

Felix Boekstegers
Dr. sc. hum.

Gallbladder Cancer in a High Incidence Population: Validation of Genetic Risk Factors and Risk Prediction Models

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie u. Informatik
Doktorvater: apl. Prof. Dr. sc. agr. Justo Lorenzo Bermejo

Gallenblasenkrebs wird hauptsächlich in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen diagnostiziert, weshalb die Erforschung dieser aggressiven Krankheit vernachlässigt wurde. Die vorliegende Arbeit untersuchte verschiedene Aspekte, die für die Prävention von Gallenblasenkrebs relevant sind. Es wird angenommen, dass Gallensteine im Laufe von 15 bis 25 Jahren zur Entwicklung von Gallenblasenkrebs führen können. Um die weltweit höchste Inzidenz und Mortalität von Gallenblasenkrebs zu bekämpfen, bietet die chilenische Regierung auf dieser Hypothese basierend seit 2006 Gallensteinpatienten im Alter von 35 bis 49 Jahren eine chirurgische Entfernung der Gallenblase an (prophylaktische Cholezystektomie). Da die meisten Gallensteine keine Symptome verursachen, schloss das Präventionsprogramm andere Risikofaktoren mit ein, um Chilenen mit asymptomatischen Gallensteinerkrankungen und hohem Gallenblasenkrebsrisiko zu identifizieren: Multiparität, Übergewicht und Fettleibigkeit, niedriger Bildungsstand und Mapuche Nachnamen (die Mapuche sind das größte indigene Volk Chiles). Die Wirksamkeit des gegenwärtigen Präventionsprogramms ist fraglich, zumal nur 1 bis 4% der Gallensteinpatienten an Gallenblasenkrebs erkranken und die allgemeine Prävalenz von Gallensteinen in der chilenischen Bevölkerung hoch ist (36% bei chilenischen Frauen bis zum Alter von 49 Jahren). Die Einbeziehung genetischer Risikofaktoren, wie zum Beispiel genetischer Gallenblasenkrebsvarianten, würde es erlauben, die Indikation für eine prophylaktische Cholezystektomie zu personalisieren. Daher befasste sich meine Dissertation mit drei aktuellen Forschungslücken im Bereich der Risikofaktoren für Gallenblasenkrebs.

Obwohl die indigene Abstammung ein etablierter Risikofaktor für Gallenblasenkrebs ist, hat die bisherige Forschung die Heterogenität zwischen den wichtigsten indigenen Gruppen in Chile, den Mapuche im Süden und den Aymara im Norden des Landes, ignoriert. Das Gallenblasenkrebsrisiko steht im Verdacht von der Art der indigenen Abstammung abzuhängen, da in Chile nur die Mapuche eine hohe Gallenblasenkrebsinzidenz aufweisen. Analysen der genetischen Struktur chilenischer Studienteilnehmer offenbarten relevante Beiträge der genetischen Teilkomponenten mit Mapuche und Aymara Abstammung. Ist der Unterschied zwischen den beiden Arten der indigenen Abstammung nicht berücksichtigt worden, wird die indigene Abstammung insgesamt deutlich unterschätzt. Durch die Analyse von aggregierten Mortalitätsdaten wie auch individueller Fall-Kontroll-Daten fand ich einen starken Zusammenhang zwischen der Mapuche Abstammung und dem Gallenblasenkrebsrisiko. Der Zusammenhang blieb unter Berücksichtigung mehrerer Risikofaktoren, einschließlich des Zugangs zum Gesundheitssystem, statistisch signifikant.

Zweitens identifizierte vor Kurzem die erste groß angelegte genomweite Assoziationsstudie zu Gallenblasenkrebs Suszeptibilitätsvarianten in den *ABCBI/4*-Genen für Personen indischer Herkunft – die Verallgemeinerung dieser genetischen Assoziation auf andere Weltpopulationen ist jedoch nicht trivial. Beispielsweise beträgt die gemeldete Gallensteininzidenz bei chilenischen Patienten mit Gallenblasenkrebs 86% im Vergleich zu 33% bei indischen

Patienten. Ich analysierte Genotypdaten aus einer retrospektiven chilenischen Fall-Kontroll-Studie und aus einem großen Konsortium europäischer prospektiver Kohorten. Meine Ergebnisse bestätigten die genetischen Assoziationen für die chilenische Bevölkerung mit besonders starken Risikoauswirkungen für Chilenen mit hoher Mapuche Abstammung. Für die Europäer habe ich keinen Zusammenhang festgestellt, aber die statistische Power war gering.

Drittens fehlte bisher die systematische Untersuchung der Vorhersagegenauigkeit der Gallenblasenkrebs-Risikoprognose durch Gallensteinfunde und ihre mögliche Verbesserung unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren. Ich entwickelte und verglich mehrere multifaktorielle Risikoprognosemodelle für Gallenblasenkrebs unter Verwendung von chilenischen Fall-Kontroll-Studiendaten. In Übereinstimmung mit dem chilenischen Präventionsprogramm umfassten die bewerteten Prognosemodelle nur Gallensteine und Gallensteine plus Body-Mass-Index, Bildungsniveau, Mapuche-Nachnamen und niedrige/hohe Parität bei Frauen. Weitere Prognosemodelle bezogen zusätzlich die Mapuche Abstammung, die Suszeptibilitätsvarianten und die familiären Gallenblasenkrebsbelastung mit ein. Nach Projektion der Risikofaktoren auf das Alter von 40 Jahren ermittelten Cox-Regressionsanalysen das individuelle Gallenblasenkrebsrisiko bis zum Alter von 70 Jahren. Verschiedene Messgrößen, einschließlich der Anzahl der Cholezystektomien, die zur Vermeidung eines Gallenblasenkrebsfalls erforderlich sind, verglichen die Vorhersagegenauigkeit der Risikoprognosemodelle. Das nur auf Gallensteinfunden basierende Risikomodell wies eine signifikant niedrigere Fläche unter der Genauigkeit-Sensitivitätskurve im Vergleich zu den aufwendigeren Prognosemodellen auf. Zur Veranschaulichung: 67 Cholezystektomien sind erforderlich, um einen Gallenblasenkrebsfall bei Chilenen mit Gallensteinen zu verhindern, wohingegen im Vergleich 52 Cholezystektomien bei Chilenen mit hohem Risiko nötig sind, wenn die Risikoprognose alle Risikofaktoren einschließt – der Unterschied in der Anzahl der Cholezystektomien erreichte nicht die 0,05 statistische Signifikanz. Für die vielversprechendsten Risikoprognosemodelle habe ich Punktesysteme entwickelt und in eine Online-Anwendung integriert.

Die Ergebnisse meiner Dissertation deuten darauf hin, dass die Berücksichtigung der indigenen Heterogenität in der chilenischen Bevölkerung für die personalisierte Prävention von Gallenblasenkrebs zunehmend an Bedeutung gewinnen wird. Der starke Zusammenhang zwischen der Mapuche Abstammung und dem Gallenblasenkrebsrisiko trägt zur Plausibilität der indigenen Vererbungshypothese bei, wonach 'indigene' Gallenblasenkrebs-Suszeptibilitätsvarianten von Mapuche Vorfahren an die chilenische Bevölkerung vererbt worden sind. Mögliche Kandidaten sind die Suszeptibilitätsvarianten in den *ABCB1/4*-Genen, deren Auswirkungen auf das Gallenblasenkrebsrisiko durch die Mapuche Abstammung reguliert zu sein scheinen. Mit der Hypothese übereinstimmend besteht eine Verbindung zwischen der vererbten Variabilität des *ABCB4*-Gens und Gallensteinerkrankung und weisen Mapuche Individuen eine höhere Gallensteinprävalenz auf als die durchschnittliche chilenische Bevölkerung. Andererseits könnte die Mapuche Abstammung auch stellvertretend für andere Risikofaktoren sein, welche in meiner Dissertation nicht berücksichtigt worden sind. Nichtsdestotrotz ermöglichte die Hinzunahme der Mapuche Abstammung und der Suszeptibilitätsvarianten eine deutlichere Unterscheidung zwischen Gallenblasenkrebspatienten und nicht gesunden Kontrollen. Aller Voraussicht nach könnten sie zusammen mit anderen Risikofaktoren wie der familiären Gallenblasenkrebsbelastung zu einer effizienteren Verteilung finanzieller Ressourcen und chirurgischer Kapazitäten bei der Prävention von Gallenblasenkrebs führen. Die durchgeführten Analysen waren im

Wesentlichen durch die Qualität der vorhandenen Daten (fehlende Werte) und der begrenzten Stichprobengröße limitiert. Letztere machte zum Beispiel eine externe Validierung der Vorhersagegenauigkeit der entwickelten Risikoprognosemodelle unmöglich. Es sind dringend umfangreiche multizentrische Kooperationsstudien erforderlich, um unser Verständnis der Krankheitsentstehung zu verbessern und die Prävention von Gallenblasenkrebs zu optimieren, insbesondere in Regionen mit hoher Inzidenz.