

Feng Guo

Dr. sc. hum.

Effects of colorectal cancer screening on colorectal cancer incidence and mortality in Germany

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. Med. Hermann Brenner

Darmkrebs (kolorektales Karzinom) ist die dritthäufigste Krebserkrankung und eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen weltweit. Angesichts der langsamen Entwicklung und der geringen Übergangsraten von Adenomen zu invasiven Karzinomen könnte das Screening einen großen Teil der Darmkrebsneuerkrankungen und -todesfälle verhindern. Die Wirksamkeit des Screenings bei der Verringerung der Darmkrebsinzidenz und -mortalität ist gut belegt, wobei der Guajak-basierte Stuhlbluttest (gFOBT), der immunochemische Stuhlbluttest (FIT), die Sigmoidoskopie und die Koloskopie die am häufigsten verwendeten Methoden sind. Weltweit haben immer mehr Länder Screening-Programme eingerichtet oder sind dabei, diese einzuführen. Darüber hinaus haben viele Länder ihre bestehenden Screening-Programme erheblich verbessert. Aktuelle Richtlinien sowohl für organisierte als auch für opportunistische Screening-Programme enthalten in der Regel einheitliche Empfehlungen für alle Personen über einem bestimmten Alter (üblicherweise 50 Jahre), wobei einige Änderungen für Personen mit erhöhtem familiärem Risiko gelten. Es hat sich gezeigt, dass Risiko-Scores auf der Grundlage von Umweltrisikofaktoren oder genetischen Risikovarianten eine Risikostratifizierung ermöglichen, die darauf abzielt, die Wirksamkeit und Kostenwirksamkeit des Screenings durch Anpassung der Screening-Angebote zu verbessern. Ziel dieser Dissertation war es, die Auswirkungen des Angebots der Koloskopie als primäre Screening-Methode auf die Teilnahme am Screening sowie die Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland zu bewerten und die potenzielle Rolle des polygenen Risiko-Scores (PRS) bei der Definition personalisierter Screening-Empfehlungen zu untersuchen. Außerdem sollten die Vorteile der Substitution des gFOBT durch FIT im Rahmen eines vollständig implementierten organisierten Screening-Programms betrachtet werden.

Zunächst wurden aktuelle Daten zu den Auswirkungen der Screening-Endoskopie auf die Darmkrebsinzidenz und -mortalität im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse zusammengefasst. Konsistente Daten aus randomisierten kontrollierten Studien

(RCTs) und Beobachtungsstudien legen nahe, dass die Screening-Sigmoidoskopie die Mehrzahl der Fälle von distalem Krebs und darauf zurückzuführender Todesfälle verhindert. Gepoolte Schätzungen aus Beobachtungsstudien zeigten, dass die Screening-Koloskopie mit einer stark verringerten Darmkrebsinzidenz und -mortalität assoziiert war und in der Regel einen stärkeren Schutz vor Krebs im distalen Dickdarm und Rektum als vor proximalem Dickdarmkrebs bot. Jedoch liegen bislang nur sehr wenige Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien zu den Effekten der Screening-Koloskopie mit einer langen Nachbeobachtungszeit vor. Bisher wurde für keine der RCTs und nur für sehr wenige der Kohortenstudien Effektschätzer berichtet, die für die Kontamination, dh die Inanspruchnahme einer Endoskopie in einem Teil der Kontrollgruppe, adjustiert wurden.

In einer landesweiten prospektiven Kohortenstudie, die kurz vor der Einführung der Screening-Koloskopie als eine alternative Methode für Darmkrebs-Screening in Deutschland startete, wurde ein rascher Anstieg der Inanspruchnahme der Screening-Koloskopie und eine längerfristige Verringerung der Verwendung des Stuhlbluttests beobachtet. Unter Verwendung dieser Kohortenstudie mit einem Follow-up von über 15 Jahren und einem hohen Anteil an verwendeten Screening-Koloskopien während der Beobachtungszeit wurde eine umfassende Analyse durchgeführt, in der die Risikoreduktion der Darmkrebsinzidenz und -mortalität nach Screening-Koloskopie mit sowie ohne Korrektur der Kontamination untersucht wurde. Es zeigte sich, dass die Screening-Koloskopie stark mit einer Risikominderung der Darmkrebsinzidenz und -mortalität verbunden war. Außerdem wurde deutlich, dass eine fehlende Korrektur für die Kontamination mit weiteren Koloskopien in der Kontrollgruppe den tatsächlichen Effekt der Screening-Koloskopie erheblich abgeschwächt hätte.

Es liegt überzeugende Evidenz dafür vor, dass PRS, berechnet auf der Grundlage von Einzelnukleotidpolymorphismen, die im Zusammenhang mit Darmkrebs stehen, für die Risikostratifizierung relevant sind. Weitere Analysen zur Bewertung der potenziellen Rolle von PRS bei der Definition personalisierter Screening-Empfehlungen wurden durchgeführt. Analysen der prospektiven ESTHER-Kohortenstudie deuteten darauf hin, dass die Assoziation eines hohen PRS-Niveaus mit dem Risiko einer Darmkrebsneuerkrankung nach Screening-Koloskopie schwächer wurde. Außerdem war die Risikoreduktion der Darmkrebsinzidenz durch eine Screening-Koloskopie in der Gruppe mit hohem PRS stärker als die Reduktion in anderen PRS-Gruppen, was darauf hinweist, dass Personen mit hohem PRS am meisten von einer Screening-Koloskopie profitieren könnten. Darüber hinaus deuteten die Ergebnisse einer

großen bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie (DACHS) darauf hin, dass die allgemein empfohlenen 10-Jahres-Screening-Intervalle für das Screening der Koloskopie bei Menschen mit hohem PRS möglicherweise nicht verkürzt werden müssen, sondern möglicherweise bei Menschen mit niedrigem oder mittlerem PRS verlängert werden könnten.

Die Koloskopie wird allgemein als Goldstandard für das Darmkrebs-Screening angesehen, da sie den gesamten Dickdarm sichtbar machen kann und Neoplasien direkt entfernt werden können. Die Koloskopie wird jedoch aufgrund der assoziierten Kosten und Komplexität der Durchführung normalerweise nicht als primärer Screening-Test innerhalb eines organisierten Screening-Programms verwendet. Alternativ werden üblicherweise Stuhlbluttests in organisierten Screening-Programmen angeboten, wobei der FIT in den letzten Jahren die bevorzugte Option gegenüber dem gFOBT geworden ist. Eine kollaborative Studie mit dem belgischen Krebsregister zeigte, dass das Ersetzen von gFOBTs durch FITs innerhalb eines vollständig implementierten organisierten Screening-Programms die Erkennungsrate fortgeschrittener Neoplasien erheblich verbessert und die Inzidenz von Intervallkarzinomen verringert.

Zusammenfassend zeigt diese Dissertation, dass die Einführung des Angebots der Screening-Koloskopie als Alternative zum Stuhlbluttest die Teilnahme am Darmkrebs-Screenings in Deutschland insgesamt erhöht sowie einen erheblichen Beitrag zur Reduktion der Darmkrebsinzidenz und -mortalität geleistet hat. Zusammen mit dem kürzlich erfolgten Austausch des gFOBT durch den FIT und der Implementierung persönlicher Einladungsschreiben kann eine weitere Verringerung der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in naher Zukunft in Deutschland erwartet werden. Darüber hinaus unterstützen die Identifikation verschiedener Profile des Darmkrebs-Risikos sowie die unterschiedlichen Effekte des Screenings stratifiziert nach PRS Vorschläge zur weiteren Untersuchung risikoadaptierter Screening-Strategien, um bevölkerungsbasierte Screening-Programme effektiver und kosteneffektiver zu gestalten.