

Le Peng

Dr. sc. hum.

## **Risk scores for more effective and risk-adapted colorectal cancer screening**

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Darmkrebs (Kolorektales Karzinom, KKK) ist die dritthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache weltweit. Der natürliche Verlauf der KKK-Entwicklung ist in der Regel durch ein langsames Fortschreiten über die Adenom-Karzinom-Sequenz gekennzeichnet, das große Potenziale für Screening und Früherkennung eröffnet. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Anstrengungen unternommen, die interindividuelle Variation des Risikos für kolorektale Neoplasien anhand von Risikoscores zu quantifizieren, die eine Grundlage für ein potenziell verbessertes KKK-Screening durch Risikostratifizierung bieten könnten. Ziel dieser Dissertation war es, die derzeit verfügbaren Daten zu Risikoscores für die Vorhersage des Risikos einer fortgeschrittenen Neoplasie („advanced neoplasia“, AN, definiert als KKK oder fortgeschrittenes Adenom) kritisch zu überprüfen, zusammenzufassen und zu erweitern und die potenzielle Rolle von Risikoscores für die Definition risikoadaptierter Cutoffs von immunochemischen Stuhltests (FIT) beim KKK-Screening zu untersuchen.

Zunächst wurde ein umfassender systematischer Literaturreview durchgeführt, um die Evidenz früherer Studien zur Aussagekraft verschiedener Risikoscores für die Vorhersage des Vorhandenseins von AN in Populationen mit durchschnittlichem Risiko zusammenzufassen. Unter den letztendlich eingeschlossenen 22 Artikeln wurden 17 unterschiedliche Risikoscores identifiziert. Die Fläche unter der „receiver operating characteristics“ (ROC)-Kurve („area under the curve“, AUC) lag in den einzelnen Studien zwischen 0,62 und 0,77 und in den Metaanalysen mehrerer Studien für die gleichen Risikoscores zwischen 0,61 und 0,70.

Die nachfolgenden Analysen zum Vergleich der Testgüte dieser Risiko-Scores und anderer Scores aus relevanten Veröffentlichungen wurden auf der Grundlage von zwei laufenden großen Kohorten von Teilnehmern der Screening-Koloskopie durchgeführt, der KolosSal

Studie (n=16195) und der BliTz Studie (n=7444). Die Ergebnisse zeigten, dass die Risikoscores mit AUCs zwischen 0,58 und 0,65 in KolosSal und zwischen 0,57 und 0,61 in BliTz zumeist eine eher schwache Vorhersagegüte ergaben. Im Vergleich zu Modellen mit niedrigerer AUC wurden jedoch häufig signifikante Verbesserungen der Klassifikation (gemessen mittels des „net reclassification index“, NRI) für Modelle mit höherer AUC gesehen.

Für die weiteren Analysen wurden Insgesamt 4332 Teilnehmer aus der BliTz-Studie eingeschlossen, von denen sowohl Risiko-Score als auch FIT-Wert verfügbar waren. Die positiven Vorhersagewerte („positive predictive values“, PPVs) und die Anzahl der benötigten Folge-Koloskopien zur Entdeckung einer fortgeschrittenen Neoplasie („number needed to scope“, NNS) variierten erheblich zwischen Niedrig- und Hochrisikogruppe, wenn feste FIT-Cutoffs (10, 17 und 20 µg/g) als Kriterium für eine anschließende koloskopische Abklärung verwendet wurden. Umgekehrt wurde gezeigt, dass signifikant unterschiedliche FIT-Cutoffs in den verschiedenen Risikogruppen erforderlich sind, um definierte PPV-Werte (25%, 30% und 35%) zu erreichen.

Zusammenfassend liefert diese Dissertation die bislang umfassendste Evidenz für den möglichen Nutzen von Risikoscores in der Risikostratifizierung beim KKK-Screening. Trotz der beschränkten Fähigkeit zur Risikodiskriminierung könnten solche Scores von praktischem Nutzen sein, z.B. für die Definition risikoadaptierter Cutoffs im FIT-basierten Screening. Weitere Forschung sollte die Möglichkeiten einer Verbesserung der Risikostratifizierung durch Kombination von Risikofaktor-basierten Risikoscores mit genetischen Risikoscores untersuchen. Modellbasierte Studien sollten die möglichen Auswirkungen einer solchen Risikostratifizierung auf die Effektivität und die Kosteneffektivität des KKK-Screenings untersuchen.