

Original-Titel

Rückgang der kolorektalen Karzinominzidenz – nicht nur durch Screening erklärbar?
Colorectal cancer on the decline - why screening can't explain it all.

Autoren:

HG Welch, DJ Robertson; N Engl J Med 2016;374:1605-1607

Kommentar:

Prof. Dr. Rainer Porschen, Bremen, 15.09.2016

In einer Mitteilung im New England Journal of Medicine (2016;374:1605-1607) werden aktuelle Daten aus dem großen US-amerikanischen SEER-Bevölkerungsregister (SEER=Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) bezüglich der Entwicklung der Mortalität und der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms (KRK) dargestellt. Erfreulicherweise hat die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in den USA seit 1975 um ca. 40% und seit dem Gipfel Mitte der 80ziger Jahre um 45% abgenommen. Noch stärker ist die Mortalität mit mehr als 50% gesunken.

In dem Artikel wird hinterfragt, ob diese positiven Effekte nur dem Screening geschuldet sind oder ob noch andere Faktoren eine Rolle spielen, da der Zeitverlauf der Reduktion nicht deckungsgleich mit dem der eingeleiteten Screeningverfahren ist. 1996 wurde von der US Preventive Services Task Force (USPSTF) erstmalig das Screening mittels FOBT (=Stuhl auf okkultes Blut) und Sigmoidoskopie empfohlen. Medicare übernahm 1997 die Kosten für diese beiden Verfahren bei Personen ohne Risikofaktoren und für die Koloskopie bei Personen mit Hochrisikofaktoren 1997. Die American Cancer Society propagierte die Koloskopie als Screeningverfahren. 2001 wurden die Kosten für die Koloskopie bei Personen ohne Risikofaktoren auch von Medicare übernommen. Nach den US-Daten haben ca. 40% der Amerikaner über 50 Jahre 1997 entweder eine Sigmoidoskopie oder Koloskopie erhalten. Dieser Prozentsatz stieg auf über 60% in 2010 an.

Die beiden Autoren spekulieren darüber, dass auch andere Faktoren eine Rolle in der Reduktion der Inzidenz und der Mortalität des kolorektalen Karzinoms spielen:

1. Verbessertes chirurgisches Vorgehen, Bildung von Zentren
2. Einführung der adjuvanten Chemotherapie
3. Entdeckung des kolorektalen Karzinoms in früheren Stadien und damit verbesserte Heilbarkeit. Dies würde auch den deutlichen Rückgang des Anteils metastasierter Karzinome erklären.
4. Diätetische Veränderungen (z.B. Reduktion des Verzehrs von geräuchertem Fleisch)
5. Vermehrter Einsatz von Aspirin und nicht-steroidalen Antirheumatika

Kommentar

Die US-Daten zeigen erfreulicherweise, dass die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms rückläufig ist. Dies entspricht dem bundesrepublikanischen Trend: auch hier sinken nach den Informationen des Robert-Koch-Institutes die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten seit 2001/2002 um mehr als 20%. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate liegt in Deutschland jedoch noch immer höher (Männer: 57,1/100000; Frauen: 36,8/100000 in 2012) als in den USA.

Für Deutschland liegen modellhafte Berechnungen der Effekte der Screening-Koloskopie vor. 10 Jahre nach Einführung der Screening-Koloskopie berechnete die Heidelberger Arbeitsgruppe um Brenner die Effekte des Screenings mit Hilfe eines Markov-Modells mit Annahmen über die Transition von Adenomen zu fortgeschrittenen Adenomen und Karzinomen, die die Arbeitsgruppe in früheren Arbeiten ermittelt hatte (Brenner et al, 2015). Aus dem Screening-Register (2003-2012) wurden die Daten von mehr als 4,4 Millionen Screening-Koloskopien benutzt. Es wurden berechnet:

- Die Zahl der verhinderten KRKs
- Die durch das Screening früher entdeckten KRKs
- Die Zahl der überdiagnostizierten KRKs (KRK entdeckt mittels Screening, das während des Lebens voraussichtlich nicht klinisch manifest geworden wäre)

Mindestens 1 Neoplasma wurde laut Register bei 28,5 % der Männer und bei 17,6 % der Frauen entdeckt. Nach der Berechnung wurden 180.000 KRKs (1/28 Screening-Koloskopien) verhindert und mehr als 40.000 KRKs (1/121 Screening-Koloskopien) früher entdeckt. In 4.500 Fällen lag ein überdiagnostiziertes KRK vor (in 28 % der Fälle wurde die Screening-Koloskopie bei Personen > 75 J. durchgeführt). Da bisher im Gegensatz zur Sigmoidoskopie keine randomisierte Studie zum Stellenwert der Screening-Koloskopie existiert, müssen die positiven Effekte der Screening-Koloskopie durch solche modellhafte Berechnungen belegt werden.

Die Rolle des Screenings wird einer Metaanalyse (Brenner und Stock, 2014) bzgl. der Effekte der Screeningsigmoidoskopie analysiert. Die Studie zeigte eine Reduktion der distalen, aber nicht der proximalen kolorektalen Karzinominzidenz und -mortalität. Die Inzidenz des distalen kolorektalen Karzinoms wurde um 31 % (26-37 %) und die Mortalität um 46 % (33-57 %) in randomisierten Studien reduziert. In den Beobachtungsstudien lagen die Prozentsätze mit 64 bzw. 66 % höher. Die Metaanalyse der Beobachtungsstudien mit Koloskopiescreening zeigte stärkere Reduktionen in der kolorektalen Karzinominzidenz- und mortalität. Auch die proximale Karzinommortalität wurde durch die Koloskopie reduziert.

Diese Metaanalyse wird durch eine Fallkontrollstudie (Brenner et al., 2014) mit 3148 Patienten mit der Erstdiagnose eines KRK (Fälle) und 3274 Personen ohne KRK (Kontrollen) der gleichen Arbeitsgruppe bestätigt. Es wurde erfragt, ob früher schon Koloskopien durchge-

führt worden sind. Bei den Fällen beinhaltete der Begriff „frühere Endoskopien“ nicht die Koloskopie, die zur Karzinomdiagnose führte. Zusätzlich wurde der Typ der Endoskopie, die Coecumintubationsrate sowie das Auffinden von Adenomen dokumentiert. Nach Anwendung von Ausschlussfaktoren verblieben 2516 Fälle und 2284 Kontrollen. Die alleinige Durchführung einer Sigmoidoskopie oder Rektoskopie zählte zu den Ausschlusskriterien. Bei 38,3 % der Kontrollen war früher eine Koloskopie durchgeführt worden (Screening: 12 %, positiver FOBT: 1,8 %, Überwachung: 4,9 %, rektale Blutung: 5,0 %, Bauchbeschwerden: 9,1 %, andere Indikation: 5,5 %). Im Zeitraum 1993-2002 wurden nur 1,9 % der Koloskopien mit der Indikation Screening durchgeführt, dieser Prozentsatz stieg im Zeitraum 2003-2010 auf 33,7 % an. Bei den Fällen wurde eine frühere Koloskopie signifikant seltener durchgeführt als bei den Kontrollen (10,9 % vs. 38,3 %). Der größte Unterschied bestand bei der Indikation „Screening“: 1,7 % vs. 12 %. Bei der Indikation „Screening“ reduzierte die Durchführung einer Koloskopie in einem Zeitraum von 1-10 Jahren vorher das KRK-Risiko um 91 % (OR 0,09). Das KRK-Risiko wurde bei der Indikation „positiver FOBT“ um 67 %, bei der Indikation „Überwachung“ um 67 %, bei der Indikation „Blutung“ um 72 % und bei der Indikation „abdominelle Symptome“ um 85 % reduziert. Die Durchführung einer früheren Koloskopie (1-10 Jahre zuvor) reduzierte das Karzinomrisiko in allen Lokalisationen: Die OR betrug 0,22 bei Karzinom im rechten Kolon, 0,07 bei Karzinomen im linken Kolon und 0,04 bei Karzinomen im Rektum.

Diese Daten entsprechen US-amerikanischen Analysen. Die Effekte der Durchführung einer Koloskopie bzw. einer Sigmoidoskopie auf die Inzidenz des KRK wurde bei Medicare Versicherten (67-80 Jahre alt) im Zeitraum von 1998-2002 mit Hilfe der SEER-Datenbank analysiert (Wang et al., 2013). In der Koloskopiegruppe wurde im Verlauf ein KRK bei 0,5 %, in der Sigmoidoskopiegruppe bei 1,0 % und in der Nicht-Endoskopiegruppe bei 1,5 % gefunden. Die Koloskopie reduzierte das Risiko des distalen KRKs um 73 %, das des proximalen KRKs um 55 %. Die Sigmoidoskopie verringerte das Risiko des distalen KRKs um 49 %, das Risiko des proximalen KRK wurde nicht beeinflusst.

Als indirekte Messung der Inzidenz des KRKs und der Effekte des Koloskopiescreenings wird die operative Karzinomresektionsrate von 1993-2009 mit Hilfe der Datenbank Nationwide Inpatient Sample untersucht (Myer et al., 2012), die 20% der jährlichen Krankenhausaufenthalte in den USA erfasst. Die Resektionsrate nahm im Untersuchungszeitraum unabhängig vom Geschlecht von 71 auf 47/100000 Einwohner/Jahr ab. Die jährliche Abnahme beschleunigte sich nach dem Jahr 2000. Auffallend war, dass die Resektionsrate für Pat. < 49 Jahre anstieg. Die prozentuale Abnahme der Resektionsrate nahm von 1,2% (1993-1999) auf 3,8% pro Jahr (1999-2009) für das distale KRK zu. Dagegen kam es für das proximale Kolonkarzinom erst nach 2002 zu einer signifikanten Abnahme um 3,1% pro Jahr.

Diese Ergebnisse können auch als Effekte des Screenings interpretiert werden. Die breitere praktische Umsetzung des Screenings erfolgte ab 2001 mit der Entscheidung von Medicare, die Kosten zu übernehmen. Dies stimmt mit der beschleunigten Abnahme nach 2000 in der Arbeit von Myer überein. Allerdings wurde in dieser Studie auch schon zwischen 1993-2000 eine Abnahme der Inzidenz beobachtet. Diese Beobachtung unterstützt somit die Aussagen

von Welch und Robertsen, dass ein großer Teil des Rückgangs der Inzidenz und der Mortalität auf das Screening zurückgeführt werden kann, dass aber auch noch andere Faktoren eine Rolle spielen. Sollten diätetische Faktoren eine Rolle spielen, ist es auf der anderen Seite verwunderlich, dass die Inzidenz des KRK abnimmt, obwohl die Adipositasrate – ein Risikofaktor für das KRK – in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen ist.

Literatur

Brenner et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 2014;146:709-717

Brenner and Stock. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014;348:G2467 doi: 10.1136/BMJ. G2467

Brenner H, et al. Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:717-723

Myer PA, Mannlithara A, Singh G, Ladabaum U. Proximal and distal colorectal cancer resection rates in the United States since widespread screening by colonoscopy. *Gastroenterology* 2012;143:1227-1236

Wang YR, Cangemi JR, Loftus EV, Picco MF. Risk of colorectal cancer after colonoscopy compared with flexible sigmoidoscopy or no lower endoscopy among older patients in the United States, 1998-2005. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:464-470

Welch HG, Robertson DJ. Colorectal cancer on the decline - why screening can't explain it all. *N Engl J Med* 2016;374:1605-1607