

Chen Chen

Dr. sc. hum.

Implementation of endoscopic colorectal cancer screening: current status and potential strategies for optimization

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer morbidity and mortality worldwide. Because of the slow progression from precancerous lesions to invasive cancers, a large proportion of colorectal cancer cases and deaths could be prevented through screening. The effectiveness of screening in reducing colorectal cancer incidence and mortality has been well established, and a range of modalities are currently available for screening. An increasing number of countries have recently implemented or are planning nationwide screening programs. Nevertheless, no single screening modality or strategy can be identified as the most effective. Therefore, this dissertation aimed to investigate the crucial factors associated with endoscopic colorectal cancer screening strategies for potential optimization on the basis of an understanding of the current status. More specifically, the objectives were to provide estimates of colorectal endoscopy use in the general population, to assess public health impacts of colorectal endoscopy use on reducing colorectal cancer death, and to evaluate and compare effectiveness of various endoscopic colorectal cancer screening strategies.

An initial review of the literature showed that colorectal endoscopy uptakes in the U.S. were the highest and continued to increase over the past decade. Estimates in other countries were substantially lower, except for Germany, and the variations in endoscopy use across countries generally reflected the different screening strategies employed. A further evaluation of data from a large population-based study in Germany indicated that following the introduction of the screening colonoscopy program in 2002, there had been a large increase in colonoscopy utilization, accompanied by a substantial decline in fecal occult blood test use. Although the overall adherence to colorectal cancer screening recommendations remained generally stable at slightly over two-thirds during the past 15 years, the shift of share from fecal occult blood test to colonoscopy is expected to yield more protection against colorectal cancer incidence and mortality. These two

studies comprehensively described the most recent colorectal endoscopy use around the world and the trend in colorectal endoscopy use in Germany.

In the next step, an examination of the public health impact of the existing colonoscopy use on colorectal cancer death in Germany and the U.S. was conducted by calculating the epidemiologic metrics of attributable fraction and prevented fraction. In both countries with widespread acceptance of colonoscopy, a considerable fraction of colorectal cancer mortality had been prevented by recent colonoscopy use, and approximately one-third of the current colorectal cancer deaths were attributable to nonuse of colonoscopy and could have been avoided if 100% colonoscopy uptake were achieved. This analysis highlights the benefits of colonoscopy use in the general population and underlines the need to further encourage endoscopic colorectal cancer screening.

With an understanding of the current status, a simulation analysis was then performed to evaluate the time course and magnitude of the protective effects of endoscopic screening. A multi-state Markov model was set up to simulate the adenoma-carcinoma pathway based on data from the German national screening colonoscopy registry. The results suggest that even a single screening colonoscopy has the potential to prevent most of colorectal cancer deaths. Protective effects are expected to become fully manifest after more than two decades from screening and a large proportion of the averted deaths would have occurred in the later years. Based on the long-lasting protective effects of a single colonoscopy, a further simulation analysis was performed to investigate the optimal ages for once-only colonoscopy screening and compare the estimates with those for repeat colonoscopy screening. The results showed that in a high colorectal cancer incidence and high life expectancy country like Germany, the optimal age for once-only colonoscopy screening would be around 55 years and possibly slightly younger for men than for women. When two or more screening colonoscopies are offered with 10-year intervals, screening should start at age 50 at the latest or possibly even younger. This study adds evidence to the recent policy change of lowering colonoscopy screening initiation age from 55 to 50 years in Germany among males and further indicates that the same change should also apply among females.

In summary, this dissertation demonstrates that colorectal endoscopy has been used by a large and increasing number of people in countries like Germany and the U.S., and has prevented a considerable fraction of colorectal cancer deaths. Nevertheless, more efforts are needed to further encourage screening uptake, especially among those underuse groups at particularly high risks, potentially through organized screening programs or targeted interventions. With the

implementation of screening programs in an increasing number of countries, especially European countries, an increase in endoscopy use and subsequent reduction in colorectal cancer incidence and mortality in the near future might be expected in those countries. This dissertation further demonstrates the long-lasting protective effects of endoscopic colorectal cancer screening, or even once-only colonoscopy screening and the importance of setting up an optimal screening age on the effectiveness of screening programs, which can be used as valuable evidence in the development and optimization of colorectal cancer screening strategies.

Darmkrebs (kolorektales Karzinom) ist eine der häufigsten Krebserkrankungen und eine der häufigsten krebisbedingten Todesursachen der Welt. Aufgrund der langsamen Progression von Präkanzerosen zu invasiven Karzinomen könnte ein Großteil der Darmkrebsneuerkrankungen und -todesfälle durch Screening verhindert werden. Die Wirksamkeit des Screenings bei der Verringerung der Darmkrebs-Inzidenz und -Mortalität ist gut belegt, und eine Reihe von Screeningtests ist verfügbar. Immer mehr Länder haben in letzter Zeit landesweite Programme eingeführt oder planen dies. Nichtsdestotrotz kann keine einzelne Screening-Modalität oder -Strategie als die effektivste identifiziert werden. Ziel dieser Dissertation war es daher, die entscheidenden Faktoren für die Effektivität Endoskopie-basierter Darmkrebs-Früherkennungsstrategien zu ermitteln und im Hinblick auf eine mögliche Optimierung zu untersuchen. Konkret waren die Ziele, die Inanspruchnahme der Vorsorge-Koloskopie in der Allgemeinbevölkerung abzuschätzen, die Auswirkungen der Vorsorge-Koloskopie auf die erzielte und potenziell noch zu erzielende Reduzierung der Darmkrebsmortalität zu bewerten und die Wirksamkeit verschiedener endoskopischer Darmkrebs-Früherkennungsstrategien zu bewerten und zu vergleichen.

Ein systematischer Literaturreview zeigte, dass im Ländervergleich die Prävalenz einer früheren Vorsorge-Koloskopie bei älteren Erwachsenen in den USA am höchsten war und im vergangenen Jahrzehnt weiter zunahm. Die Schätzungen für andere Länder waren mit Ausnahme von Deutschland wesentlich niedriger und die Unterschiede bei der Nutzung der Endoskopie in den verschiedenen Ländern spiegelten im Wesentlichen die unterschiedlichen Screening-Strategien wider. Eine weitere Auswertung von Daten aus einer großen bevölkerungsbezogenen Studie in Deutschland ergab, dass nach der Einführung des Screening-Koloskopie-Programms im Jahr 2002 die Inanspruchnahme der Koloskopie stark angestiegen war, einhergehend mit einem deutlichen

Rückgang der Nutzung des Tests auf Blut im Stuhl. Während der Anteil der Bevölkerung, der mit den Empfehlungen zum Darmkrebscreening konform ist (Darmspiegelung in den letzten 10 Jahren oder Test auf Blut im Stuhl in den vergangenen 12 Monaten), bei etwas über zwei Dritteln stabil geblieben ist, wird erwartet, dass die Verschiebung des Anteils von Stuhlbluttests zur Koloskopie zu einer stärkeren Reduzierung der Darmkrebs-Inzidenz und -Mortalität führt. Diese beiden Studien beschreiben umfassend die gegenwärtige Inanspruchnahme der Darmspiegelung weltweit und den Trend bei der Inanspruchnahme der Darmspiegelung in Deutschland.

Im nächsten Schritt wurde eine Untersuchung der Auswirkungen der aktuellen Inanspruchnahme der Vorsorge-Koloskopie auf die Darmkrebsmortalität in Deutschland und den USA durchgeführt, indem die epidemiologischen Maßzahlen des attributablen Risikos und des Anteils verhinderter Todesfälle berechnet wurden. In diesen beiden Ländern mit hoher Inanspruchnahme der Koloskopie wurde ein erheblicher Anteil der Darmkrebs-Mortalität durch die jüngste Darmspiegelung verhindert. Gleichzeitig hätte aber auch etwa ein Drittel der derzeitig noch auftretenden Darmkrebs-Todesfälle vermieden werden können, wenn die gesamte Bevölkerung das Angebot der Vorsorge-Koloskopie genutzt hätte. Diese Analyse verdeutlicht den Nutzen der endoskopischen Darmkrebs-Vorsorge und unterstreicht die Notwendigkeit, die Nutzung dieses Angebots weiter zu fördern.

Basierend auf den Erkenntnissen bezüglich des aktuellen Status wurden Simulationen durchgeführt um den zeitlichen Verlauf und die Größenordnung der protektiven Effekte des endoskopischen Screenings abzuschätzen. Ein Mehrphasen-Markov-Modell wurde erstellt um die Adenom-Karzinom-Sequenz abzubilden, basierend auf Daten aus dem deutschen nationalen Screening-Kolonoskopie-Register. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Mehrheit der Darmkrebs-Todesfälle bereits durch einmalige Nutzung der Vorsorge-Koloskopie verhindert werden könnten. Es ist zu erwarten, dass die volle Schutzwirkung erst mit einer Verzögerung von mehr als zwei Jahrzehnten nach Screening beobachtet werden kann, da ein großer Teil der verhinderten Todesfälle erst viele Jahre später aufgetreten wäre. Aufgrund der lang anhaltenden protektiven Effekte einer einzelnen Koloskopie wurde eine weitere Simulationsanalyse durchgeführt um das optimale Alter für eine deartige Screening-Strategie zu ermitteln und mit der Schutzwirkung wiederholter Koloskopien zu vergleichen. Die Ergebnisse zeigen, dass in einem Land wie Deutschland mit einer hohen Darmkrebs-Inzidenz und mit einer hohen Lebenserwartung das optimale Alter für ein einmaliges Koloskopie-Screening bei etwa 55 Jahren und möglicherweise etwas niedriger für Männer als für Frauen liegen würde. Wenn zwei oder mehr

Screening-Koloskopien mit 10-Jahres-Intervallen angeboten werden, sollte das Screening spätestens im Alter von 50 oder möglicherweise sogar noch früher beginnen. Diese Studie unterstützt die jüngste Gesetzesänderung in Deutschland das Mindestalter für die Vorsorgekoloskopie für Männer von 55 auf 50 Jahre zu senken und deutet darauf hin, dass die gleiche Änderung auch für Frauen sinnvoll wäre.

Zusammenfassend zeigt diese Dissertation, dass die Vorsorgekoloskopie von einer großen und wachsenden Anzahl von Menschen in Ländern wie Deutschland und den USA in Anspruch genommen wird und einen beträchtlichen Teil der Darmkrebs-Todesfälle verhindert hat. Nichtsdestotrotz sind weitere Anstrengungen erforderlich um die Screening-Nutzung, insbesondere bei besonders gefährdeten Gruppen mit geringer Inanspruchnahme, weiter voranzutreiben, z.B. durch organisierte Screening-Programme oder gezielte Interventionen. Mit der Einführung von Screening-Programmen in einer wachsenden Zahl von, insbesondere europäischen, Ländern, kann in diesen Ländern eine Zunahme der Nutzung von Endoskopien und in naher Zukunft eine anschließende Verringerung der Darmkrebs-Inzidenz und -Mortalität erwartet werden. Diese Dissertation zeigt des Weiteren die langanhaltende Schutzwirkung sogar bei einmaliger Nutzung der Vorsorge-Koloskopie und die Bedeutung der Wahl eines optimalen Screening-Alters für die Wirksamkeit von Screening-Programmen, die als wertvolle Hinweise für die weitere Entwicklung und Optimierung von Screening-Programmen dienen können.