

Yuqing Hu

Dr. sc. hum.

Risk-adapted colorectal cancer screening in relatives of patients with colorectal polyp

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Zusammenfassung

Das Kolorektale Karzinom (KRK) ist die am dritthäufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebs-Todesursache weltweit. Der in den letzten Jahren beobachtete Anstieg der Inzidenz von früh auftretenden KRK und die demographische Entwicklung lassen erwarten, dass die Zahl der KRK Erkrankungen und Todesfälle in den kommenden Jahren weiter deutlich zunehmen. Die Risikofaktoren für früh auftretendes KRK werden derzeit intensiv untersucht, sind bislang aber nicht vollständig geklärt. Es ist bekannt, dass eine familiäre Belastung mit KRK mit einem erhöhten Risiko für früh auftretendes KRK assoziiert ist. Daher wird Personen mit einer entsprechenden Familienanamnese eine frühzeitige Vorsorgeuntersuchung empfohlen. Allerdings sind die bisherigen Studien zur Assoziation zwischen einer familiären Polypenanamnese und dem KRK-Risiko inkonsistent, und Untersuchungen, die sich speziell auf Personen mit sowohl einer familiären Polypen- als auch einer KRK-Anamnese konzentrieren, sind begrenzt. Aufgrund der widersprüchlichen und unzureichenden Evidenzlage bestehen derzeit keine einheitlichen Screening-Empfehlungen für diese Personen.

Ziel dieser Dissertation ist es, wissenschaftliche Evidenz bereitzustellen, die es politischen Entscheidungsträgern, Wissenschaftlern und Klinikern ermöglicht, das KRK-Risiko bei Personen mit einer familiären Polypenanamnese – mit oder ohne zusätzliche KRK-Anamnese – besser zu bewerten und angemessene Screening-Empfehlungen abzuleiten. Insbesondere

soll der Einfluss der Polypenhäufigkeit, einer kombinierten familiären Belastung mit kolorektalem Karzinom und Polypen sowie deren Auswirkungen auf das Risiko für früh auftretendes KRK untersucht werden. Auf dieser Grundlage sollen risikoadaptierte Screening-Alter für diese Personen vorgeschlagen werden.

Die Analysen basieren auf dem weltweit größten populationsbasierten familiären Krebsdatensatz, den schwedischen Familienkrebsdaten („Swedish Family Cancer Data“). Insgesamt wurden 13.432.205 Personen mit klarer Genealogie in die Untersuchung einbezogen. Von diesen wurden 188.070 Patienten im Zeitraum von 1964 bis 2018 mit KRK diagnostiziert. Zur Bewertung des familiären Risikos wurden das relative Risiko (standardisierte Inzidenzratio), das 10-Jahres-Kumulativrisiko sowie die 10-Jahres-standardisierte Inzidenzratio für KRK unter erst- und zweitgradig Verwandten von Krebspatienten berechnet und verglichen. Die Familienanamnese wurde durch die Verknüpfung von genealogischen Daten mit dem schwedischen Krebsregister ermittelt, wodurch Verzerrungen durch eine potenzielle Untererfassung bei selbstberichteter Familienanamnese vermieden wurden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Häufigkeit der Polypendiagnosen bei Verwandten – unabhängig davon, ob es sich um eine einmalige oder wiederholte Diagnose handelt – mit einem erhöhten KRK-Risiko, insbesondere für früh auftretendes KRK, assoziiert ist. Dies gilt unabhängig von der Anzahl betroffener Verwandter oder deren Alter bei Diagnosestellung. Das Risiko ist altersabhängig: Ein früheres Erkrankungsalter bei erstgradig Verwandten ist mit einem höheren Risiko assoziiert. Männer haben insgesamt ein höheres KRK-Risiko als Frauen, jedoch ist das Risiko für früh auftretendes KRK zwischen den Geschlechtern vergleichbar. Darüber hinaus konnte das Risiko bei Personen mit einer familiären Belastung sowohl für kolorektale Karzinome als auch für Polypen quantifiziert werden. Zentrale

Risikofaktoren sind hierbei ein jüngeres Erkrankungsalter, eine höhere Anzahl betroffener erstgradig Verwandter mit beiden Erkrankungen sowie wiederholte Polypendiagnosen.

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden risikoadaptierte Screening-Strategien für verschiedene familiäre Belastungsmuster entwickelt. Dabei wurden die Inzidenzkurven für das 10-Jahres-Kumulativrisiko sowie das 10-Jahres-standardisierte Risiko analysiert, um das optimale Screening-Alter für Personen mit einer familiären Polypenanamnese – mit oder ohne zusätzliche KRK-Anamnese – zu bestimmen. Die empfohlene Altersgrenze für den Beginn mit dem Screening hängt von Faktoren wie der Anzahl betroffener erstgradig Verwandter, deren Alter bei der Polypendiagnose sowie der Häufigkeit der Polypendiagnosen ab. Interessanterweise wurde kein signifikanter Unterschied in den Screening-Empfehlungen zwischen den Geschlechtern festgestellt, sofern für die allgemeine Bevölkerung ein Screeningbeginn vor dem 50. Lebensjahr empfohlen wurde. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern eine fundierte wissenschaftliche Basis zur Optimierung bestehender Screening-Leitlinien für Personen mit einer familiären Polypenanamnese – mit oder ohne zusätzliche KRK-Anamnese – und könnten zu einer kosteneffizienteren Prävention und frühzeitigen Detektion/Erkennung von KRK beitragen, insbesondere bei früh auftretenden Erkrankungsfällen.