

Elisabeth Karmrodt  
Dr. med.

## **Prävalenz und Risikofaktoren kolorektaler Neoplasien nach einer früheren Darmspiegelung mit und ohne Polypenbefund**

Promotionsfach: DKFZ  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Brenner

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört weltweit zu den häufigsten malignen Tumoren und mit mehr als 70.000 Neuerkrankungen sowie etwa 30.000 KRK-assoziierten Todesfällen jährlich stellt es insgesamt die häufigste Krebsart in Deutschland dar (49, 178). Als wichtigster Risikofaktor für das KRK kann höheres Lebensalter angesehen werden, jedoch scheinen neben genetischen Veranlagungen auch ernährungsbedingte Einflüsse sowie Lebensstilfaktoren wie Alkoholkonsum oder Zigarettenrauchen die Entstehung dieser Tumore zu begünstigen (143, 147, 202). Die Entwicklung der meisten KRK erfolgt über einen histopathologisch mehrstufigen Prozess aus primär gutartigen Schleimhautläsionen, den Adenomen (103, 129), und Studien konnten zeigen, dass durch die Entfernung dieser Vorstufen eine Senkung der KRK-Inzidenz und Mortalität zu erreichen ist (41, 68, 150). Aufgrund der hohen Sensitivität sowie der Möglichkeit zur Untersuchung des gesamten Dickdarms und zur sofortigen therapeutischen Intervention wird die vollständige Darmspiegelung in vielen Ländern als Goldstandard in der Sekundärprävention des KRK angesehen (1, 148, 212). Obwohl die Entfernung kolorektaler Adenome das Risiko für KRK senken kann, ist die Entwicklung neuer kolorektaler Läsionen nach einer früheren Darmspiegelung häufig zu beobachten (13, 216), wobei Adenomträger ein höheres Risiko für nachfolgende Neoplasien aufweisen als Patienten mit einer unauffälligen Basis-Koloskopie (11, 215). Eine Wiederholung der Screening-Koloskopie wird aus diesem Grund empfohlen, jedoch existieren aufgrund unzureichender Evidenz bis heute Kontroversen darüber, welches Zeitintervall hierbei als das angemessenste anzusehen ist (29, 97, 169).

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten wurden im Rahmen der KolosSal-Studie, einer bevölkerungsbezogenen Längsschnittstudie zur wissenschaftlichen Begleitevaluation der Effektivität der Früherkennungs-Koloskopie, erhoben. Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine bevölkerungsbezogene Querschnittsanalyse zum Zeitpunkt der Rekrutierung. Bei mehr als 4300 Teilnehmern der Früherkennungs-Koloskopie aus dem gesamten Saarland konnte eine detaillierte Datenerhebung zu Lebensstilfaktoren, soziodemographischen Charakteristika sowie medizinischer Vorgeschichte durchgeführt werden. Bisher einzigartig in der wissenschaftlichen Literatur bot sich dadurch die Möglichkeit, die Prävalenz kolorektaler Neoplasien bei Probanden mit einer früheren Darmspiegelung ohne und mit Polypenbefund bzw. ohne eine frühere Koloskopie entsprechend der Zeit seit der früheren Untersuchung zu ermitteln. Durch die Gegenüberstellung der verschiedenen nach der Zeit seit der zuletzt durchgeführten Koloskopie stratifizierten Gruppen war es möglich, die

Prävalenzunterschiede zwischen den Gruppen zu quantifizieren und die mit einer vorausgegangenen positiven Koloskopie assoziierte Minderung des Risikos für metachrone Neoplasien abzuschätzen. Durch eine weitere Stratifizierung nach ausgewählten potentiellen Risikofaktoren konnte der Zusammenhang von Geschlecht, Raucherstatus, BMI und Alkoholkonsum mit der Prävalenz metachroner Neoplasien evaluiert werden.

In Übereinstimmung mit bereits vorliegenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Personen ohne Polypenbefund bei einer früheren Koloskopie für eine lange Zeit eine deutlich verminderte Prävalenz jeglicher kolorektale Neoplasien haben (152, 186). Diese Prävalenzminderung war bei der vorliegenden Analyse auch nach mehr als 16 Jahren festzustellen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass für Personen dieser Niedrig-Risiko-Kategorie eine Verlängerung des Screening-Intervalls über die bisher empfohlenen 10 Jahre hinaus unter Gewährleistung der notwendigen Sicherheit in Bezug auf die Entwicklung eines KKR zu vertreten ist. Die von vielen Autoren beschriebene Beobachtung deutlich höherer Raten metachroner Neoplasien von Adenomträgern wurde auch in dieser Analyse deutlich (11, 51). Jedoch war auch für diese Studienpopulation die Prävalenz fortgeschrittener kolorektaler Läsionen für bis zu 10 Jahre nach der früheren positiven Koloskopie im Vergleich zu Personen ohne eine entsprechende frühere Untersuchung vermindert. Die vorliegenden Resultate können damit als Unterstützung der derzeitigen Empfehlungen angesehen werden, dass für die meisten Personen dieser Gruppe eine erneute Koloskopie frühestens nach 5 Jahren notwendig und auch in vielen Fällen eine weitere Ausdehnung des Nachsorgeintervalls möglich ist.

Von besonderer Wichtigkeit zur Definition angemessener Screening-Intervalle ist auch die Identifizierung des Risiko für metachrone Neoplasien erhöhender Einflussfaktoren. Jedoch ist diesbezüglich bisher nur wenig bekannt (176). Im Rahmen dieser Analyse wurde weder für Raucher noch für Personen mit einem höheren BMI oder mit höherem Alkoholkonsum ein signifikanter Zusammenhang dieser potentiellen Risikofaktoren mit der Häufigkeit metachroner Neoplasien erkennbar. Bei Rauchern waren die Prävalenzen jedoch tendenziell erhöht. Auch konnte konsistent mit früheren Arbeiten gezeigt werden, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für metachrone kolorektale Neoplasien aufweisen (124, 162). Da sich jedoch die mit der früheren Koloskopie assoziierten Prävalenzminderungen in Abhängigkeit von der Zeit seit dieser früheren Untersuchung zwischen Frauen und Männern nicht signifikant unterschieden, ergaben sich keine Anhaltspunkte für Konsequenzen bezüglich der Definition der Screening-Intervalle.

Mit den vorliegenden Ergebnissen konnte ein wichtiger Beitrag zur Beantwortung der aktuellen Fragestellung des angemessensten Screening- und Nachsorgeintervalls bei Personen mit einer früheren negativen oder positiven Koloskopie geleistet werden. Weiterer Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der Identifizierung einflussreicher Umwelt- und Lebensstilfaktoren, um die Möglichkeit einer weiteren Stratifizierung in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil der Patienten zu überprüfen. Denn

durch das Erkennen besonders gefährdeter Personengruppen bzw. solcher Individuen mit einem nur sehr geringen Risiko für metachrone Neoplasien könnte eine effizientere Allokation der vorhandenen Ressourcen, verbunden mit dem größtmöglichen Nutzen und unter Gewährleistung des kleinstmöglichen Risikos für den einzelnen Patienten, erzielt werden.