

Original-Titel

Strongly enhanced colorectal cancer risk stratification by combining family history and genetic risk score)

Autoren:

Korbinian Weigl, Jenny Chang-Claude, Phillip Knebel, Li Hsu, Michael Hoffmeister, Hermann Brenner, *Clinical Epidemiology* 2018;10 143–152

Kommentar:

Prof. Dr. Gabriela Möslein, Wuppertal 7.7.2018

Einführung:

In dieser Studie widmen sich die Autoren der wichtigen Fragestellung einer Risikostratifikation für ein personalisiertes Screening im Rahmen der Vorsorge für ein kolorektales Karzinom (KRK). Bislang gelten als etablierte Risikofaktoren die Familiengeschichte einerseits, aber auch die genetischen Risk scores (GRS) unter Ausschluss der bekannten hereditären hoch-penetranten Risikogene. Hierbei handelt es sich um bekannte SNPs (single-nucleotide polymorphisms), die in großen weltweiten Assoziationsstudien als prädisponierend für ein kolorektales Karzinom identifiziert wurden. Dabei flossen insgesamt die Ergebnisse von 44 bekannten, risikoe erhöhenden SNPs in die Analyse ein. Mit einem komplexen Algorithmus wurden diese entsprechend ihrer Bündelung „gewichtet“, indem 7 verschiedene Risikokategorien bewertet wurden.

Die Familiengeschichte war selbst-berichtet (ohne Validierung), wobei in vorangegangenen Studien dieses Vorgehen als ausreichend akkurat befunden wurde. Dabei wurden sowohl erst- als auch zweitgradige Verwandte mit einem kolorektalen Karzinom von derselben Seite der Familie erfasst und bewertet.

Darüber hinaus haben sich die Autoren die Mühe gemacht, sämtliche auswertbare zusätzlichen „Confounders“, die das Ergebnis in beide Richtungen beeinflussen konnten mit zu berücksichtigen und auszuwerten. Zu nennen sind: Alter, Geschlecht, Rauchen, sowie Körpergewicht (BMI) präoperativ und auch anatomische Lage des Karzinoms. Patienten mit deutlichen Hinweisen auf eine erbliche Disposition wurden explizit ausgeschlossen: dies waren Patienten, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen oder Patienten mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren. Diese weisen per se eine erhöhte Mutationsrate auf und folgen einem anderen genetischen Pathway.

Die statistischen Überlegungen zu der Auswertung werden differenziert dargestellt und fokussieren sich hoch-kompetent auf den Ausschluss aller denkbaren Bias oder Confoundern.

Während bislang viele Arbeiten zu der Bedeutung von SNPs weltweit publiziert wurden, bestand der methodische Ansatz in aller Regel darin, durch den Ausschluss einer familiären Assoziation (Familienanamnese) möglichst ausschließlich die genetischen Faktoren in einen Präventionsalgorithmus einfließen zu lassen. In dieser Arbeit hingegen werden die familiären Faktoren einerseits, die genetischen andererseits und schließlich die Kombinationen auf ihre Vorhersagekraft analysiert.

Ergebnisse:

2363 Patienten mit einem KRK und einem Alter >30 J. bei Diagnosestellung wurden in die Studie eingeschlossen und mit 2198 Kontrollpersonen verglichen, die aus der DACHs-Studie generiert wurden und bei denen die Diagnose eines KRKs ausgeschlossen wurde. Für beide Kollektive wurden die gemeinsamen GRS-Daten und die eruierte Familienanamnese korreliert, zusätzlich zu den bereits beschriebenen verfügbaren epigenetischen Faktoren. Es bestand eine männliche Prädominanz von 60% in dem Patientenkollektiv. Weitere signifikante Unterscheidungsmerkmale zwischen Patienten und Kontrollen waren die erniedrigte Rate an vorangegangenen Koloskopien bei Betroffenen (22,1% versus > 50%), einen höheren GRS. Bei den Betroffenen war Stadium unabhängig eine ähnliche Verteilung des GRS darstellen, während die Verteilung bei den nicht-betroffenen Kontrollen wesentlich abwich.

Die Verteilung des GRS unterschied sich nicht zwischen der Gruppe mit oder ohne positive Familienanamnese. Ein GRS in der höchsten Perzeptile war mit einem 2,9-fach erhöhten KRK-Risiko verbunden, wenn verglichen mit der niedrigsten Perzentile. Weitere Anpassungen und Analysen zeigten außer dem Ausbildungsstatus und einer Hormonersatztherapie keine Unterschiede. Niedrigere GRS-Kategorien waren immer mit einem niedrigeren Risiko assoziiert. Im Vergleich zu einer früheren Assoziationsstudie konnte eine erhöhte Anzahl inkludierter SNPs das Ergebnis in seiner Aussagekraft stärken.

Eine Korrelation der Familienanamnese zu einem KRK bestätigte sich nicht überraschend mit einem zunächst 1,5-fach erhöhten Erkrankungsrisiko. Nach Justierung unter Einbeziehung des Geschlechts und der Information zu einer vorangegangenen Koloskopie stieg das Risiko auf 1,86-fach. Es wurde ein ähnlicher Kurvenverlauf in Bezug auf das KRK-Risiko von einer positiven Familienanamnese und einem erhöhten GRS festgestellt.

Überraschend war dann das Ergebnis der kombinierten Stratifikation beider Risikosegmente: Für Personen mit einer positiven Familienanamnese erhöhte sich das Risiko weiter, mit dem steigenden GRS. Personen mit einem zweitgradigen Betroffenen wiesen einen markanten Unterschied des Risiko abhängig von dem GRS auf: (ORs for the lowest and highest GRS categories: **1.56**, 95% CI 0.68–3.57 and **6.48**, 95% CI 2.93–14.31, respectively).

Für diejenigen, bei denen anstelle eines zweitgradigen ein erstgradiger Verwandter betroffen war, wurde das Risiko in der niedrigsten GRS-Kategorie mit **1,7** berechnet (95% CI 0.76–3.71) im Vergleich zu Personen ohne familiär erhöhtes Risiko, wobei in der höchsten GRS-Kategorie ein **6,1**-facher Risiko errechnet wurde (95% CI 3.47–10.84).

Kommentar:

Diese sehr komplexe Studie wartet mit sehr hohen Zahlen der Kollektive, auch im internationalen Vergleich, auf und die Daten wurden mit Akkuratess in der statistischen Methode und der Auswahl an Parametern ausgewertet. Vor allem erhöhen die großen Zahlen die Validität der Aussagen. Nicht nur wurden die SNPs-Panel vergrößert und mit neuen, als relevant nachgewiesene SNPs im Vergleich zu vorangegangenen Studien ergänzt. Tatsächlich belegen diese nun eine bessere und aussagekräftigere Relevanz der genetischen Parameter. Die wichtigste Erkenntnis der Arbeit ist jedoch der Beleg dafür, dass die genetischen Faktoren und die familienanamnestischen sich tatsächlich addieren und

Kommentar Expertenbeirat



auf unterschiedlichen disponierenden Faktoren beruhen. Durch diese Erkenntnis darf angenommen werden, dass ein neuer Algorithmus, der möglichst viele dieser Faktoren berücksichtigt eine zunehmend genaue Einschätzung des individuellen KRK-Risikos erlauben wird, die zu einer personalisierten Vorsorgestrategie führen wird. Je genauer diese wird, umso besser kann die gemeinsame Ressource des Gesundheitssystems für die Prävention genutzt werden können.

Fazit:

Diese komplexe Arbeit mit großen Patientenzahlen und einer Stratifikation von genetischen „Big data“ Parametern und epigenetischen Faktoren ist richtungsweisend für die erforderlichen zukünftigen Strategien in der klinischen Patientenbetreuung. Nur indem wir die ursächlichen genetischen Faktoren in Kombination mit möglichst vielen externen und genetischen Faktoren gemeinsam berücksichtigen werden wir Konsequenzen für Vorsorge und Therapie in der Welt einer personalisierten Medizin umsetzen können. Ganz persönlich möchte ich abschließend noch anmerken, dass die hereditären Faktoren, die bei 10% aller KRKs eine eindeutige ursächliche Rolle genauso in den Fokus des klinischen Alltags rücken müssen. Es darf gehofft werden, dass in der nahen Zukunft durch die Kostenreduktion der genetischen Untersuchungsmethoden eine systematische (nicht familienanamnesegetriggerte) molekulargenetische Analyse aller Tumore auf hereditäre Mutationen und SNPs erfolgen wird. Die Kosteneffizienz dieser Vorgehensweise ist belegt – von dem Nutzen für Patienten und ihre Familienangehörigen ganz zu schweigen.