



GBA Fachgespräch Weiterentwicklung duale Darmkrebsfrüherkennung

Früherkennung von Darmkrebs bei familiärer Belastung und in jüngeren Kohorten (ab 45 Jahren) Risikoadaptiertes Screening bei genetischer Vorbelastung (Lynch)

Thomas Seufferlein
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Ulm



Offenlegung von Interessenskonflikten

- Honorare: Amgen, Bayer, Merck, Sanofi, Roche, Falk Foundation, AstraZeneca, Servier, Takeda, Novocure, ABBVIE, Revolution Medicine
- Advisory Boards: Amgen, Bayer, Biontech, Servier, AstraZeneca, Pierre Fabre, BMS, Cantargia, Olympus, Scandion, Boehringer, Novocure, MIRATI, Silexion
- Forschungsunterstützung: Lilly, BMS

Weiterentwicklung der dualen Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland

Was wollen wir?

- (weitere) Reduktion der Darmkrebsinzidenz um 80% und der Mortalität um 90%
- Verbesserte Nutzung der Darmkrebsvorsorge u.a.
 - durch verbessertes Einladungsverfahren
 - Verbessertes risikoadaptiertes Screening

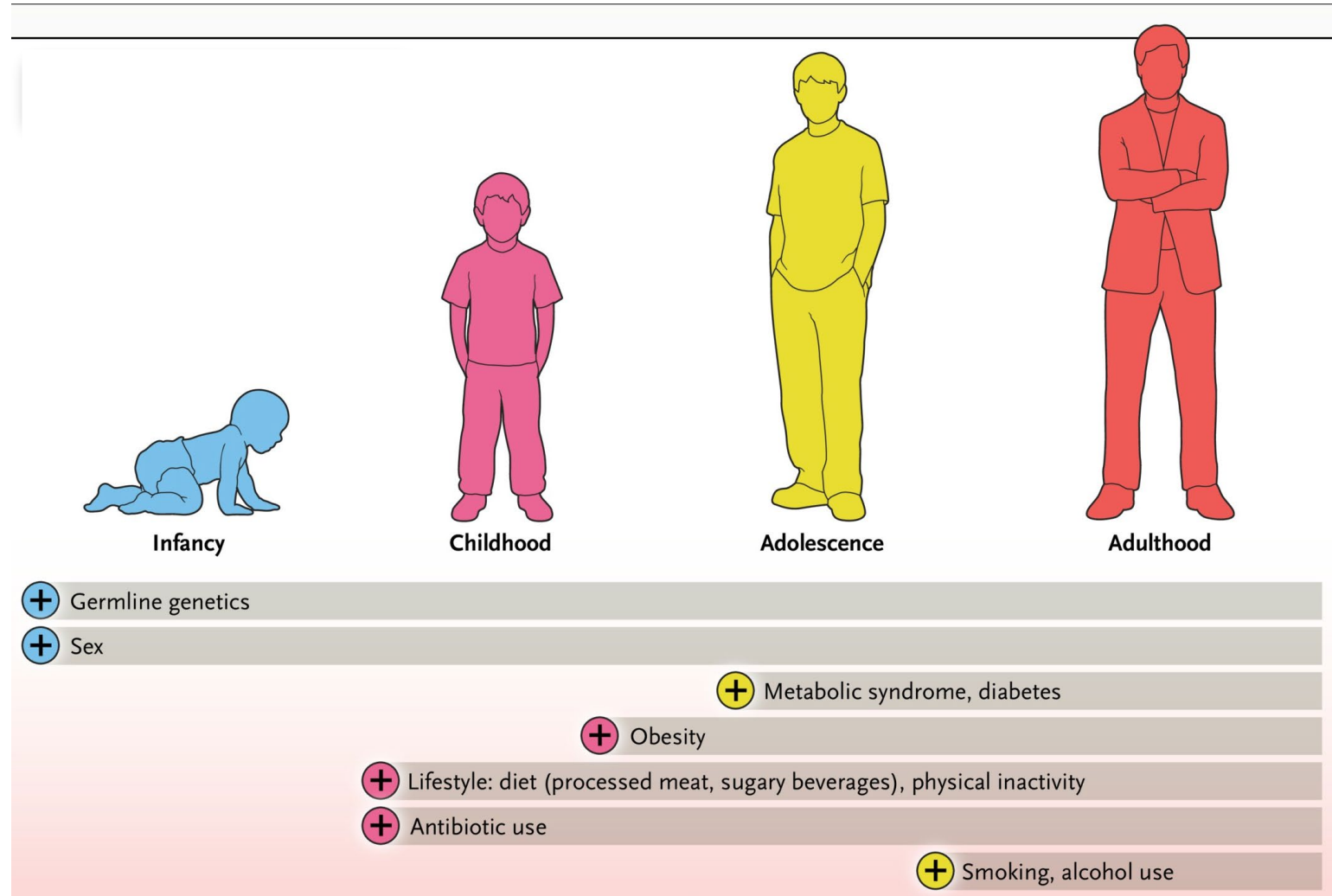
Risikofaktoren für Darmkrebs

Beeinflussbare Risikofaktoren:

- Übergewicht
- Alkohol- und Nikotinkonsum
- Lebensstil

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren:

- Geschlecht
- Familienanamnese oder/und hereditäre Prädisposition



Familienanamnese

Wie erheben wir die Familienanamnese?

- Aktuelle S3 Leitlinie

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei jedem Patienten mit Darmkrebs soll die Eigen- und Familienanamnese bezüglich onkologischer Erkrankungen erhoben werden.	
	Starker Konsens	

- Bei zertifizierten Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft erfolgt eine Erfassung über einen Fragebogen → 30% mit positivem Fragebogen!

Familiärer Darmkrebs - Definition

- Positive Familienanamnese für Darmkrebs erhöht das Risiko signifikant
- Familienanamnese hat mehrere Elemente:
 - Wie viele betroffene Familienmitglieder?
 - Verwandtschaftsgrad (z.B. erst- oder zweitgradige Verwandtschaft)
 - Erkrankungsalter
- Familiärer Darmkrebs \neq erblicher Darmkrebs (bei erblichem Darmkrebs nur in 50% positive Familienanamnese)

Familiärer Darmkrebs – junge Betroffene

Kolon

Rektum

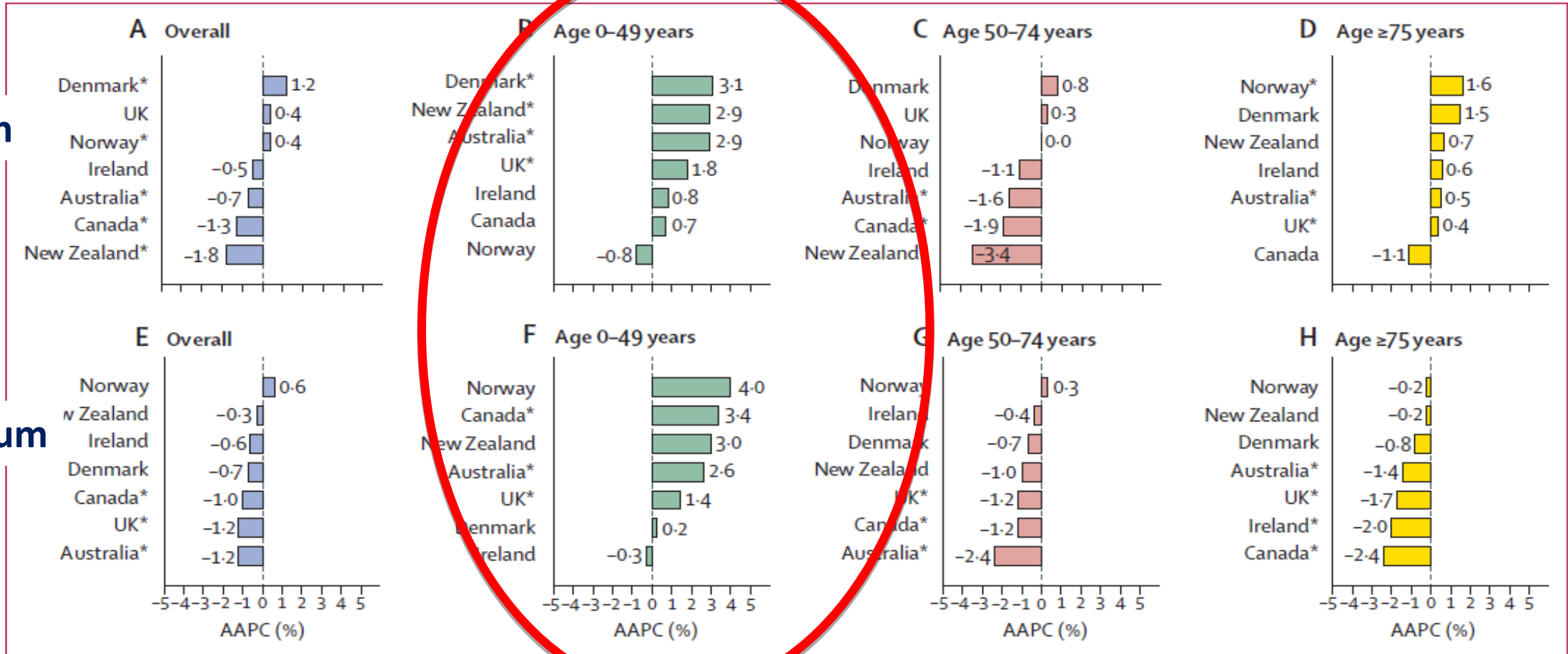


Figure 2: AAPC in the incidence of colon and rectal cancer for the most recent 10-year period of available data, by age group
 The graphs show the AAPC of colon cancer overall (A) and in people aged 0-49 years (B), 50-74 years (C), and 75 years or older (D); and the AAPC of rectal cancer overall (E) and in people aged 0-49 years (F), 50-74 years (G), and 75 years or older (H). AAPC=average annual percentage change. *p<0.05 (exact p values are in the appendix p 2).

AAPC = Average annual percentage change in einer Dekade

Familiärer Darmkrebs - Risikoabschätzung

Stratifiziert nach Verwandtschaft:

Ein erstgradiger Verwandter:

- 5 Jahre früher

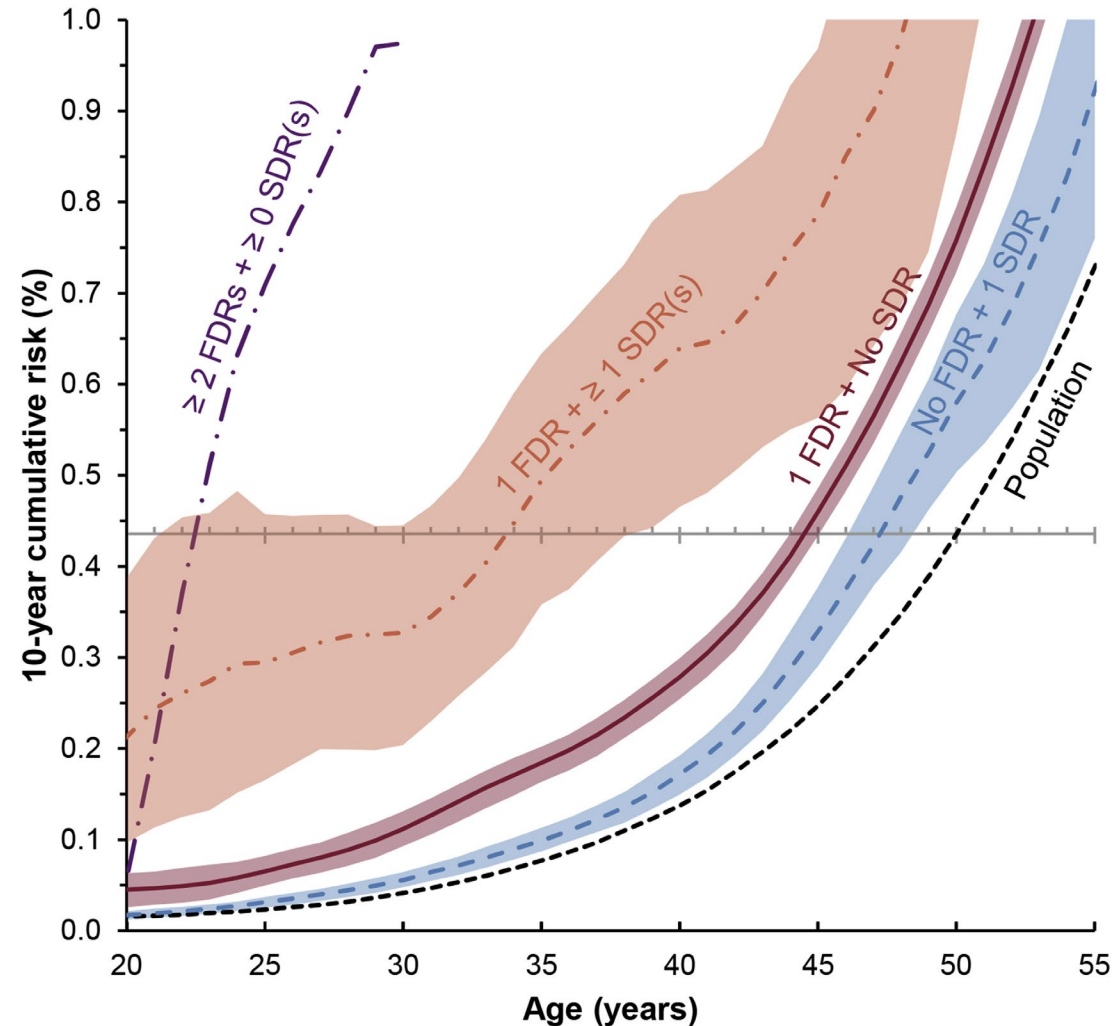
Ein erstgradiger und ein oder mehr zweitgradige Verwandte:

- 16 Jahre früher

≥ 2 erstgradige Verwandte:

- 28 Jahre früher

...als bei sporadischem Darmkrebs



KRK-Risiko bei familiären Polypen?

- Schwedisches Krebsregister
- 11,7 Mio Individuen, follow up 54 Jahre
- Definition: ≥ 2 Polypennachweise bei ≥ 1 FDR (≥ 12 Monate Abstand)

- Risikoanstieg:
 - KRK \rightarrow SIR 2,44

 - EOCRC \rightarrow SIR 3,92

 - Bei Polypendiagnose < 50 Lj. \rightarrow SIR 8,04

- Polypenhistologie allerdings unklar

EO-CRC in Deutschland

- Daten aus dem STUDOQ-Register
- Gesamtzahl CRC-Fälle (2013–2022, DGAV-Register): 63.565
 - Davon EO-CRC: 3.549 (5,6 %)
 - AO-CRC: 60.016
- Positive Familienanamnese ~ 30%
- Nur 31% der EO-CRC-Fälle haben humangenetische Beratung erhalten
 - 5,4% genetische Prädisposition (OR 4,36)

Originalarbeit

Klinische Merkmale von Betroffenen mit früh aufgetretenen kolorektalen Karzinomen

Eine Auswertung aus der StuDoQ-Datenbank

Ulrich Wirth*, Josefine Schardey*, Florian Scholz, Tobias Niedermaier, Christoph-Thomas Germer, Anton J. Kroesen, Dimitrios Pantelis, Christoph Reissfelder, Markus Rentsch, Jörg-Peter Ritz, Nico Schäfer, Joachim Andrassy, Jens Werner, Florian Kühn

Familiärer Darmkrebs – LL Empfehlungen

- Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)

„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...“

Familiärer Darmkrebs - Versorgungsrealität

- Keine Erfassung dieser Früherkennungsuntersuchungen als Vorsorgeleistung
- Kein Überblick über Indikation, Verwandtschaftsgrad oder Erkrankungsalter der Verwandten bei den durchgeführten Koloskopien
- Der gemeinsame Bundesausschuss (gBA) hatte das IQWiG beauftragt die Sinnhaftigkeit der Darmkrebsvorsorge bei familiärem Risiko zu evaluieren.

Fazit: 11/2024

Falls die Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko trotz der spärlichen Evidenz in Deutschland eingeführt wird, sollte eine Begleitevaluation erfolgen, z. B. durch einen Vergleich mit der Situation in einem anderen Land, in dem kein solches Risikogruppenscreening etabliert ist. Der vorliegende Bericht enthält ausführliche Empfehlungen zur Ausgestaltung einer solchen Begleitevaluation.

Weitere diagnostische Abklärung

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem frühmanifesten KRK (< 50. Lebensjahr) sollte unabhängig vom molekularpathologischen Befund eine genetische Keimbahn-Diagnostik hinsichtlich einer monogen erblichen Tumorprädisposition angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[138]	

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023;21:581–603

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

**Delphi Initiative for Early-Onset Colorectal Cancer (DIRECT)
International Management Guidelines**



Darmkrebs – wie häufig erblich?

34.244 unselektierte Patienten mit KRK

Einschlusskriterien

- Mehr als 10 Gene auf dem Panel
- Kein Alterslimit

TABLE 1. Cohort Characteristics of Patients With CRC Undergoing Multigene Panel Testing

Characteristic	N = 34,244
Age at testing, years, No. (%)	
< 30	808 (2.4)
30-39	3,139 (9.2)
40-49	6,705 (19.6)
50-59	7,514 (21.9)
60-69	8,161 (23.8)
70-79	5,893 (17.2)
≥ 80	2,024 (5.9)
Female sex, No. (%)	20,792 (60.7)

TABLE 2. Type and Number of Variants Identified by Multigene Panel Testing

Variant	N = 34,244, No. (%)
Patients with any PGV identified	4,864 (14.2)
Clinically actionable	4,059 (11.9)
CRC/polyposis	3,111 (9.1)
Other actionable	1,048 (3.1)
Nonactionable	952 (2.8)
PGV per patient	
1	4,146 (12.1)
2	441 (1.3)
3	20 (0.06)
> 3	1 (0.00)
Patients with a VUS identified	13,094 (38.2)
VUS and a PGV	1,751 (5.1)
VUS alone	11,343 (33.1)

Diagnostische Abklärung

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	<p>Alle KRK sollen bei der Erstdiagnose auf das Vorliegen einer Mismatch- Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. einer Mikrosatelliten- Instabilität (MSI) untersucht werden. Dafür soll eine qualitätsgesicherte Immunhistochemie zum Nachweis der Mismatch- Reparatur- Genprodukte MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 durchgeführt werden.</p> <p>Bei unklarer oder unplausibler Immunhistochemie sollte zur Absicherung des Befundes eine molekulare MSI- Analyse angeschlossen werden. Bei metastasierter Erkrankung kann die Bestimmung sowohl in einer Biopsie des Primärtumors als auch der Metastasen erfolgen.</p>	
Level of Evidence	[685] , [686] , [687] , [688] , [689] , [690] , [691] , [692] , [693] , [694] , [695] , [696]	
	Starker Konsens	

Diagnostische Abklärung

8.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei einer deutlich verminderten oder fehlenden MLH1- Expression oder einer MSI-H im Tumorgewebe soll zur Abgrenzung eines sporadischen Karzinoms von einem Lynch- Syndrom- assoziierten Karzinom routinemäßig eine Analyse zum Nachweis einer somatischen BRAF- Mutation p.Val600Glu oder – sowie im Falle eines unauffälligen Befundes in der BRAF- Analyse – eine Untersuchung der MLH1- Promotor- Methylierung angeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

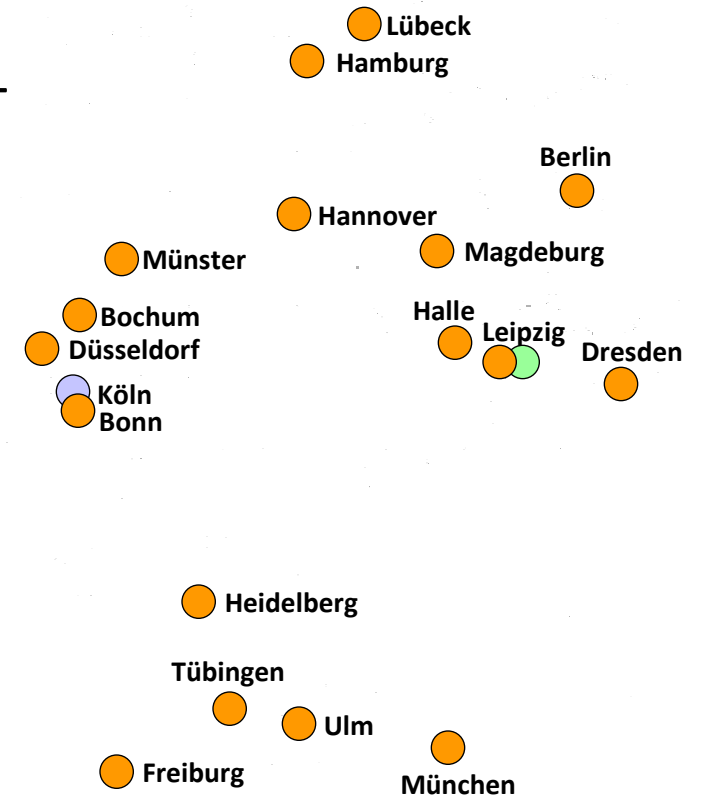
- Verpflichtende Diagnostik ab 2025 für Darmzentrumszertifizierung
- Quote: >90% der Tumore
- Tumordiagnostik wird ein kommender Qualitätsindikator

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten mit MSI/dMMR- KRK ohne Hinweise für eine sporadische Tumorerkrankung (bei MLH1- Ausfall: keine MLH1- Promoter- Methylierung, keine BRAF- Mutation p.Val600Glu) soll eine genetische Keimbahn- Diagnostik auf ein Lynch- Syndrom angeboten werden.	

- Ermöglicht Integration in Überwachungsprotokolle
- Ermöglicht prädiktive Testung bisher nicht erkrankter Familienmitglieder
- 18% aller KRK dMMR/MSI → 30% davon dann Lynch-Syndrom

Lynch Syndrom

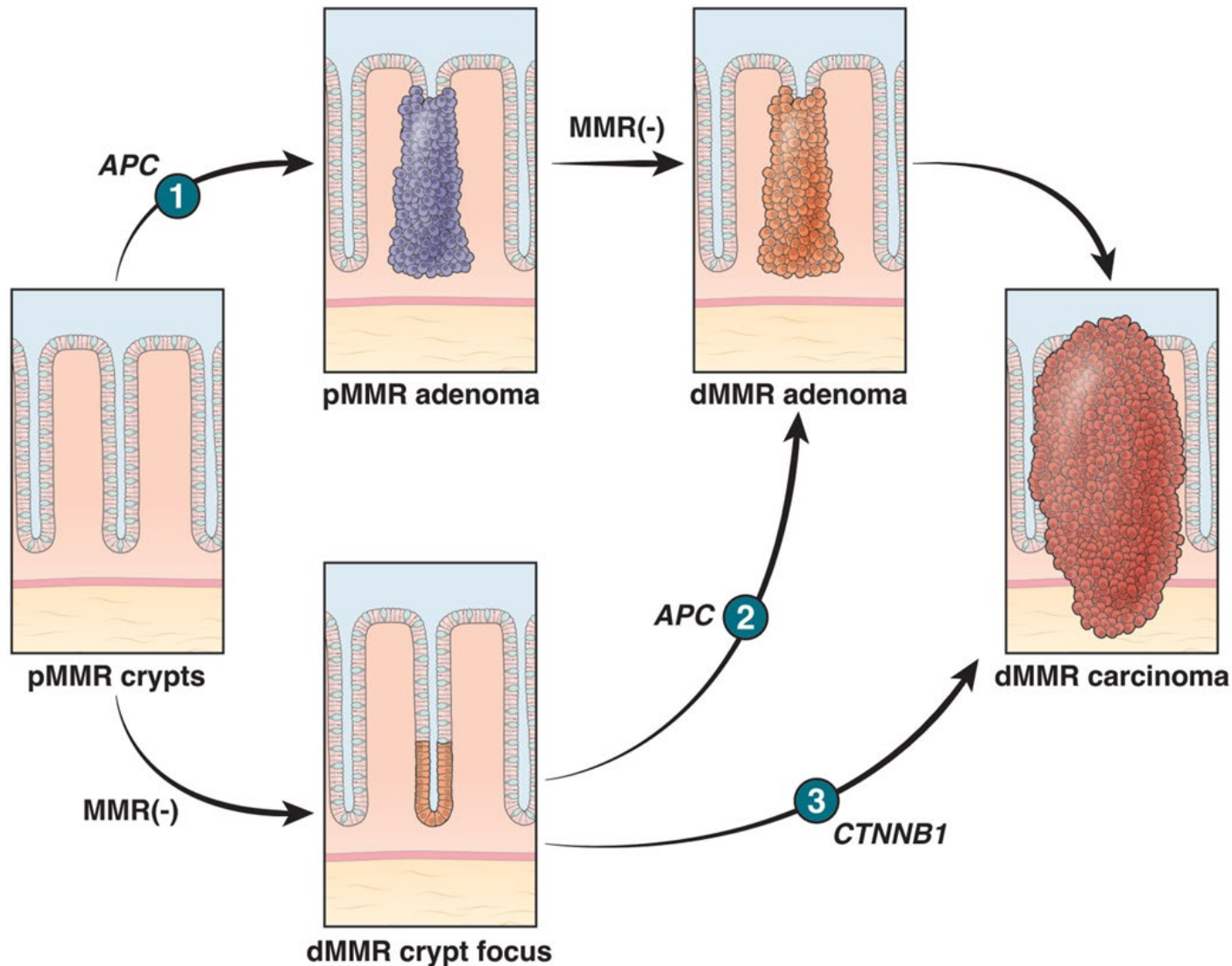
- Früher als hereditäres nicht-polypöses KRK benannt (HNPCC)
- Hervorgerufen durch eine pathogene Variante in einem DNA-Mismatch-Repair- Gen/MMR):
 - *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*
 - *EPCAM* (führt zum Silencing von *MSH2*)
- Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ca. 1:300
 - **300.000 Anlageträger in Deutschland**



Lebenszeitrisiken

Tumorart	Lebenszeitrisiko		
	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>
Alle Organe	76% (69-83%)	80% (70-91%)	61% (43-79%)
Kolon / Rektum	46% (38-54%)	43% (33-53%)	15% (3-27%)
Endometrium	43% (33-52%)	57% (42-72%)	46% (27-65%)
Ovar	10% (5-15%)	17% (6-28%)	13% (0-31%)
Magen	7% (4-11%)	8% (2-14%)	5% (0-13%)
Dünndarm	7% (3-10%)	2% (0-4%)	0
Gallengang/Gallenblase	4% (1-6%)	2% (0-5%)	0
Pankreas	6% (3-10%)	0,5% (0-2%)	1,4% (0-4%)
Harnblase	4% (2-7%)	8% (3-13%)	8% (0-17%)
Harnleiter/Nierenbecken	5% (2-8%)	18% (11-25%)	3% (0-7%)
Mamma	12% (7-17%)	12% (5-18%)	13% (2-24%)
Prostata	17% (9-25%)	32% (12-52%)	18% (0-44%)
Gehirn	1% (0-2%)	5% (0-10%)	1% (0-4%)

Lynch Syndrom



- Karzinomrisiko abhängig von Keimbahnmutation
- Rate an dMMR/MSI Adenomen unterschiedlich
- Aber Zeitfenster zur endoskopischen Prävention

Lynch Syndrom – Gen-spezifische Empfehlungen

5.13	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2024
	<p>Bei Anlageträgern für ein Lynch- Syndrom sollte die koloskopische Vorsorge in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden pathogenen Keimbahn- Variante empfohlen werden.</p> <p>Bei MLH1/MSH2 sollte zwischen dem 20- 25 Lebensjahr, bei MSH6/PMS2 zwischen dem 30- 35 Lebensjahr begonnen werden.</p> <p>Die Koloskopie sollte alle 24 Monate wiederholt werden, bei Risikofaktoren wie vorherigem KRK oder Hochrisiko- Gen (MLH1/MSH2) kann das Intervall verkürzt werden auf minimal 12 Monate.</p>	
	[161], [162], [154], [155], [158], [159], [162], [163], [164]	
	Starker Konsens	

Nicht in den Krebsfrüherkennungsrichtlinien verankert, nicht dokumentiert.

Lynch Syndrom

- Breites Tumorspektrum benötigt koordinierte Versorgungsstrukturen
- Antragsstellung beim Innovationsfonds erfolgt für
 - Aufbau von Care-Zentren für Lynch
 - Identifikation, Screening, Dokumentation und Beratung
 - In Kooperation mit der AOK, ADDZ, BnG und SemiColon
 - ANTRAG ABGELEHNT



Weiterentwicklung der dualen Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland

Was wollen wir?

- (weitere) Reduktion der Darmkrebsinzidenz um 80% und der Mortalität um 90%
 - Verbesserte Darmkrebsvorsorge durch Modifikation des Verfahrens
 - verbessertes Einladungsverfahren
 - Integration von Gruppen mit hohem Risiko – familiärer und erblicher Darmkrebs - in die Darmkrebsfrüherkennung entsprechend Leitlinienstandard (Dokumentation!!)
- > Erhöhung der „Präventionsgerechtigkeit“

