

Kommentar Expertenbeirat



Original-Titel

Mortality from postscreening (Interval) Colorectal Cancers is comparable to that from Cancer in un-screened patients

Autoren: Jodal et al Gastroenterology 2018; 155:1787-1794.

Kommentar:

Dr. med. Rainer Bastian, PD. Dr. med. Brigitte Schumacher; Essen, 16.04.2019

Jährlich wird weltweit bei 1,4 Millionen Menschen Darmkrebs erstdiagnostiziert. Diese Erkrankung weist eine schlechte Prognose und eine 5-Jahres Überlebenszeit unter 60% auf. Die Vorsorge Koloskopie zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms erfolgt im längeren Zeitintervall als bei fäkalen occulten Bluttesten oder Brustkrebs- und Prostatakrebs-Screening.

Die Autoren sprechen das Problem der Intervallkarzinome an, jener Tumoren, die trotz vorangegangener Koloskopie auftreten. Sie scheinen häufiger als ursprünglich angenommen aufzutreten. Übersehene Läsionen, inkomplette Polypektomien und neuentstandene Polypen bedingen die drei Ursachen von Intervallkarzinomen, die trotz Leitlinien-gerechter Darmkrebsvorsorge weltweit auftreten. Durch verbesserte Endoskopie und Abtragungstechnik schrumpfen die ersten beiden Gruppen, die Anzahl der durch Neuentstehung bedingten Intervallkarzinome nimmt entsprechend zu. Forscher gehen davon aus, dass Karzinome dieser Gruppe ein schnelleres Wachstum aufweisen mit häufigerer Metastasierung, möglicherweise gehen sie auch mit einer erhöhten Darmkrebs-Letalität einher. Es gibt nur wenige Studien, die diesen Sachverhalt bisher präzise untersucht haben. Die inzwischen weite Verbreitung der Darmkrebs Vorsorge bedingt, dass einem optimalen Management von Intervallkarzinomen eine immer größere Bedeutung zuwächst.

Es wurde die norwegische Darmkrebs Vorsorge-Studie (Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) Trial entwickelt, hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vorsorge-Sigmoidoskopie-Studie.

Die Autoren verglichen die Darmkrebs-Sterblichkeitsrate mit der Gesamtsterblichkeitsrate von Individuen mit Intervallkrebs gegenüber Individuen mit Darmkrebs innerhalb der nicht-gescreenten Kontrollgruppe. In der NORCCAP Studie wurden Männer und Frauen zwischen 55-64 Jahren aus der Region Oslo und Telemark eingeschlossen und randomisiert in eine Sigmoidoskopie-Darmkrebs-Screening-Gruppe (mit oder ohne faecalen Stuhlbluttest) und eine Kontrollgruppe. Zwei Jahre später, also 2000 wurde die Studie ausgedehnt auf Individuen zwischen 50 - 54 Jahren. Das Verhältnis zwischen gescreenten zu nicht gescreenten Individuen betrug 1:3 in der Gruppe der 55-65 Jährigen und 1:5,4 in der Gruppe der 50-54 jähriger Personen. Die Sigmoidoskopie erfolgte in einem der drei spezialisierten norwegischen Zentren zwischen 1999 und 2001. Alle detektierten Läsionen wurden biopsiert und histopathologisch untersucht. Fortgeschrittene Adenome wurden vereinbarungsgemäß diagnostiziert, wenn eine high grade Dysplasie, Größe > 10 mm oder villöses Wachstum nachgewiesen wurden.

Bei allen Individuen mit positiven Screening Befund (Polyp 10 mm oder größer, jedes Adenom, CRC, positiver FOBT) erfolgte die Koloskopie in diesen Screening-Zentren. Alle Läsionen wurden dort entfernt, die Patienten erhielten einen Arztbericht mit entsprechender ggf. Therapie- und Vorsorgeempfehlung. Die Empfehlung einer erneuten Koloskopie bei Wiederauftreten der gleichen Symptome wurde immer ergänzt. Während dieser Studie und des Follow-up bestand für die NORCCAP Studienteilnehmer keine weitere Möglichkeit zur Vorsorge-Koloskopie.

Studienteilnehmer-Daten wurden während des Follow up gleichzeitig verknüpft mit dem norwegischen Darmkrebsregister und dem Todesursachen Register und Daten für Auswanderung (Statistics Norway), gemeinsam sind die Daten zu annähernd 100% vollständig, also lückenlos. Die vorliegende Studie schließt NORCCAP Studienteilnehmer ein mit der Erstdiagnose Darmkrebs innerhalb eines Follow-up von 14,8 Jahren. Individuen wurden eingeschlossen zum Erkrankungszeitpunkt des CRC

Kommentar Expertenbeirat



und verblieben bis zu ihrem Tod im Follow up bzw. spätestens bis zum Ende des Follow ups am 31.12.2015, je nach zuerst eintretendem Fall. Die Ergebnisse Insgesamt wurden 98.678 Individuen randomisiert und eingeschlossen in die NORCCAP Studie, davon 20.552 in den Screeningarm und 78.126 in den Kontrollarm. Unter Berücksichtigung entsprechender Personen-Ausschlüsse (Nicht zum Screening erschienen, KRK Erstdiagnose erst im Rahmen der Autopsie) verblieben 163 Individuen in der Intervallkarzinom-Gruppe und 1740 in der Kontrollgruppe, insgesamt wurden somit 1.903 Individuen zur weiteren Datenanalyse ausgewählt. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des CRC in der Gruppe der Personen mit Intervallkarzinom war gering später als in der Kontrollgruppe. Es fand sich kein statistischer Unterschied in der Lokalisation des Darmkrebses distal des Colon descendens, auch zeigte sich kein Unterschied bezüglich der CRC Mortalität. Auch die Gesamtsterblichkeit unterschied sich nicht in beiden Gruppen.

Diskussion:

Zusammengefasst zeigen die Daten der Autoren, dass Individuen mit Intervallkarzinom nach Vorsorge-Sigmoidoskopie eine vergleichbare Prognose haben wie Personen mit klinisch diagnostiziertem KRK. Die Darmkrebs Sterblichkeit wie die Gesamtsterblichkeit waren in beiden Gruppen identisch.

Kritisch ist anzumerken, dass FOBT und Sigmoidoskopie Screening nicht gleichbedeutend ist mit einem Koloskopie-Screening, in das die NORCCAPStudienteilnehmer randomisiert wurden. Dieser Unterschied wird aber nivelliert durch die hohe Sensitivität des positiven FOBT und der immer innerhalb 6 Wochen durchgeführten Koloskopie bei positivem Screening, gleich ob im FOBT oder in der Screening-Sigmoidoskopie.

Es ergibt sich durch diese Arbeit keinerlei Beleg dafür, dass die Mortalität bei Intervallkarzinomen höher ist als die Darmkrebs-Mortalität in der Gruppe der klinisch diagnostizierten KRK-Fälle. Frühere Studie geben den Hinweis, dass Frauen häufiger proximal lokalisierte Kolonkarzinome aufweisen als Männer. Diese Studie zeigt, dass Intervallkarzinome bei Frauen häufiger proximal lokalisiert sind als rektosigmoidal. Diese Daten könnten darauf hindeuten, dass Intervallkarzinome geschlechtsbezogen bei Frauen eine höhere Mortalität aufweisen. Diese Aussage der Studie verbleibt jedoch unsicher, weil die entsprechende Datenanalyse underpowered ist.

Zusammengefasst

Diese große norwegische Screeningstudie zeigt in der Screeninggruppe mit initial normalem Sigmoidoskopiebefund eine vergleichbare Intervallkarzinom-Mortalität als auch Gesamtmortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne FOBT und ohne Sigmoidoskopie. Die letztere Personengruppe ist etwa vergleichbar mit der nicht untersuchten Bevölkerung. Intervallkarzinome sind nicht mit einer höheren Letalität verknüpft, diese entspricht der Letalität von Personen mit üblicherweise klinisch diagnostizierter KRK Erkrankungen. Somit darf auf Grund dieser Studie bezweifelt werden, dass Intervallkarzinome schneller wachsen und eine erhöhte Letalität aufweisen als der klinisch diagnostizierte Darmkrebs.