötigen oft bereits in jungen Jahren Überwachungen und Abklärungen, die mit dem Spezialisten zusammen erfolgen sollten. Auf diese Probleme wird hier nicht näher eingegangen. Da jedermann gefährdet ist, im Leben an Darmkrebs zu erkranken, sollte auch jeder über die Möglichkeit der Vorsorge

informiert werden. Welchen Weg er dann wählt, ist sein individueller Entscheid. Es ist heute unbestritten, dass mit allen Screeningmethoden das kolorektale Karzinom im früheren, also eher heilbaren Stadium entdeckt werden kann. Die Methode, die am einfachsten zu handhaben und am wenigsten eingreifend ist, ist der Stuhltest auf okkultes Blut. Die mangelnde Sicherheit und Notwendigkeit der jährlichen Wiederholung sind jedoch klare Limitierungen. Die endoskopischen Verfahren haben ihre Stärken bei der hohen Zuverlässigkeit und vor allem der Möglichkeit, die Entstehung des Darmkrebses zu unterbinden. Dass die Kolonoskopie bei erhöhtem Risiko die Methode der Wahl ist, ist unbestritten. Aufgrund der Seltenheit des kolorektalen Tumors in jungen Jahren, wird das Screening erst ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese empfehlen amerikanische Guidelines, mit Vorsorgeuntersuchungen zehn Jahre vor dem Erkrankungsalter des Verwandten zu beginnen (meistens im 40., spätestens mit dem 50. Lebensjahr).

Die Bedeutung des kolorektalen Karzinoms in der Schweiz ist derart gross, dass wir die Chance nutzen sollten, seine Prognose zu verbessern oder gar seine Entstehung zu verhindern. ▲



Prof. Dr. med. Urs Marbet
Chefarzt Innere Medizin
Kantonsspital Uri
6460 Altdorf
E-Mail: urs.marbet@ksuri.ch

Quellen:

1. www.vskr.ch, Stand Juni 2006.
2. Meyerhardt J.A., Mayer R.J.: Systemic therapy

for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476–87.

3. Schöpfer A., Marbet U.A.: Colonoscopic findings of symptomatic patients aged 50 to 80 years suggest that work-up of tumour suspicious symptoms hardly reduces cancer induced mortality. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 879–83.
4. Fuchs C.S., Giovannucci E.L. et al.: a prospective study of the family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669–74.
5. Marbet U.A., Delco F. et al.: Population based colon cancer screening study among asymptomatic adults 50 to 80 years of age in a well defined cohort of Switzerland (submitted for publication).
6. Winawer S., Fletcher R. et al.: Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale – update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003, 124: 544–60.
7. Marbet U.A., Bauerfeind P. et al.: Das Kolonkarzinom kann dank Screening verhütet werden. *Schweiz Med Forum* 2003; 3: 56–63.
8. Winawer S.J., Zauber A.G. et al.: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977–81.
9. Citarda F., Tomaselli G. et al.: Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812–5.
10. Regula J., Ripinski M. et al.: Colonoscopy in colorectal cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863–1872.
11. Barclay R., Vicari J.J. et al.: Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2533–41.
12. Mandel J.S., Church T.R. et al.: The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1603–7.
13. Muller A.D., Sonnenberg A.: Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995; 155:1741–48.
14. Delco F., Egger R. et al.: Hospital health care resource utilization and costs of colorectal cancer during the first 3-year period following diagnosis in Switzerland. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 615–22.