




Darmkrebsrisiken und individualisierte Vorsorge

**bng - Jahrestagung
Frankfurt, 21.05.2022**

Christoph Schmidt

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 1



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

1

Offenlegung von Interessenkonflikte

Referent: Ch. Schmidt

- **Ich habe keinerlei Verbindungen zu kommerziellen Unternehmen**

Funktionen und Tätigkeiten:

- **Ehrenamtlicher Vorsitzender des Integrativen Darmzentrums Bonn/Rhein-Sieg e.V. (IDZB)**
- **Fachgruppenkoordinator Darmzentren im bng**
- **Ehrenamtlicher Leiter der „Initiative Familiärer Darmkrebs“ des bng**
- **Koordinator für das PEARL-Projekt in Kooperation mit dem DKFZ**
- **Botschafter der „Stiftung Lebensblicke“ 2018**
- **Mitglied der Zertifizierungskommission für Darmkrebszentren der DKG**
- **Vorstand der KV-Kreisstelle Bonn**

© Ch. Schmidt

2

Darmkrebs kann jeden treffen

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 2 © Ch. Schmidt

3

Bisher bekannte Karzinogenesewege kolorektaler Karzinome

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Lokalisation	rechts > links	rechts > links	links > rechts	links > rechts	rechts > links
Geschlecht	F > M	F > M	M > F	M > F	F > M
Vorläuferläsion	serratiertes Adenom	serratiertes Adenom	serratiertes Adenom/Adenom	Adenom	Adenom
schlechte Differenzierung (G3)	+++	+++	+	+	++
MSI-Status	H	S/L	S/L	S	H
Methylierung	+++	+++	++	+/-	+/-
Ploidie	2n > Aneuploidie	2n > Aneuploidie	Aneuploidie > 2n	Aneuploidie > 2n	2n > Aneuploidie
Mutationen					
APC	+/-	+/-	+	+++	++
KRAS	-	+	+++	++	++
BRAF	+++	+++	-	-	-
TP53	-	+	++	+++	+
Häufigkeit	3 - 12 %	8 %	3 - 20 %	57 - 94 %	3 %

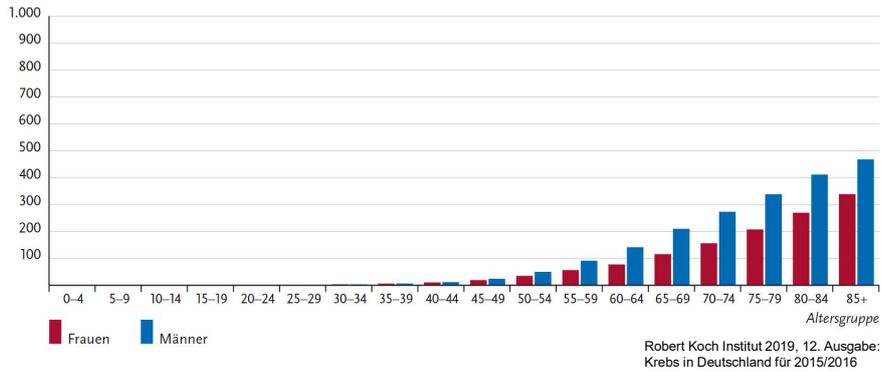
Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G: Unterschiedliche Wege und Vorstufen – differenzierte Nomenklatur. Dtsch. Arztebl. Int. 2010; 107(43): 760-766 Holinski-Feder E, Morak M: Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2010; 8 (2): 18 - 25

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 3 © Ch. Schmidt

4

Darmkrebsrisiko: Lebensalter

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 2015 – 2016 je 100.000



Robert Koch Institut 2019, 12. Ausgabe: Krebs in Deutschland für 2015/2016

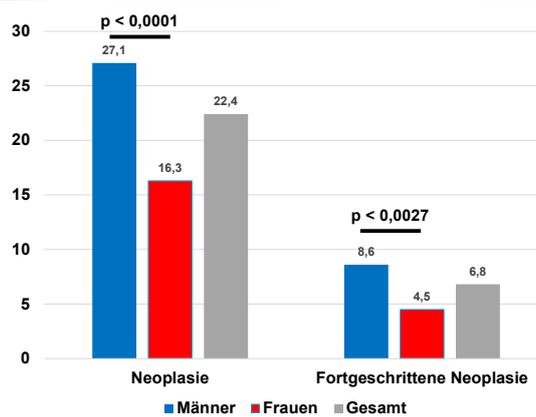
Bei Männern steigt das Darmkrebsrisiko 5 Jahre früher als bei Frauen

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 4

© Ch. Schmidt

5

Darmkrebsrisiko: Geschlecht



Neoplasien und fortgeschrittene Neoplasien bei der Vorsorgekoloskopie nach Geschlecht im Alter 50 – 54 bei 1.574 Vorsorgekoloskopien (Männer: 890; Frauen: 684), eingeladen wurden 84.726 Versicherte

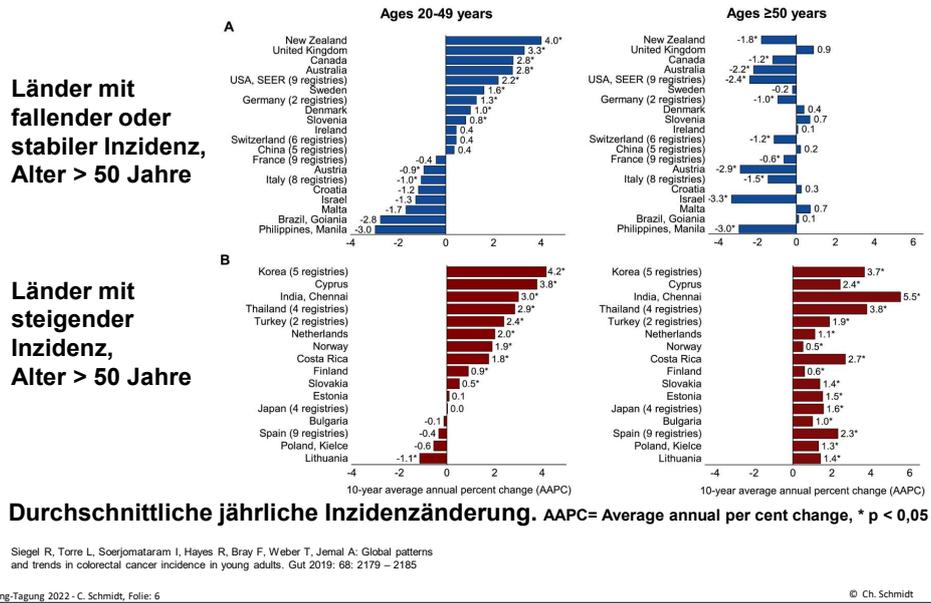
Brenner H., Zwink N., Ludwig L., Hoffmeister M: Sollte die Vorsorgekoloskopie bereits ab 50 Jahren angeboten werden? Deutsches Ärzteblatt 114; 6; 2017: 94 - 100

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 5

© Ch. Schmidt

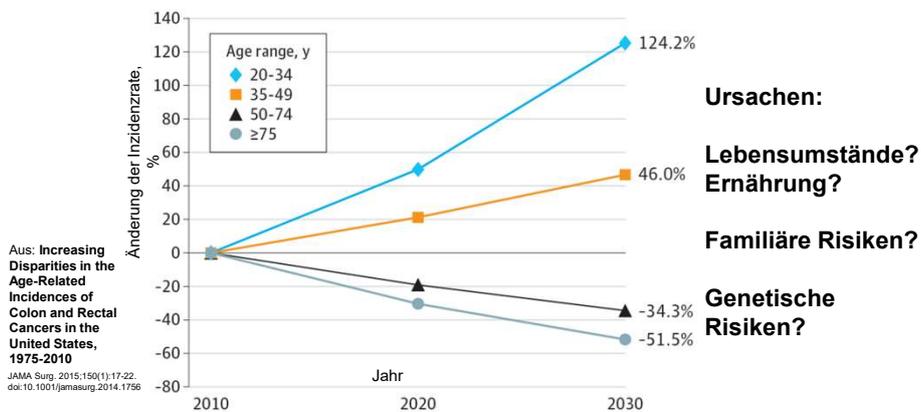
6

Veränderung der jährlichen Inzidenzrate für kolorektale Karzinome ca. 2007 - 2019



7

Erwartete Veränderung der jährlichen Inzidenzrate für kolorektale Karzinome



8

Darmkrebsrisiko: Rauchen

Darmkrebsrisiko	OR	95 % CI
Aktuelle Raucher	1,20	1,10 – 1,30
Frühere Raucher	1,18	1,12 – 1,25
Zigaretten \geq 20 / Tag	1,31	1,10 – 1,54

p < 0,0001

Adenomrisiko	OR	95 % CI
Aktuelle Raucher	2,14	1,86 – 2,46
Frühere Raucher	1,47	1,29 – 1,67
Pro 10 packs-years	1,13	1,09 – 1,18

p < 0,0001

Darmkrebsrisiko von aktuellen Rauchern in Assoziation mit	OR	95 % CI
MSI-Instabilität	2,79	1,86 – 4,18
BRAF-Mutation	2,40	1,41 – 4,07
Sessil serratiertem Pathway	2,39	1,27 – 4,52

Tsoi K, Pau C, Wu W, Chan F, Griffiths S, Sung J: Cigarette Smoking and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studie. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009; 7: 682 – 688

Botten E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels A: Cigarette Smoking and Adenomatous Polyps: A Meta-analysis. Gastroenterology 2008; 134: 388 – 395

Amilay E, Carr P, Jansen L, Roth W, Alwers E, Herpel E, Kloor M, Blaker H, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M: Smoking, alcohol consumption and colorectal cancer risk by molecular pathological subtypes and pathways. British Journal of Cancer 2020; 122: 1604 – 1610

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 8 © Ch. Schmidt

9

Darmkrebsrisiko: Fleischkonsum

Weltweiter Fleischkonsum

In Kg / Person und Jahr

Quelle: OECD/FAO 2019 / Durchschnittswerte 2016-18 © DW

Fleisch- und Wurstverzehr in Gramm/Tag

Quelle: OECD / FAO 2019

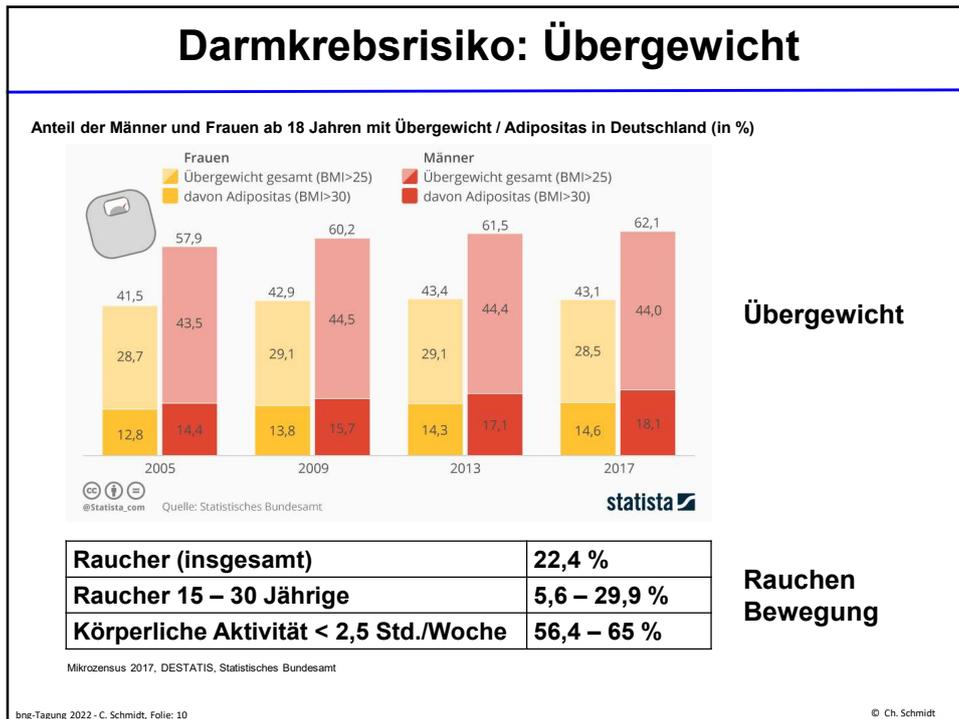
Durchschnittlicher Fleischkonsum in 10 Jahren:

- 0,5 Rind
- 4,5 Schweine
- 117 Hühner

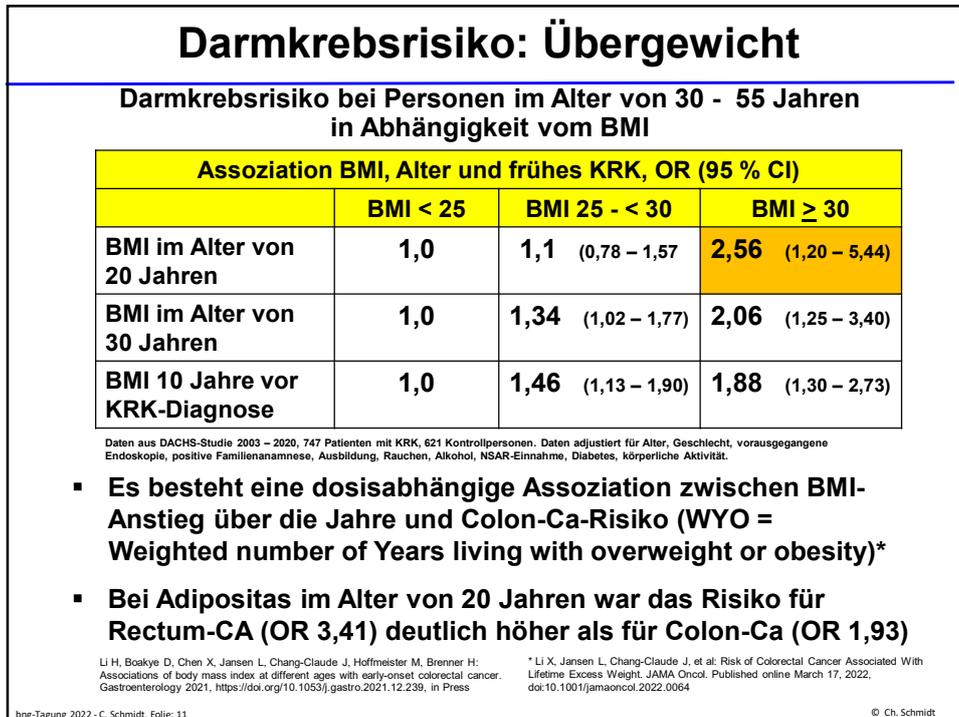
Quelle: OECD / FAO 2019

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 9 © Ch. Schmidt

10



11



12

Darmkrebsrisiko: Zucker, Süß-Getränke

Risikoerhöhung von Darmkrebs durch Süß-Getränke (SSB = sugar sweetened beverage) bei Frauen im Alter < 50 Jahre

SSB	OR	95 % CI
1 / Woche - < 1 / Tag	0,99	0,61 – 1,55
1 / Tag - < 2 / Tag	1,24	0,65 – 2,39
≥ 2 / Tag	2,18	1,10 – 4,35

Genuss von Süß-Getränken:

- Softdrinks
- Sport-Drinks
- Energy-Drinks

Daten aus der Nurses' Health Study II (1991 – 2015), 95.464 Frauen

- Mit jeder zusätzlichen Portion / Tag steigt das Darmkrebsrisiko um 30 % im Alter < 50 Jahre.
- Durch Genuss von Fruchtsäften wird das Risiko nicht erhöht.
- Süßen von anderen Getränken (z.B. Kaffee) erhöht das Risiko nicht.

Hur J, Otegbeye E, Joh H, Nimptsch K, Ng K, Ogino S, Mmeyerhardt J, Chan A, Willett W, Wu K, Giovannucci E, Cao Y (2021). Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. Gut 2021; 70: 2330-2336

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 12

© Ch. Schmidt

13

Darmkrebsrisiko: Diabetes mellitus

Darmkrebsrisiko	Erkrankungs-Risiko (Alter)	Erhöhung des Risikos OR (95 % CI)
Diabetes mellitus (jedes Alter)		1,6
Diabetes mellitus-Diagnose < 50 Jahre	> 50 Jahre	1,3 (1,2 – 1,4)
	< 50 Jahre	1,9 (1,6 – 2,3)
Diabetes mellitus-Diagnose < 50 Jahre + familiäres Risiko	> 50 Jahre	1,9 (1,4 – 2,5)
	< 50 Jahre	6,9 (4,1 – 12)

	Darmkrebsrisiko < 50 Jahre
Normalbevölkerung	0,2 %
Diabetes mellitus-Patienten	0,4 %
Patienten mit positiver Familienanamnese	0,5 %

Schwedische Kohortenstudie 1964 – 2015: 12,6 Millionen Personen, 559.375 Diabetiker, 162.226 Patienten mit Kolonkarzinom

Khan U, Fallah M, Tian Y, Sundquist K, Sundquist J, Brenner H, Kherazmi E. Personal History of Diabetes as Important as Family History of Colorectal Cancer for Risk of Colorectal Cancer: A Nationwide Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2020; 00:1-7

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 13

© Ch. Schmidt

14

Darmkrebsrisiko: Rindfleisch, Milchprodukte?

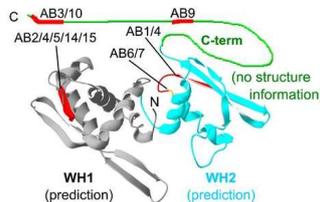
**Gibt es eine infektiöse Genese des KRK?
2009 von zur Hausen vermutet**

**Bovine meat and milk factors
= BMMF**

**Plasmid-ähnliche infektiöses
Agens**

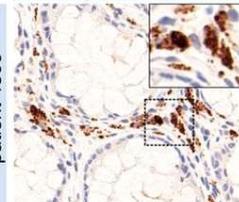
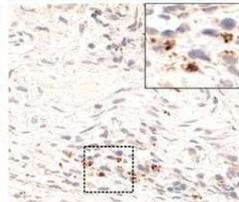
**Nachweisbar in Eurasien in
Rinderserum und Molkerei-
produkten**

**Nachweis in peritumoralem
Gewebe in Kombination mit
CD68-Makrophagen bei KRK**



patient 4809

A

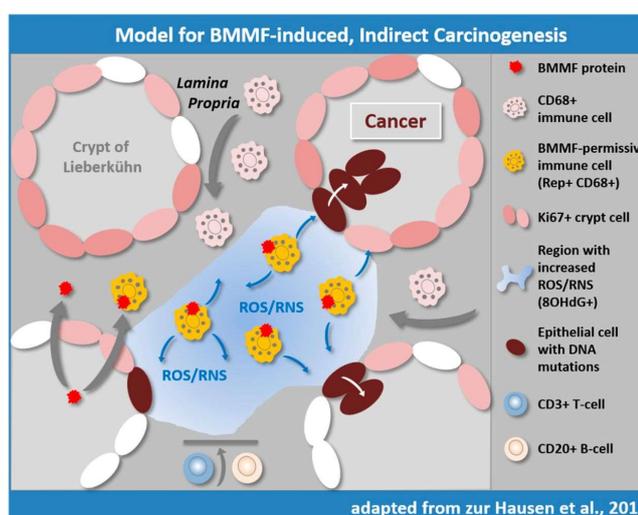
anti-Rep AB3	
peritumor	tumor
	

Bund T, Nikitina E, Chakraborty D, Ernst C, Gunst K, Boneva B, Tessmer C, Volk N, Brobell A, Weber A, Heikenwalder M, zur Hausen H, de Villiers E: Analysis of chronic inflammatory lesions of the colon for BMMF Rep antigen expression and CD68 macrophage interactions. PNAS March 23, 2021 118 (12) e2025830118; <https://doi.org/10.1073/pnas.2025830118>

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 14 © Ch. Schmidt

15

Modell der Karzinogenese durch BMMF



Model for BMMF-induced, Indirect Carcinogenesis

adapted from zur Hausen et al., 2018

BMMF-Infektion

↓

Induktion einer
chronischen
Entzündung CD68-
Makrophagen

↓

Oxidativer Stress

↓

DNA-Mutationen in
replikativen Zellen

↓

Polypentstehung

↓

Karzinom

Bund T, Nikitina E, Chakraborty D, Ernst C, Gunst K, Boneva B, Tessmer C, Volk N, Brobell A, Weber A, Heikenwalder M, zur Hausen H, de Villiers E: Analysis of chronic inflammatory lesions of the colon for BMMF Rep antigen expression and CD68 macrophage interactions. PNAS March 23, 2021 118 (12) e2025830118; <https://doi.org/10.1073/pnas.2025830118>

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 15 © Ch. Schmidt

16

Darmkrebsrisiko: Antibiotikatherapie

Antibiotika-therapie (Dauer)	KRK-Risiko Colon + Rectum OR (95% CI)	KRK-Risiko proximales Colon OR (95% CI)	KRK-Risiko distales Colon OR (95% CI)
Moderat 11 – 60 Tage	1,15 (1,12 – 1,18)	1,23 (1,17 – 1,29)	1,23 (1,17 – 1,29)
Hoch 61 – 180 Tage	1,17 (1,13 – 1,21)	1,30 (1,22 – 1,38)	1,25 (1,17 – 1,34)
Sehr hoch > 180 Tage	1,17 (1,10 – 1,24)	1,35 (1,23 – 1,49)	1,16 (1,03 – 1,30)

Assoziation zwischen Antibiotikatherapie und KRK-Risiko

Segment	Case(n) / Control(n)	Adjusted OR (95% CI)
Caecum	5 900 / 29 500	1.06 (0.99 to 1.13)
Ascending colon	4 794 / 23 970	1.14 (1.06 to 1.23)
Hepatic flexure	1 700 / 8 500	1.10 (0.98 to 1.24)
Transverse colon	2 386 / 11 930	1.07 (0.96 to 1.18)
Splenic flexure	985 / 4 925	0.94 (0.81 to 1.10)
Descending colon	1 343 / 6 715	0.99 (0.86 to 1.13)
Sigmoid colon	9 570 / 47 850	1.01 (0.96 to 1.06)
Rectum	13 371 / 66 850	0.94 (0.90 to 0.98)

Häufige Antibiotikaeinnahme erhöht das KRK-Risiko im rechten Colon

Moon Lu S, Mohammed Z, Häggström C, Myle R, Lidquist E, Gylfe A, Van Guelpen B, Harlid S. Antibiotic Use and Subsequent Risk of Colorectal Cancer: A Swedish Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst. Volume 114, Issue 1, January 2022, Pages 38–46, <https://doi.org/10.1093/jnci/djab125>

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 16 © Ch. Schmidt

17

Darmkrebsrisiko: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Prognostische Faktoren für eine Colitis-assoziierte fortgeschrittene kolorektale Neoplasie oder kolorektales Karzinom

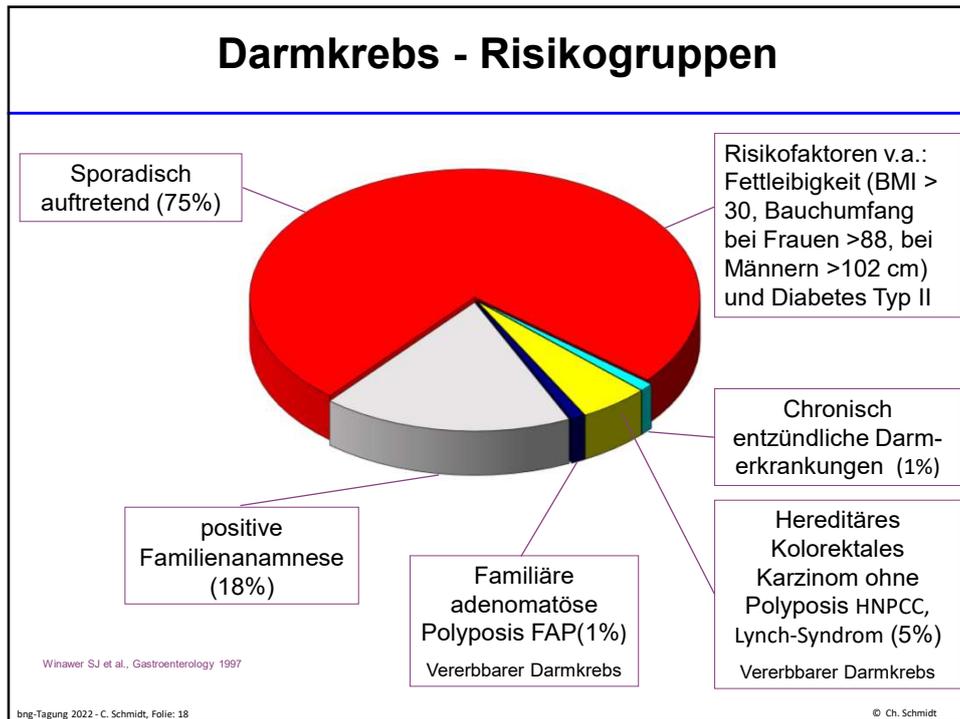
Protective Faktoren		Risikofaktoren			
		Extensive Erkrankung			Hohe Evidenz
5-ASA	Thiopurine	Low-Grade-Dysplasie	PSC	Colitis ulcerosa vs. M. Crohn	Moderate Evidenz
Überwachungs-Koloskopie	Rauchen	Post-entzündliche Polypen	Positive Familienanamnese für KRK	Strikturen	
Statine		Histologisch Inflammation	Kolon-Segmentresektion	Dysplasie	Schwache Evidenz
		Aneuploidie	Alter	Männliches Geschlecht	

**Meta-Analyse von 164 Studien und 10.684 Berichten.
Identifikation von 13 Risikofaktoren und 5 protektiven Faktoren**

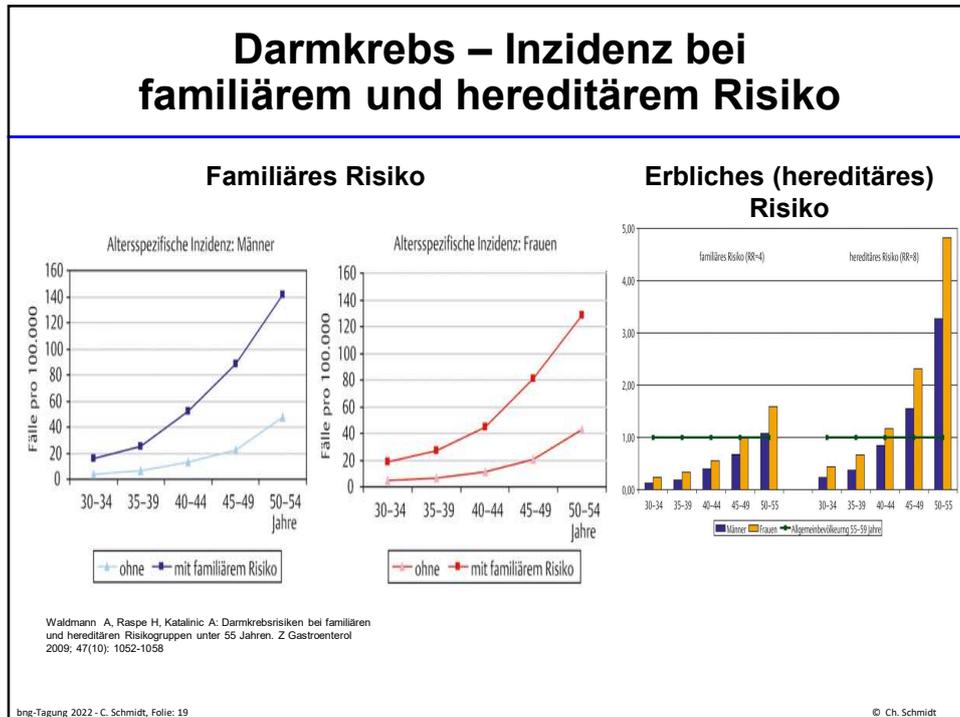
Wijnands A, de Jong M, Lutgens M, Hoenjten F, Elias S, Oldenburg B, ICC: Prognostic Factors for Advanced Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2021; 160: 1584 - 1598

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 17 © Ch. Schmidt

18

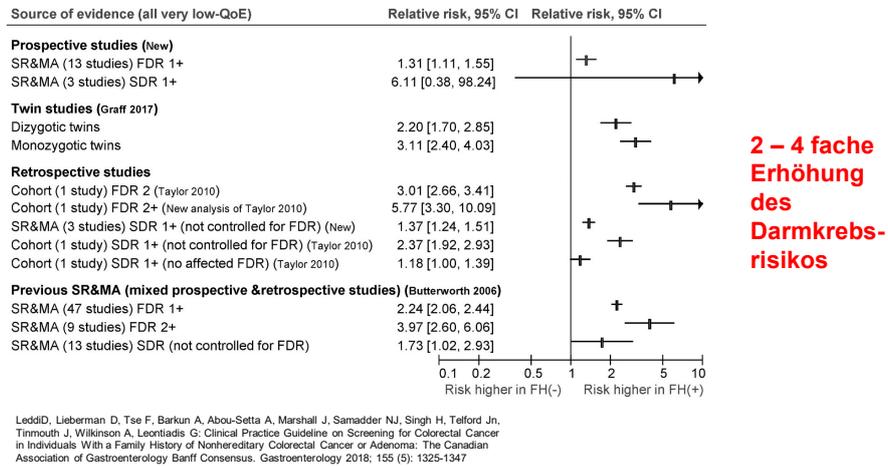


19



20

Darmkrebsrisiko: positive Familienanamnese



bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 20

© Ch. Schmidt

21

Darmkrebs und familiäres Erkrankungsrisiko

Werden bei einem Familienmitglied Darmpolypen oder ein Darmkrebs gefunden, besteht auch für andere Blutsverwandte ein erhöhtes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken.

Darmkrebs in der Familie	Erhöhung des Risikos: OR (95% CI)
1 Verwandter 1. Grades mit Darmkrebs	2,2 (1,55 – 2,8)
1 Verwandter 1. Grades mit Darmkrebs < 50 Jahre	3,6 (1,65 – 3,3)
1 Verwandter 1. Grades mit Darmkrebs < 60 Jahre	2,2 (1,8 – 3,3)
2 Verwandte 1. Grades mit Darmkrebs	4,0
1 Halbgeschwister mit Darmkrebs	1,7
≥ 1 Verwandte 2. Grades mit Darmkrebs	1,7 (1,1 – 2,5)
≥ 1 Verwandter 1. Grades mit Adenom (Polyp)	2

Erläuterung: Verwandte 1. Grades sind Kinder, Geschwister, Eltern

Lowery J, Ahnen D, Schroy P, Hampel H et al.: Understanding the Contribution of Family History to Colorectal Cancer Risk and Its Clinical Implications: A State-of-the-Science Review. Cancer 2016; 122 (17): 2633 - 2645

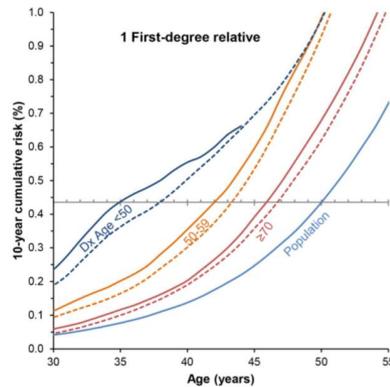
bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 21

© Ch. Schmidt

22

Familiäres Darmkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter des Indexpatienten

Alterspezifisches kumulatives 10-Jahres Darmkrebsrisiko für erstgradig Verwandte in Abhängigkeit vom Alter des Indexpatienten bei Diagnosestellung



Studie in Schweden: 12,8 Millionen Menschen, 173.796 Ca-Fälle

Tian Y, Kharazmi E, Brenner H, Xu X, Sundquist K, Sundquist J, Fallah M: Calculating Starting Age for Screening in Relatives of Patients With Colorectal Cancer Based on Data From Large Nationwide Datasets. Gastroenterology 2020;03.063

bmg-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 22

© Ch. Schmidt

23

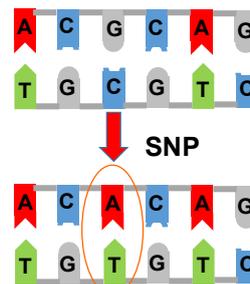
Darmkrebsrisiko: Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs)

Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP, engl. Single Nucleotide Polymorphism):

Variation eines einzelnen Basenpaares in einem komplementären DNA-Doppelstrang. SNPs sind geerbte und vererbare genetische Varianten.

Bei ca. 140 SNP wurde eine Assoziation zum KRK nachgewiesen.

Abhängig davon, wie viele und welche Risiko-Allele (SNP) nachweisbar sind, kann ein genetischer Risiko-Score ermittelt werden.



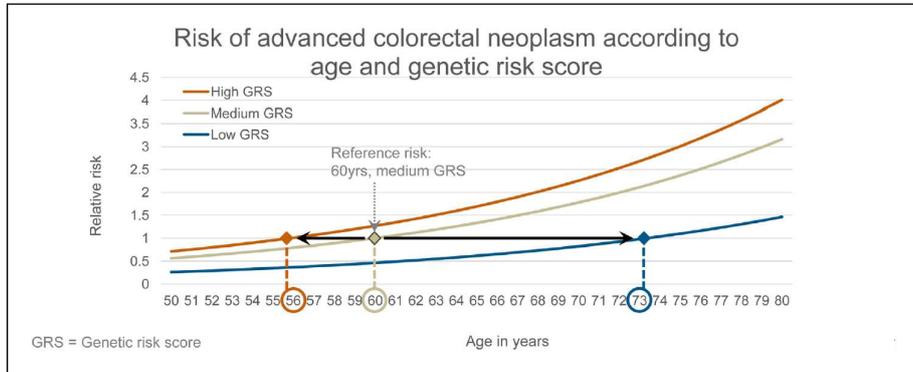
Beispiele		
SNP	Allel-Konstellation	Risiko-erhöhung
rs4779584	CT	1,23
	TT	1,7
rs6983267	GT	1,39
	GG	1,68
rs7903146	CT	1,12
	TT	1,25

bmg-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 23

© Ch. Schmidt

24

Darmkrebs und genetischer Risiko-Score



Ermittlung eines genetischen Risikoscores aus KRK assoziierten Einzelnukleotid-Polymorphismen

Weigl K, Thomsen H, Balavarca Y, Hellwege J, Shrubsole M, Brenner H: Genetic Risk Score is associated With Prevalence of Advanced Neoplasms in a Colorectal Cancer Screening Population. Gastroenterology 2018; 155:88 - 98

bmg-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 24

© Ch. Schmidt

25

Risiko (OR) für eine kolorektales Karzinom durch Kombination von Familienanamnese und genetischem Risiko-Score

Genetischer Risikoscore	Klassifikation nach Perzentilen	Keine Familienanamnese		Erstgradig Verwandter mit kolorektalem Karzinom	
		OR	CI	OR	CI
Very low	≤ 10	1,00	(Referenz)	1,68	0,76 – 3,71
Low	10 – 20	1,31	0,92 – 1,86	2,57	1,30 – 5,08
Low-medium	20 – 40	1,50	1,10 – 2,03	2,59	1,52 – 4,41
Medium	40 – 60	1,44	1,06 – 1,96	3,27	1,99 – 5,37
Medium-high	60 – 80	2,10	1,56 – 2,84	3,95	2,41 – 6,46
High	80 – 90	2,50	1,78 – 3,50	2,33	1,23 – 4,43
Very high	> 90	2,80	2,02 – 3,88	6,14	3,47 – 10,84

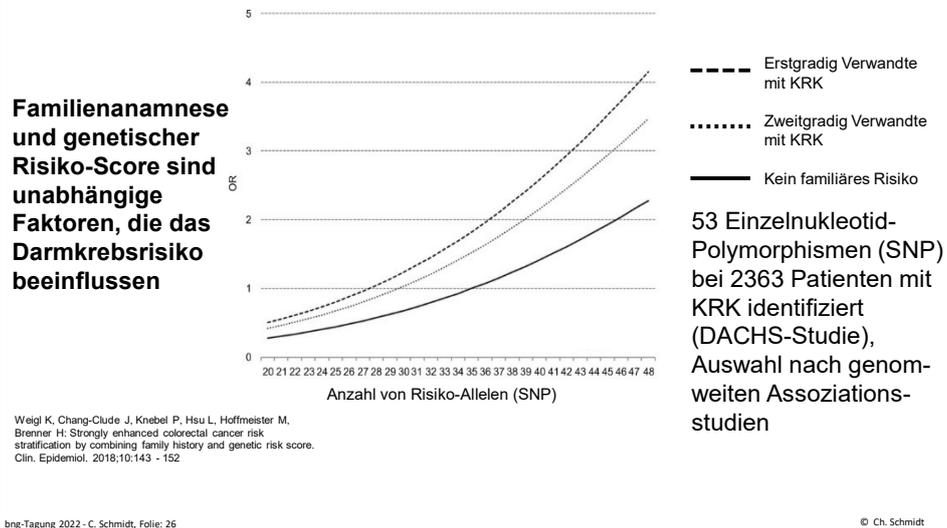
Weigl K, Chang-Clude J, Knebel P, Hsu L, Hoffmeister M, Brenner H: Strongly enhanced colorectal cancer risk stratification by combining family history and genetic risk score. Clin. Epidemiol. 2018;10:143 - 152

bmg-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 25

© Ch. Schmidt

26

Risiko-Stratifizierung durch Kombination von Familienanamnese und genetischem Risiko-Score



27

Einfluss der Einzelnukleotidpolymorphismen auf das familiäre Darmkrebsrisiko

Einfluss der bekannten Genvarianten (SNPs) auf das erhöhte familiäre Darmkrebsrisiko:

Anteil der Fälle von familiärem Darmkrebs durch Genvarianten:

Bisherige Berechnungen in Studien 9,5 – 23,1 %

Neuberechnung DKFZ 5,4 – 14,3 %

- Die Bedeutung der mit erhöhtem Darmkrebsrisiko verbundenen Genvarianten ist bei familiärem Darmkrebs niedriger als bisher angenommen, aber nicht bedeutungslos
- Andere Risikofaktoren (Lebensstil) haben eine hohe Bedeutung in der Risikoabschätzung bei familiärem Darmkrebs

Weigl K, Chang-Clude J, Hsu L, Hoffmeister M, Brenner H: Establishing a valid approach for estimating familial risk of cancer explained by common genetic variants. Int. J. Cancer 2020; Jan 1; 166(1): 68 – 75

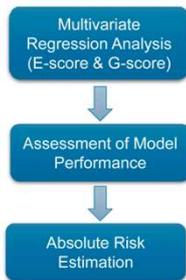
bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 27

© Ch. Schmidt

28

Risikoermittlung für ein kolorektales Karzinom durch Kombination von Familienanamnese, Umweltfaktoren und genetischem Risiko-Score

Modelle zur Risiko-Vorhersage für kolorektale Karzinome



AUC Estimates

	Men (N=4,658)	Women (N=5,514)
	AUC (95% CI)	AUC (95% CI)
Model I Family history & E-score	0.60 (0.59 to 0.61)	0.60 (0.59 to 0.61)
Model II Family history & G-score	0.59 (0.58 to 0.60)	0.59 (0.58 to 0.60)
Model III Family history & E-score & G-score	0.63 (0.62 to 0.64)	0.62 (0.61 to 0.63)

E-score: 19 lifestyle/environmental factors; G-score: 63 genetic variants

E-Score: 19 Lebensstil- und Umweltfaktoren

- Demographie
- BMI
- Ernährung
- Medizinische Vorerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus)
- Medikamente (ASS, NSAR)
- Körperliche Aktivität
- etc.

G-Score: 63 KRK-assozierte Einzelnukleotid-Polymorphismen

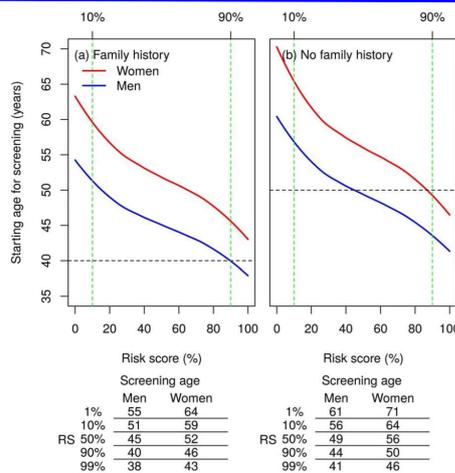
Jeon J, Du M, Hoffmeister M, et al., Colorectal Transdisciplinary Study and Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium: Determining Risk of Colorectal Cancer and Starting Age of Screening on Lifestyle, Environmental, and Genetic Factors. Gastroenterology 2018; 154(8): 2152 - 2164

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 28

© Ch. Schmidt

29

Alter und Beginn des KRK-Screenings in Abhängigkeit vom Risikoscore



Risikoscore mit Berücksichtigung von

- Familienanamnese
- Lebensstil / Umweltfaktoren
- und
- Genetischen Risikofaktoren

ermöglicht eine personalisierte Darmkrebsvorsorge

Jeon J, Du M, Hoffmeister M, et al., Colorectal Transdisciplinary Study and Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium: Determining Risk of Colorectal Cancer and Starting Age of Screening on Lifestyle, Environmental, and Genetic Factors. Gastroenterology 2018; 154(8): 2152 - 2164

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 29

© Ch. Schmidt

30

Darmkrebsrisiko: Mikro-RNAs (miRNAs)

- Mikro-RNAs (miRNAs), **ATAGATTGCATAGCCGTAATG** bestehen aus nur 20 bis 25 Nukleotidbausteinen (Basen).
- Sie dienen nicht direkt der Herstellung von Proteinen.
- Sie spielen eine zentrale Rolle im komplexen Geschehen der Genregulation im Körper und steuern eine Vielzahl an Zellfunktionen. Viele miRNAs werden ins Blut abgegeben.
- Inzwischen sind mehr als 1.000 verschiedene dieser Moleküle bekannt. miRNAs kontrollieren auch viele zelluläre Prozesse, welche die Krebsentstehung beeinflussen.
- Mikro-RNAs sind wichtige Regulatoren der Genexpression mit tumor-suppressiver oder onkogener Funktion.

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 30

31

Mikro-RNAs zur Risikoermittlung

- 41 miRNA-Kandidaten zur Testung ausgewählt. Aus diesen 7 durch Abgleich mit Krebsregister des Saarlands herausgefiltert.

- Erstellung eines Risiko-Scores

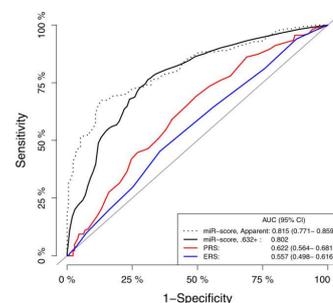
Darmkrebsrisikoerhöhung bei höchstem Risikoscore (Q 5)			Vorhersagewert
Score	OR	95 % CI	
miRNA-Score	7,20	3,6 – 14,39	0,80
Lebensstil-Score	1,32	0,7 – 2,61	0,55
Genetischer Score (140 SNP)	1,69	0,9 – 3,16	0,62

Vorhersagewert:
0,5 = reiner Zufall 1,0 = sichere Diagnose

- Die Änderungen im miRNA-Profil gehen der Erkrankung um Jahre voraus.

Prospektive Studie seit 2000 (ESTHER-Studie)

Charakteristika von verschiedenen Scores zur Vorhersage von Darmkrebs



miR-score: **Mikro-RNA-Risikoscore**
PRS: **Polygenetischer Risiko-Score**
ERS: **Umwelt-Risiko-Score**

Raut J, Schöttker B, Holleczerk B, Guo F, Bhardwaj M, Mah K, Schrotz-King P, Brenner H. (2021): A microRNA panel compared to environmental and polygenic scores for colorectal cancer risk prediction. PMID: 34376648, PMCID: PMC8355103, DOI: 10.1038/s41467-0221-25067-8 © Ch. Schmidt

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 31

32

Probleme bei der Darmkrebsvorsorge

Verfahren	Problem
Primäre Vorsorge	Bisher unzureichend berücksichtigt, Fehlende Konzepte oder unzureichende Programme
iFOBT	Niedrige Sensitivität für fortgeschrittene Adenome und T1-Karzinome, Anwendung unzureichend
Vorsorgekoloskopie	Aufwendig, Akzeptanz mäßig, Kosten relativ hoch

Ziele:

- Maximierung der Vorteile der Vorsorge
- Minimierung der Belastungen für den Einzelnen und der Kosten
- Identifizierung von Personen mit hohem und niedrigem Risiko durch Erfassung von Umwelt-Risikofaktoren und genetischen Risiken
- Risikobestimmung durch Entwicklung und Anwendung von Risikoscores
- Individualisierung der Vorsorge

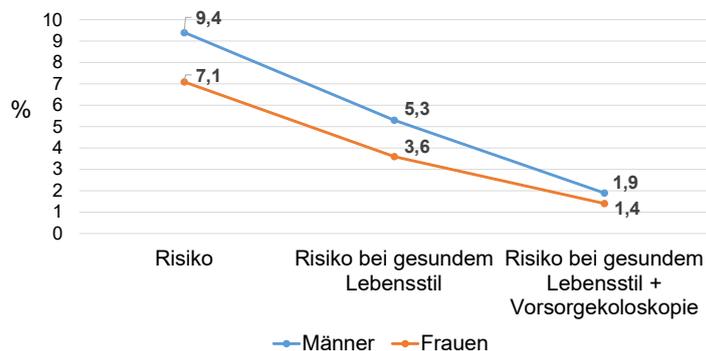
bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 32

© Ch. Schmidt

33

Darmkrebsprävention

Darmkrebsrisiko im Alter von 50 Jahren in den nächsten 30 Jahren in %



Durchschnittliches Risiko eines/r 50-Jährigen, in den nächsten 30 Jahren am Kolonkarzinom zu erkranken in Abhängigkeit von Lebensstil und Vorsorgekoloskopie

Carr P, Weigl K, Edelmann D, Jansen L, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M: Estimation of Absolute Risk of Colorectal Cancer Based on Healthy Lifestyle, Genetic Risk, an Colonoscopy Status in a Population-Based Study. Gastroenterology 2020;in press: 1-10

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 33

© Ch. Schmidt

34

Scores zur Ermittlung des KRK-Risikos in Abhängigkeit vom Lebensstil

Lifestyle basiertes Modell zur Vorhersage des KRK-Risikos: LiFeCRC score

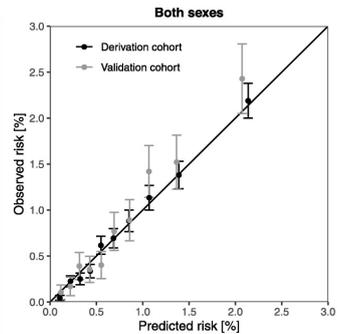
Daten der EPIC-Studie:
255.482 Teilnehmer,
74.403 Teilnehmer im
Validierungsarm

Datenerfassung:
1992 – 2000,
Nachbeobachtung:
bis 15 Jahre.

Risikoberechnung der
einzelnen Faktoren und
Entwicklung von
Algorithmen

Risikofaktoren:

- Alter
- Größe
- Taillenumfang
- Raucherstatus
- Alkoholkonsum
- Körperliche Aktivität
- Ernährung:
 - Gemüse
 - Molkereiprodukte
 - Verarbeitetes Fleisch
 - Zucker
 - Süßwaren



Kalibrierung des 10-Jahres KRK-Risikos. Korrelation zwischen beobachtetem und vorhergesagtem Risiko

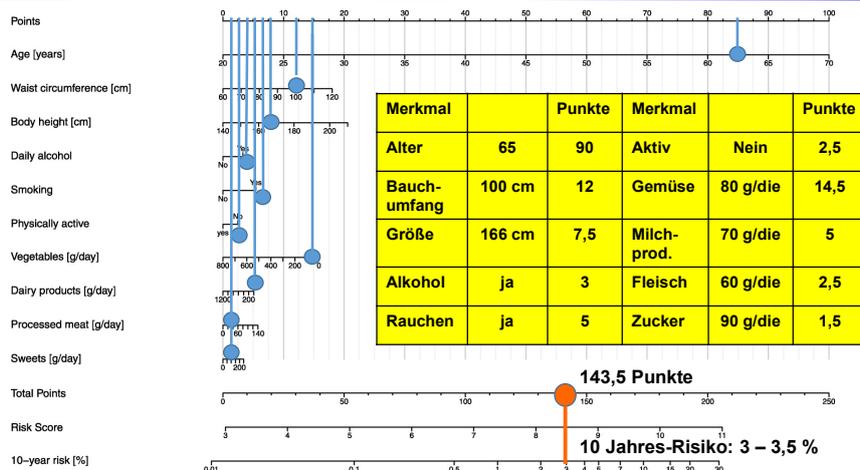
Aleksandrova K, Reichmann R, Kaaks R, Jenab M et al.: Development and validation of a lifestyle-based model for colorectal cancer risk prediction: the LiFeCRC score. BMC Medicine 2021, 19.1: 1-19

bmg-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 34

© Ch. Schmidt

35

Anwendung des LiFeCRC-Scores: Beispiel



Nomogram zur Ermittlung des 10-Jahres-Risikos für ein KRK

Aleksandrova K, Reichmann R, Kaaks R, Jenab M et al.: Development and validation of a lifestyle-based model for colorectal cancer risk prediction: the LiFeCRC score. BMC Medicine 2021, 19.1: 1-19

bmg-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 35

© Ch. Schmidt

36

Anwendung des LiFeCRC-Scores online

Colorectal cancer risk prediction

Age in years: 50

Waist circumference in cm: 85

Body height in cm: 170

Daily alcohol consumption above 24g (men) / 12g (women): no

Smoking: no

Physically active: no

Daily intake of vegetables in g: 200

Daily intake of dairy products in g: 300

Daily intake of processed meat in g: 50

Daily intake of sugar and confectionary in g: 50

Probability of developing colorectal cancer within the next years

Choose a timespan for which the probability of colorectal cancer is computed

10

0.54 % probability of developing colorectal cancer within the next 10 years

EDV-basierte Applikation des LiFeCRC-Modells zur Risiko-Kalkulation

Aleksandrova K, Reichmann R, Kaaks R, Jenab M et al.: Development and validation of a lifestyle-based model for colorectal cancer risk prediction: the LiFeCRC score, BMC Medicine 2021, 19:1: 1-19

bmg-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 36 © Ch. Schmidt

37

Vorsorge durch gesunden Lebensstil: Reduktion des Darmkrebs-Risikos

Combination of factors Prevalence (%)

Aleksandrova K, Flischn T, Jenab M et al.: Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. BMC Medicine 2014, 12: 168

Ergebnisse der EPIC-Studie:

- Gewichtsnormalisierung
- Nichtraucher
- Gesunde Ernährung
- Moderat Alkohol
- Körperliche Aktivität

Kombination aller Massnahmen reduziert das Darmkrebsrisiko um 37 %

bmg-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 37 © Ch. Schmidt

38

Effekt auf des Darmkrebs-Risiko durch Lebensmittel, Nahrungsergänzungen

Auswertung aus 80 Meta-Analysen der letzten 40 Jahre

Verringerte Darmkrebsinzidenz		Erhöhte Darmkrebsinzidenz		Wahrscheinlich keine schützende Wirkung, Daten widersprüchlich
	- %		+ %	
Obst und Gemüse	8 – 52	Rotes und verarbeitetes Fleisch	12 - 21	Fisch
Milchprodukte	13 – 19	Alkohol	13 – 19	Omega-3-Fettsäuren
Ballaststoffe	22 – 43			Knoblauch
Magnesium \geq 255 mg/die	13 – 22			Kaffee, Tee
Folsäure	12 – 15			Vitamin A, B, C, D, E
ASS \geq 75 mg/die	14 – 29			Antioxidantien
NSAR	26 - 43			Beta-Carotin
				Selen, Kalzium
				Statine

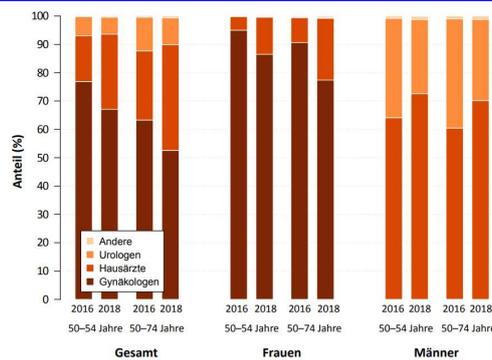
Chapelle N, Martel m, Toes-Zeotendijk e, Barkun A, Bardou M. Recent advances in clinical practice: colorectal cancer chemoprevention in the average-risk population. Gut, BMJ; 2020; 1- 12

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 38

© Ch. Schmidt

39

Vorsorge durch Stuhltest: Wer führt den Stuhltest durch?



Inanspruchnahme des FOBT: Anteil der Fachgruppen (%) an allen abgerechneten fäkalen Okkultbluttests 2016 (Hämoccult) und 2018 (iFOBT)

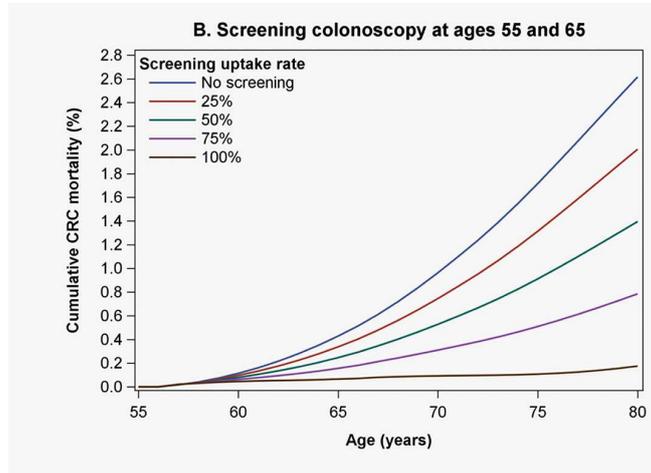
Steffen A, Holstiege J, Hagen B, Akmatov M K, Bätzing J. Inanspruchnahme der Darmkrebsfrüherkennung in den Jahren 2009 bis 2018: eine Bestandsaufnahme auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 20/02. Berlin 2020. 10.20364/VA-20.02Bericht Nr. 20/02 des ZI, veröffentlicht am 14.05.2020

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 39

© Ch. Schmidt

40

Vorsorge durch Koloskopie: Reduktion der Darmkrebsterblichkeit durch Vorsorgekoloskopie im Alter von 55 und 65 Jahren



Chen C, Stock C, Hoffmeister M, Brenner H: How long does it take until the effects of endoscopic screening on colorectal cancer mortality are fully disclosed?: a Markov model study. International Journal of Cancer 2018; 143: 2718 - 2724

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 40

© Ch. Schmidt

41

Intensivierung der Vorsorge?

Langzeit-Simulation des aktuellen Screenings und alternativer Vorsorgeangebote in Deutschland

Derzeitige Vorsorgeangebote (Männer)

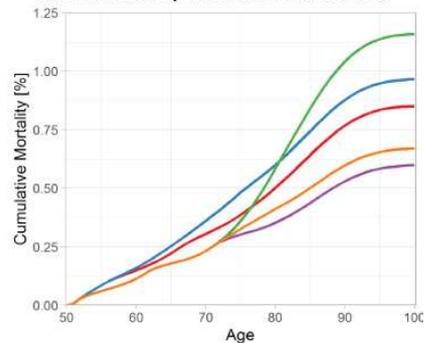
- Koloskopie im Alter 50 und 60
- Jährlicher FIT im Alter 50 – 54, Alle 2 Jahre FIT ab 55
- Jährlicher FIT von 50 – 54, Koloskopie im Alter 55 und 60

Potentielle alternative Vorsorgeangebote

- Koloskopie im Alter 50 und 60, Alle 2 Jahre FIT im Alter 70 - 78
- Koloskopie im Alter 50, 60 und 70

FIT, fecal immunochemical testing

Alternatives outperform all current offers



Senkung der Mortalität um 9 % durch erweiterte Vorsorgeangebote

Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H (2022): Model based evaluation of long-term efficacy of existing and alternative colorectal cancer screening offers: A case study for Germany. Int. J. Cancer 2022; 150: 1471-1480

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 41

© Ch. Schmidt

42

Vorsorge bei familiärem Risiko: Aktuelle Leitlinie

5.1. Sporadisches kolorektales Karzinom

5.1.1. Risikogruppen

5.1.1.1. Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem kolorektalem Karzinom haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken.	St	2a	[135-149]
5.2.	Verwandte zweiten Grades haben ein gering erhöhtes Risiko, an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken.	St	2b	[135, 136, 139, 140, 150, 151]

5.1.1.2. Verwandte von Patienten mit kolorektalem Adenom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.3.	Verwandte ersten Grades von Patienten, bei denen ein kolorektales Adenom vor dem 50. Lebensjahr nachgewiesen wurde, haben ein erhöhtes Risiko, an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken.	St	2b	[137, 140, 152-155]

5.1.3. Vorsorgeuntersuchungen

5.1.3.1. Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.7.	Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden, spätestens im Alter von 40-45 Jahren. Die Koloskopie sollte bei polypenfreiem Darm in der initialen Koloskopie mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden.			EK
5.8.	Erstgradig Verwandte von Patienten aus Familien, die die Amsterdam Kriterien erfüllen und gleichzeitig eine Mikrosatellitenstabilität (MSS) im Karzinom aufweisen, sollten engmaschiger überwacht werden. Zeigen mindestens zwei unabhängige Karzinome aus der Familie eine MSS, sollte ab dem 25. Lebensjahr in Intervallen von 3-5 Jahren koloskopiert werden. Ist nur ein Karzinom aus der Familie untersucht worden und weist eine MSS auf, sollten zusätzlich Früherkennungsuntersuchungen auf Endometriumkarzinom und Magenkarzinom ebenfalls in Intervallen von 3-5 Jahren durchgeführt werden.			EK
5.9.	Bei erstgradig Verwandten von Patienten mit kolorektalem Karzinom aus Familien, in denen die Bethesda-Kriterien, nicht aber die Amsterdam-Kriterien erfüllt sind, sollte in kürzeren Intervallen koloskopiert werden. Wenn kein Tumorgewebe zur Untersuchung auf HNPCC-typische Auffälligkeiten zur Verfügung steht, sollte das Intervall 3 Jahre nicht überschreiten.			EK
5.10.	Wenn das Tumorgewebe eine Mikrosatellitenstabilität (MSS) oder eine niedriggradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L) zeigt, sollte das Intervall 3-5 Jahre betragen.			EK

Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven UI, Heinemann V, Langer T, Nothacker M, Porschen R, Rödel C, Rösch T, Schmitt W, Wesselmann S, Pox C: **S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom**. November 2017–AWMF-Registernummer: 021/007OL Zeitschrift für Gastroenterologie 2017; 55(12): 1344 – 1498 DOI: 10.1055/s-0043-121106 © Ch. Schmidt

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Kurzversion 2.0 – November 2017
AWMF-Registernummer: 021/007OL

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 42

43

Vorsorge bei HNPCC

Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Kurzversion 2.1 – Januar 2019
AWMF-Registernummer: 021/007OL

Statement 5.4.3. Empfohlenes Krebsfrüherkennungsprogramm bei HNPCC

Altersangabe	Untersuchung	Intervall
Ab dem 25. Lebensjahr	Körperliche Untersuchung	Jährlich
	Koloskopie	Jährlich
	Gynäkologische Untersuchung einschl. transvaginaler Sonographie bei Frauen	Jährlich
Ab dem 35. Lebensjahr	Gastroskopie	Regelmäßig
	Endometriumbiopsie bei Frauen	Jährlich

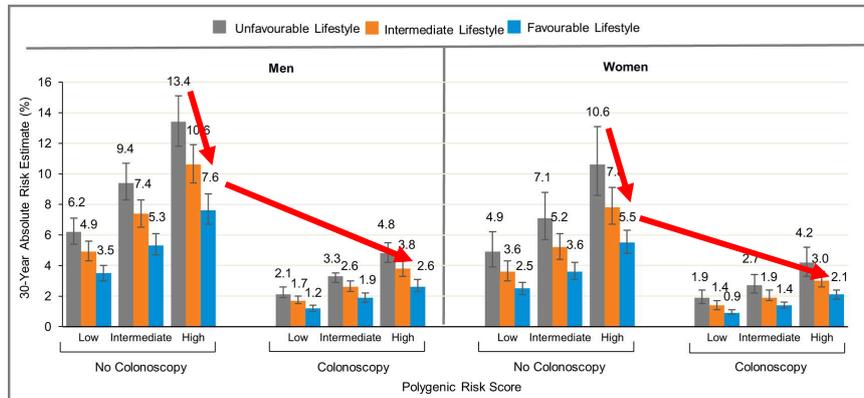
Eine Betreuung durch einen Gastroenterologen ist wichtig

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 43 © Ch. Schmidt

44

Genetisches Darmkrebsrisiko, Lebensstil und Koloskopie-Status

Absolute risk of colorectal cancer according to lifestyle, polygenic risk score and colonoscopy status
(30-year absolute risk estimation for men and women aged 50 years)



Durchschnittliches Risiko eines/r 50-Jährigen, in den nächsten 30 Jahren am Kolonkarzinom zu erkranken in Abhängigkeit von genetischem Risiko, Lebensstil und Vorsorgekoloskopie

Carr P, Weigl K, Edelmann D, Jansen L, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M: Estimation of Absolute Risk of Colorectal Cancer Based on Healthy Lifestyle, Genetic Risk, an Colonoscopy Status in a Population-Based Study. Gastroenterology 2020;in press: 1-10

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 44

© Ch. Schmidt

45

Zukunft der Darmkrebsvorsorge

- Individualisierung und Intensivierung der Vorsorge
- Verbesserung der Einladungsmodelle
- Beachtung von Umweltfaktoren zur Risikobeurteilung
- Verbesserung der primären Prävention
- Angebot zur routinemäßigen Erfassung genetischer Risiken
- Entwicklung und Validierung von Risikoscores
- Nutzung von IT zur individuellen Risikobestimmung
- Individualisierte Aufklärungsprogramme: z.B. PEARL
- Vermeidung von Unter- und Überversorgung

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 45

© Ch. Schmidt

46





INITIATIVE FAMILIÄRER DARMKREBS

Ein Projekt des Berufsverbandes niedergelassener Gastroenterologen
bng zur Senkung des familiären Darmkrebsrisikos
(seit 2017)

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 46



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

47




Fragestellung

- **Kann durch strukturierte Informationen zur Vorsorgekoloskopie die Teilnahme erstgradig Verwandter von Darmkrebspatienten und Patienten mit Polypen mit High-grade-Dysplasie erhöht werden?**
- **Kann diese Beratung mit hoher Kompetenz durch qualifizierte, kompetente Mitarbeiter/innen qualitätsgesichert oder digitale Angebote durchgeführt werden?**
- **Ist durch Erfassung von Risikofaktoren und Anwendung eines Risikoscores eine individualisierte Vorsorge möglich?**

Anmerkung:

- Aus Gründen des Datenschutzes dürfen die Verwandten des Indexpatienten vom Arzt nicht direkt angesprochen werden (Recht auf Nichtwissen etc.)
- Daten aus Italien zeigen einen Anstieg der Koloskopie-Teilnahmerate von 8 % auf 77 % durch personalisierte Aufklärungsprogramme

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 47



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

48



Umsetzung des Projekts



- **3 Anträge beim Innovationsfond wurden abgelehnt.**
- **Umsetzung mit dem DKFZ im Rahmen der „Dekade gegen Krebs“.**

Möglichkeit der Realisierung in abgewandelter Form im Rahmen des Projekts
„Preventing early onset colorectal cancer“: PEARL
B.4 Subproject No 4 „Novel approaches for prevention“
Workpackage 4: Implementing risk-adapted prevention of EOCRC in routine practice

Vom BMBF gefördertes Projekt des DKFZ (H. Brenner)
 Working groups:

1. Clinical Epidemiology Group, DKFZ, Prof. H. Brenner
2. Cardiovascular Epidemiology of Aging Group, Uni-Köln, Prof. U. Mons
3. Risk Adapted Prevention Group, DKFZ, Dr. M. Fallah
4. Integratives Darmzentrum Bonn/Rhein-Sieg, PD Ch. Schmidt / bng

Ein Berufsverband kann gemäß Bestimmungen nicht direkter Teilnehmer am Forschungs-Projekt sein.



Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V.

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 48

49





Prävention von frühen Darmkrebskrankungen



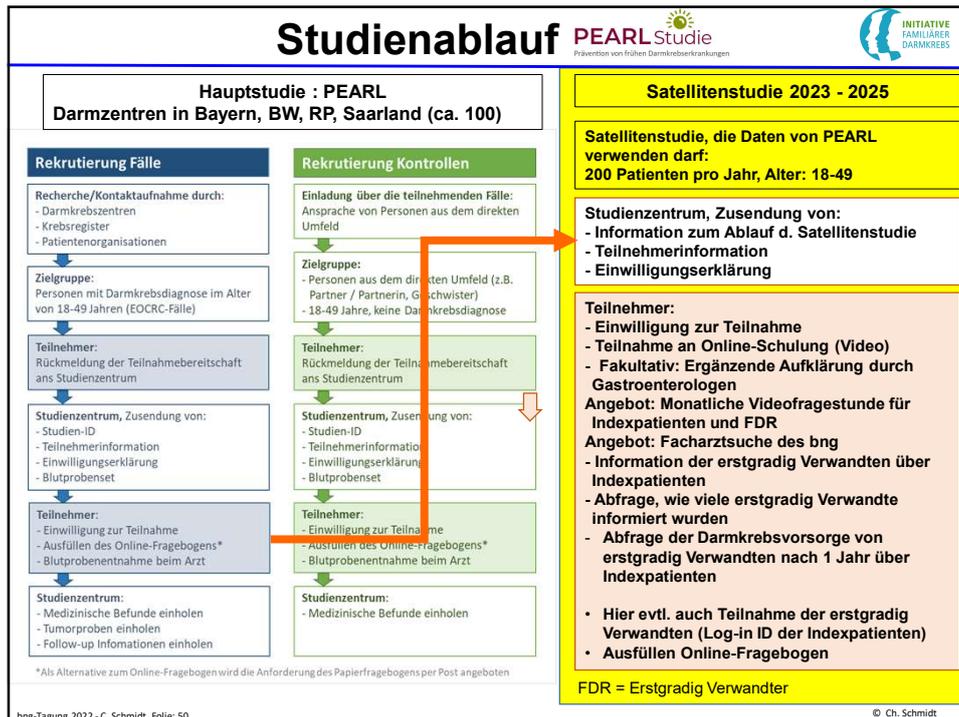
- **Genehmigung des Projekts durch das BMBF mit Schreiben vom 01.07.2021**
- **Laufzeit. 3 – 4 Jahre, Beginn: Anfang 2023**
- **Kürzungen der ursprünglich beantragten finanziellen Mittel**
- **Deshalb Neuplanung der ursprünglich geplanten Studie**
- **Aufklärung der Indexpatienten auf digitalem Wege (Informationsvideos, Videosprechstunde)**
- **Einbeziehung von 100 Darmkrebszentren in Bayern, Baden Württemberg, Rheinland Pfalz und Saarland**
- **Erstellung des Studienprotokolls, Votum der Ethik-Kommission**
- **Einschluss von Patienten mit Karzinom im Alter < 50 Jahre**
- **Erstgradig Verwandte werden zur Vorsorge motiviert und über die Möglichkeiten informiert**



Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V.

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 49

50



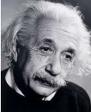
51

Darmkrebsvorsorge - eine Erfolgsgeschichte -

- Die Darmkrebsvorsorge und insbesondere die Vorsorgekoloskopie sind eine Erfolgsgeschichte im Kampf gegen Krebs
- Darmkrebsvorsorge ist wirkliche Vorbeugung

Aber:

- Es gibt Verbesserungs- und Optimierungspotential



„Die reinste Form des Wahnsinns ist es, alles beim Alten zu lassen - und gleichzeitig zu hoffen, dass sich etwas ändert.“ (Albert Einstein)

bng-Tagung 2022 - C. Schmidt, Folie: 51 Ch. Schmidt, Bonn 2018

52

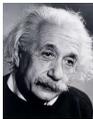
Darmkrebsvorsorge - eine Erfolgsgeschichte -

- Die Darmkrebsvorsorge und insbesondere die Vorsorgekoloskopie sind eine Erfolgsgeschichte im Kampf gegen Krebs

- Darmkrebsvorsorge ist wirkliche Vorbeugung

Aber:

- Es gibt Verbesserungs- und Optimierungspotential



„Die reinste Form des Wahnsinns ist es, alles beim Alten zu lassen - und gleichzeitig zu hoffen, dass sich etwas ändert.“ (Albert Einstein)