

# VDGH - Diagnostica - Forum 2015

Berlin, 29. Januar 2015

**VDGH**

Verband der Diagnostica-Industrie

## DARMKREBSVORSORGE

## STUFENWEISE ZU MEHR ERFOLG

**Prof. Dr. J. F. Riemann**

em. Direktor der Med Klinik C am Klinikum Ludwigshafen  
Stiftung LebensBlicke – Früherkennung Darmkrebs



# DARMKREBSFRÜHERKENNUNG

## RATIONALE

---



**Darmkrebs: relevante Erkrankung**

**63.000 Neuerkrankungen, 26.000 Todesfälle/Jahr (RKI 2013)**



**Sekundärprävention sinnvoll: lange Progressionszeit  
über bekannte gutartige Vorstufen**



**effektive Möglichkeiten zum Screening**

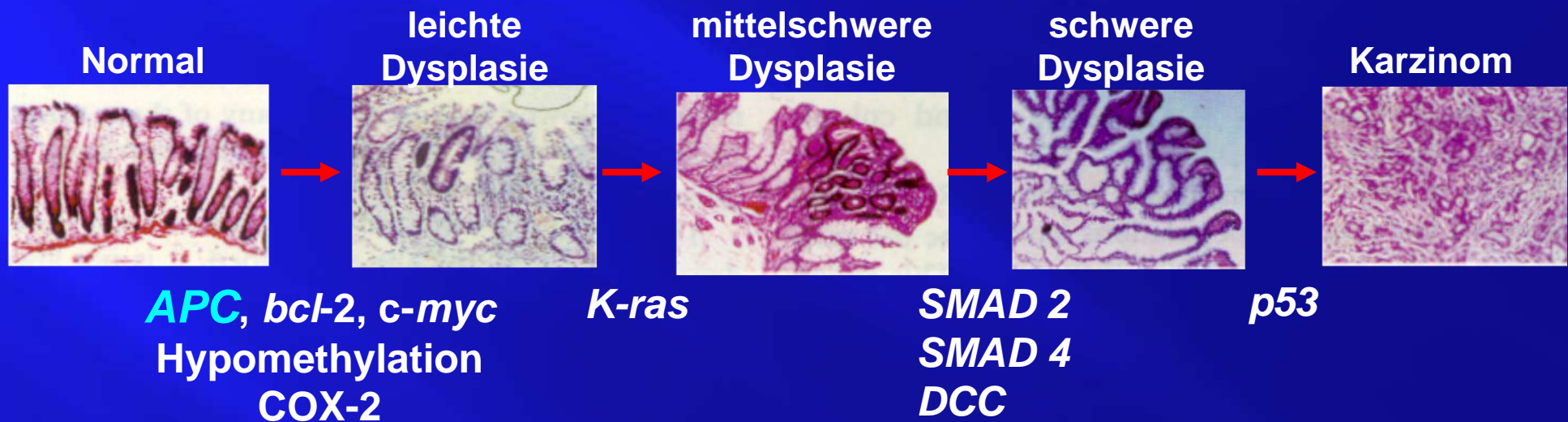


**Resektion von Vorstufen: verhindert Krebsentstehung**



# KLASSISCHE ADENOM-KARZINOM-SEQUENZ

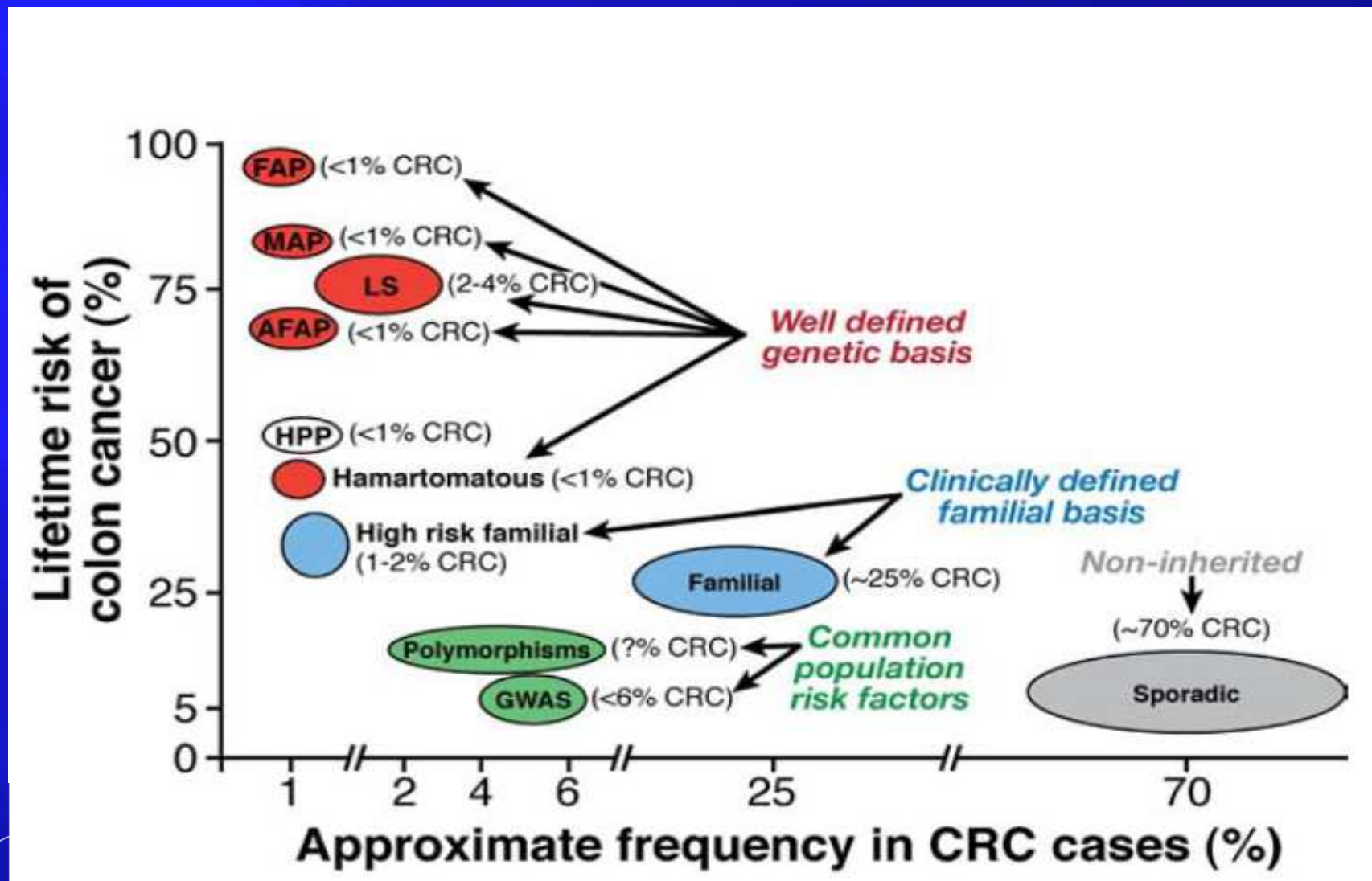
## ChromosomenINstabilitäts-Pathway



Entwicklungszeit 10-15 Jahre →

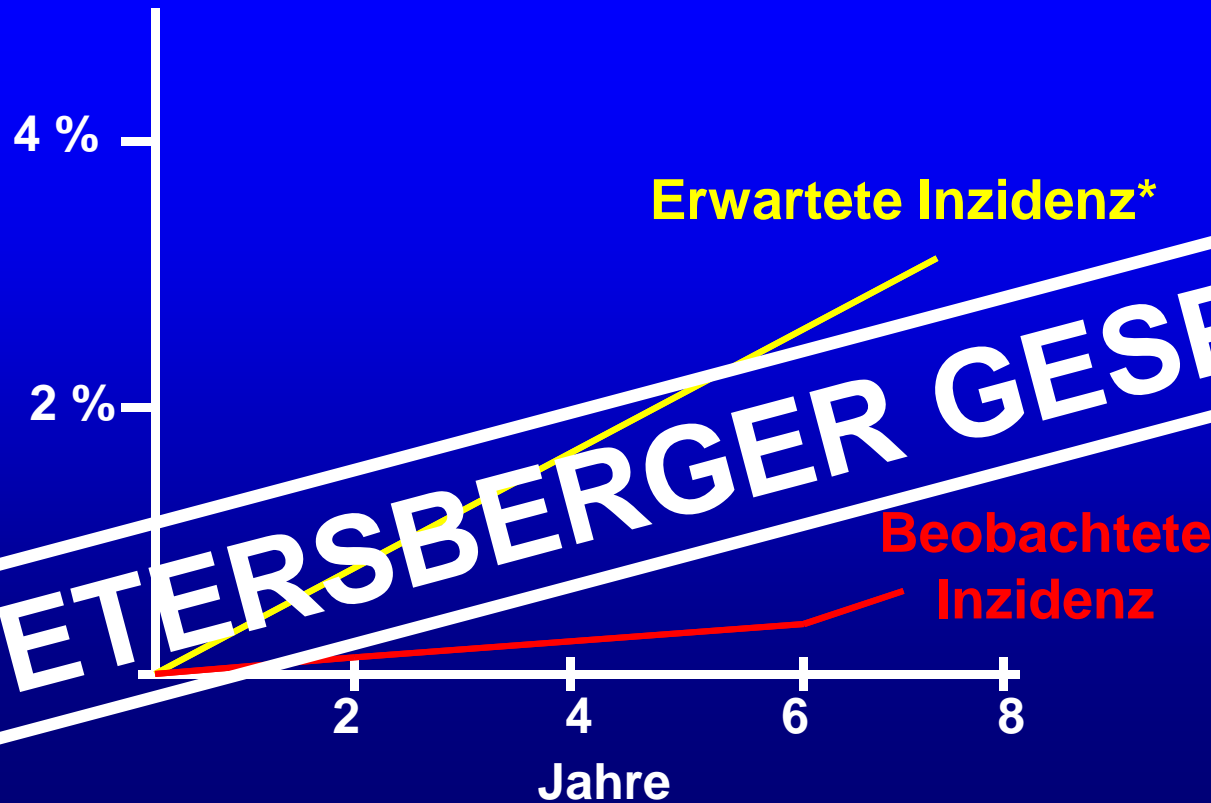
nach Vogelstein et al., NEJM 1988

# DARMKREBS - LEBENSZEITRISIKO



# KOLOREKTALES KARZINOM - POLYPEKTOMIE

Kumulative Inzidenz



**1. PETERSBERGER GESPRÄCHE 1993**

**Reduktion der  
Karzinom-  
inzidenz um  
76-90 % !**

**Kohorte der National Polyp Study (NPS)**

Winawer SJ et al., New Engl J Med 1993



# BAYERISCHES MODELLPROJEKT 1996-1999

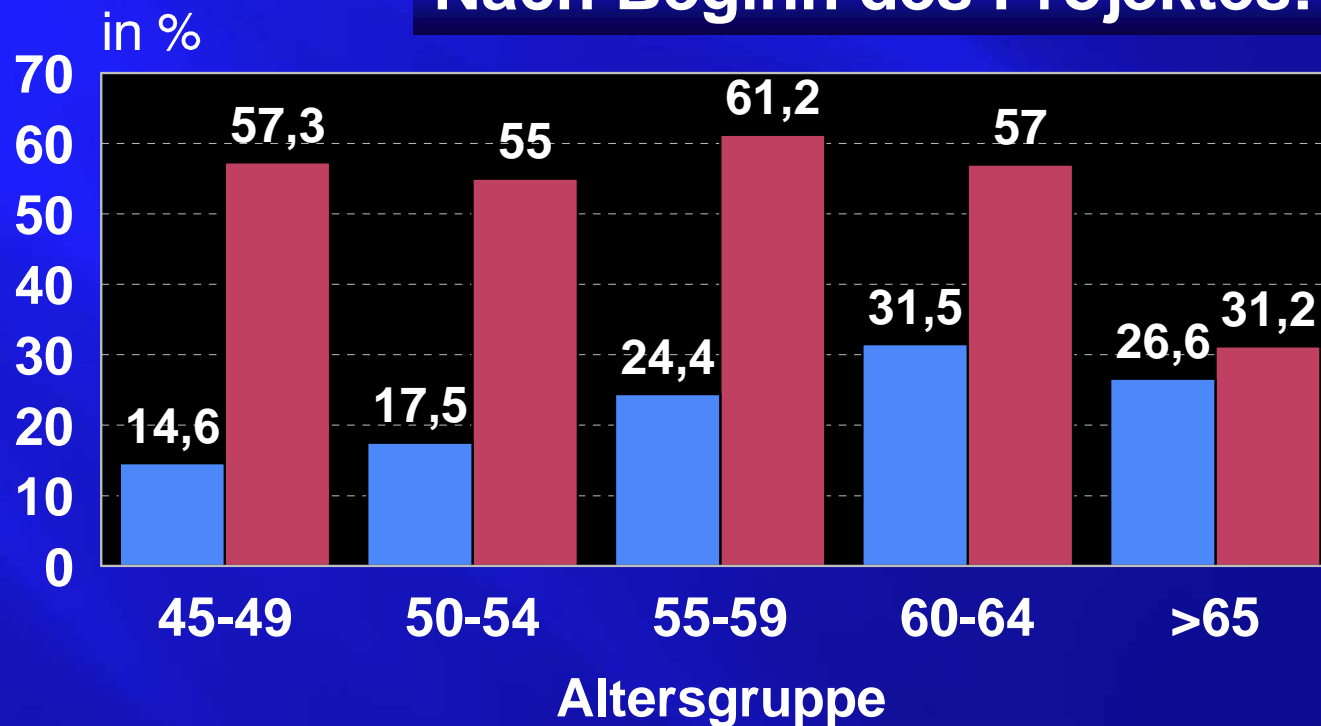
## TEILNAHME AM OKKULTBLUT - SCREENING

Vor Beginn des Projektes:

Männer 11-12 %

Frauen 25-30 %

Nach Beginn des Projektes:



= Steigerung um  
15 % (Männer) und  
30 % (Frauen)

**Ernst-von-Leyden-Medaille 1998**



## FOBT-Screening : Einfluß auf KRK-Stadium

Dukes Stadium	Kontrollgruppe (%)	Screeninggruppe (%)	gescreente Teilnehmer (%)	5-Jahres-Überleben (%)
A	11	22	30	94
B	37	34	33	84
C	23	19	20	57
D	24	20	13	2
NB	5	5	4	

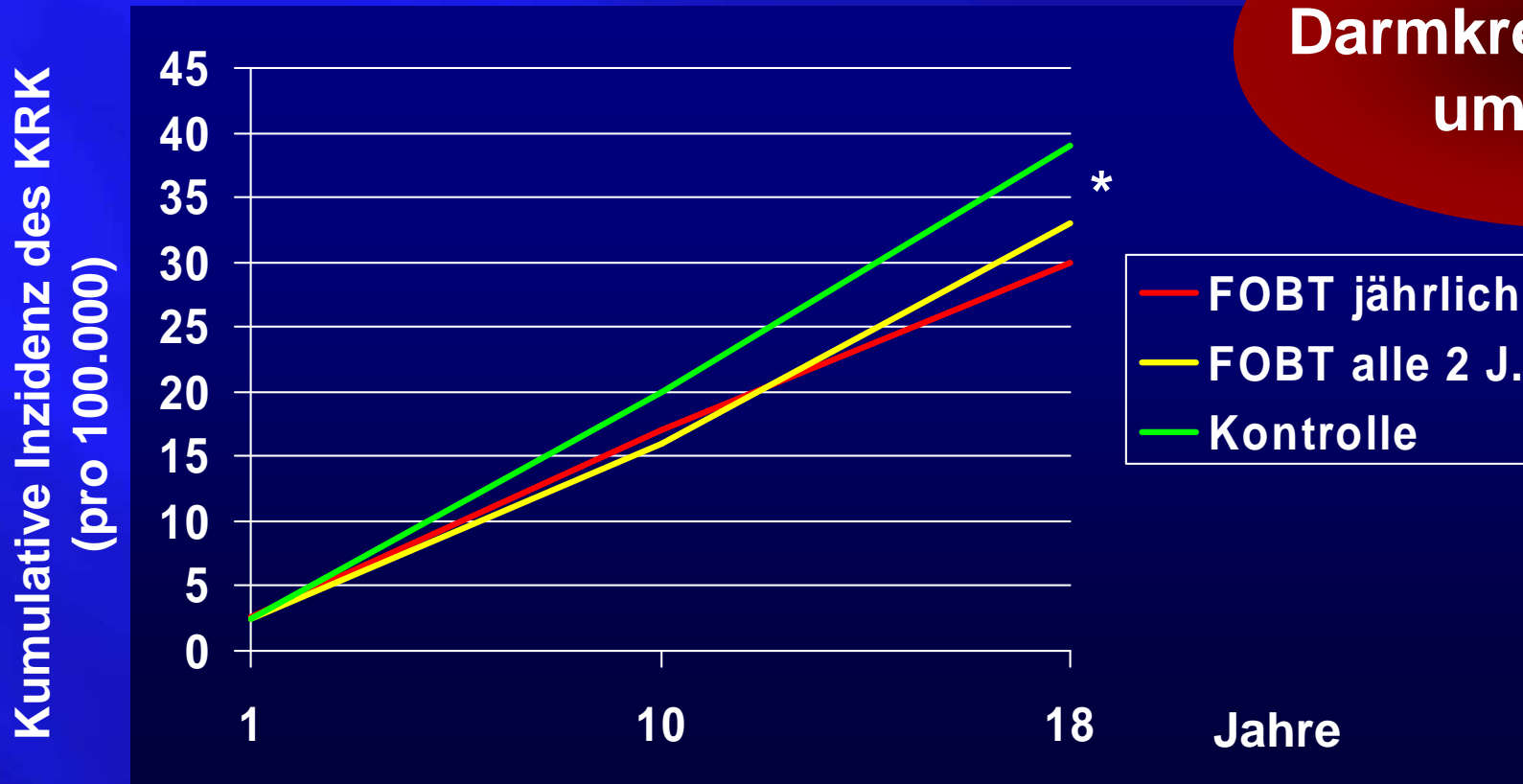
Kronborg et al. Lancet 1996

Pox C 2009

# STUHLTEST - GUAJAC- FOBT -

Minnesota Colon Cancer Control Study:  
18 Jahre Follow-up, 46.551 Personen

Reduktion der  
Darmkrebsinzidenz  
um 20 % !

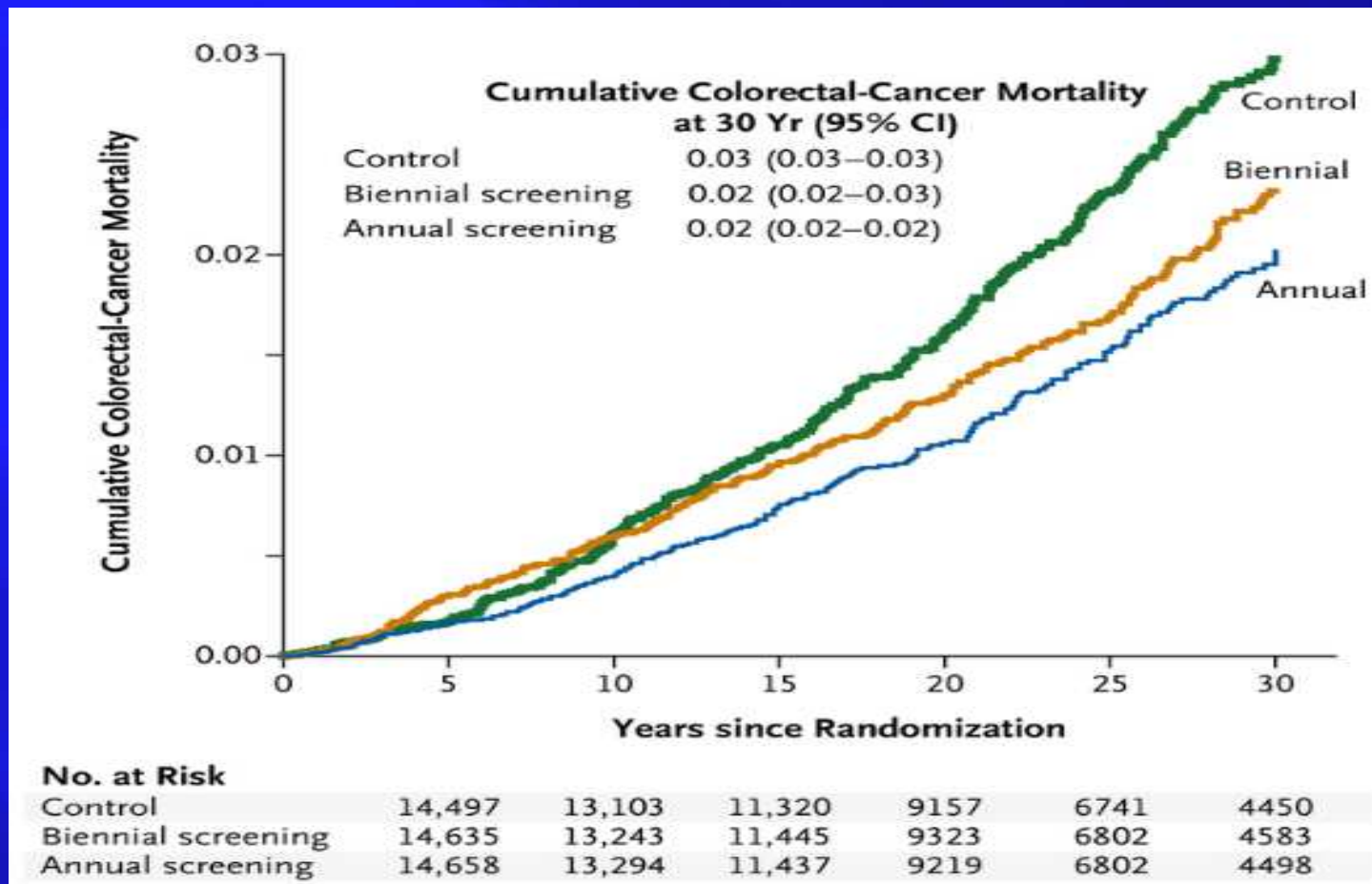


Mandel et al., N Engl J Med 2000





# LANGZEIT-MORTALITÄT NACH KRK- SCREENING DURCH FOBT



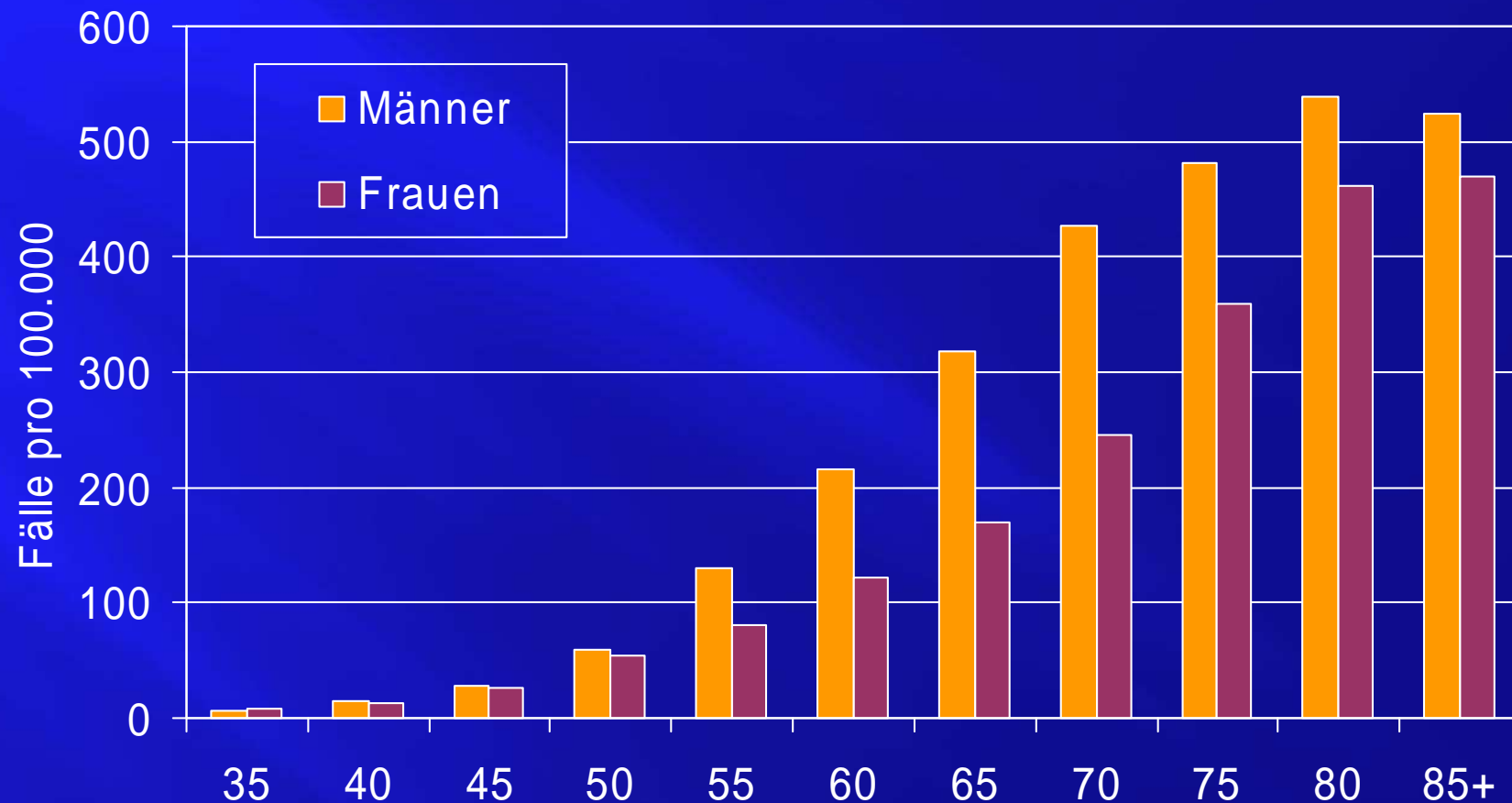
32% durch jährlichen  
g-FOBT

22% durch 2-jährlichen  
g-FOBT

Aasma Shaukat et al. N EJ M 2013



# KRK - ALTERSSPEZIFISCHE INZIDENZ



nach RKI/GEK/D 2012



# DARMKREBS

## Opportunistisches Vorsorge / Früherkennungsangebot

---

Seit 2002:

- **jährlicher Okkultbluttest ( g-FOBT ) ab 50**  
( alle 2 J ab 55 )  
( Evidenz/ Empfehlung: 1a / A )
- **Vorsorgekoloskopie ab 55,**  
Wiederholung nach 10 Jahren ( wenn unauffällig )  
( Evidenz/ Empfehlung: 3b / A )

S3-Leitlinie 2004/2008, Update 2013



# WICHTIGER KONSENS GKV / KBV

---

★ LANGZEITEVALUATION DER SCREENING –  
KOLOSKOPIE DURCH DAS ZI

★ ZI = ZENTRALINSTITUT FÜR DIE  
KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG IN DER  
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



# QUALITÄTSVEREINBARUNGEN ZUR KOLOSKOPIE

Stand: 15. Juni 2012

---

- ★ **Fachliche Befähigung ( Facharztbezeichnung)**
- ★ **200 Koloskopien und 50 Polypektomien unter Anleitung in 2 Jahren (selbständige Indikationsstellung, Durchführung und Bewertung)**
- ★ **Apparative Voraussetzungen**
- ★ **200 totale Koloskopien und 10 Polypektomien (ohne Mängel /Jahr )**
- ★ **Dokumentation ( Foto oder Video )**
- ★ **Regelmäßige hygienisch-mikrobiologische Überprüfungen**





# KOLOREKTALES KARZINOM

## POTENTIAL

Reduktion der Karzinominzidenz bis zu 90%

Winawer SJ et al., N Engl J Med 1993

## SCREENING

einer asymptomatischen Bevölkerung (50-75J)

Lieberman DA et al., N Engl J Med 2000



Keine Polypen				46.2%
hyperplastische Polypen				12.5%
Tubuläre Adenome	<10mm	27%	>10mm	5.0%
Villöse Adenome				3.0%
High grade Dysplasie				1.7%
<u>Karzinome</u>				1.0%

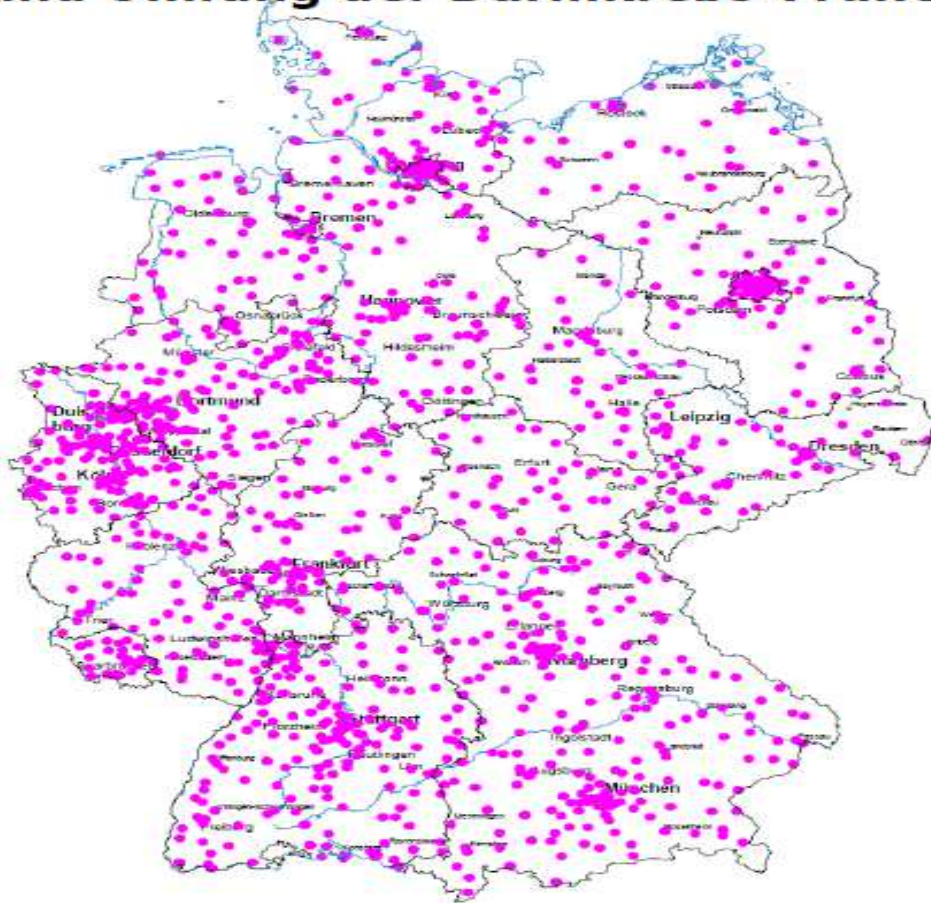
} 9.7%

**Lebenszeit-Risiko: 6% !**



# FACHPRAXEN – STANDORTE, LEISTUNGEN

## Praxisstandorte koloskopierender Praxen (n: 1.750) in Deutschland und Umfang der Darmkrebs-Früherkennungsleistungen



- ✓ **Beratungen** von Patienten zu den Möglichkeiten einer Früherkennung des kolorektalen Karzinoms:  
ca. 2.240.000 / Jahr
- ✓ **Präventive Tests** auf verstecktes Blut im Stuhl:  
ca. 4.051.000 / Jahr
- ✓ **Früherkennungs-Koloskopien:**  
ca. 395.000 / Jahr
- ✓ **Anspruchsberechtigte:**  
ca. 16,7 Mio. gesetzlich Versicherte zwischen 55 und 74 Jahren



## Bestätigte Karzinomdiagnosen nach Geschlecht und Lokalisation – 2003 bis 2012\*

Karzinomdiagnosen	2012		2003 - 2012	
	n	%	n	%
<b>Männer</b>	170.209	100	1.990.175	
Kolon-Ca.	1.432	0,8	15.479	0,8
Rektum-Ca.	769	0,5	9.887	0,5
<b>Frauen</b>	197.132	100	2.418.673	
Kolon-Ca.	962	0,5	11.255	0,5
Rektum-Ca.	428	0,2	5.642	0,2

\* Hinweis: die Fälle mit rektosigmoidalen Übergang als Ca-Lokalisation wurden hier den Colon-Ca-Fällen zugeordnet



**Ca. 42.263 kolorektale Karzinome wurden entdeckt**

zi

# Dokumentierte Diagnosen nach Geschlecht (histologisch schwerwiegendster Befund)

Summe	2003 - 2012	
	n	%
Patienten mit Polypektomien	4.409.030	100
	1.402.581	31,8

Diagnosen	2012		2003 - 2012	
	n	%	n	%
<b>Männer</b>	170.209	100	1.990.175	100
Polypen	17.453	10,3	292.061	14,7
Adenom(e)	52.340	30,8	537.430	27,0
darunter fortgeschrittene Adenome	13.174	7,7	172.021	8,6
<b>Frauen</b>	197.132	100	2.418.673	100
Polypen	19.111	9,7	287.114	11,9
Adenom(e)	38.805	19,7	403.960	16,7
darunter fortgeschrittene Adenome	8.976	4,6	119.239	4,9

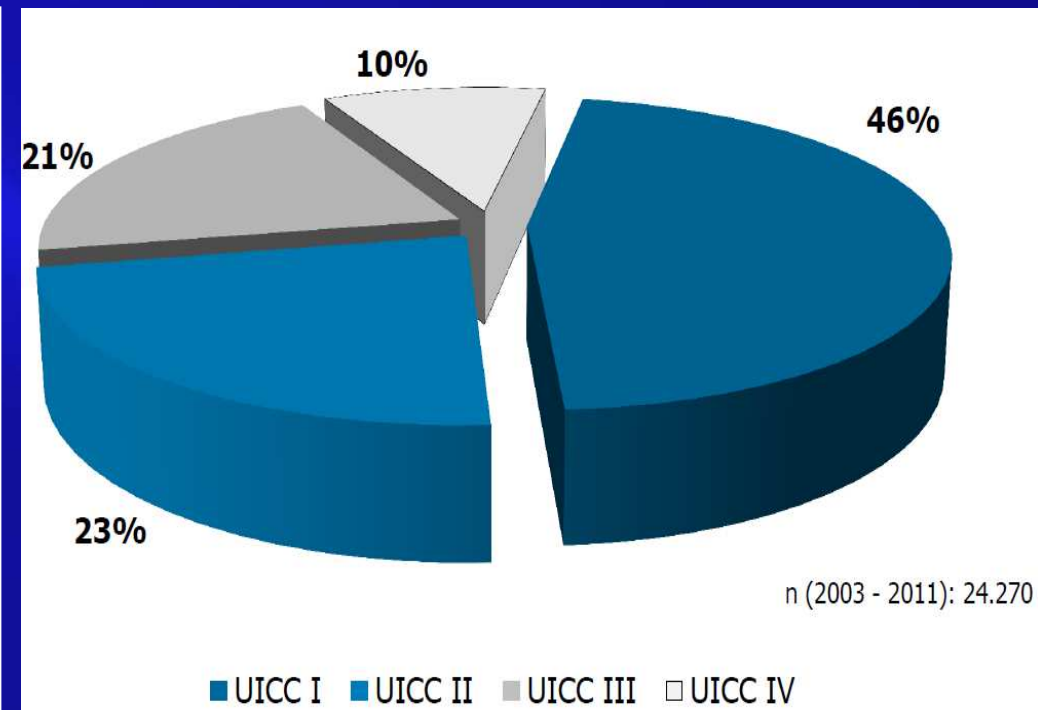


**Mehr als 291.200 fortgeschrittene  
Adenome wurden diagnostiziert**



# UICC-STADIENSHIFT BEI KARZINOMEN SCREENING - KOLOSKOPIEN

Stadium	< 60 J	60- 74 J	> 75 J
UICC I	14%	18%	19%
UICC II	19%	25%	32%
UICC III	44%	32%	29%
UICC IV	23%	25%	20%

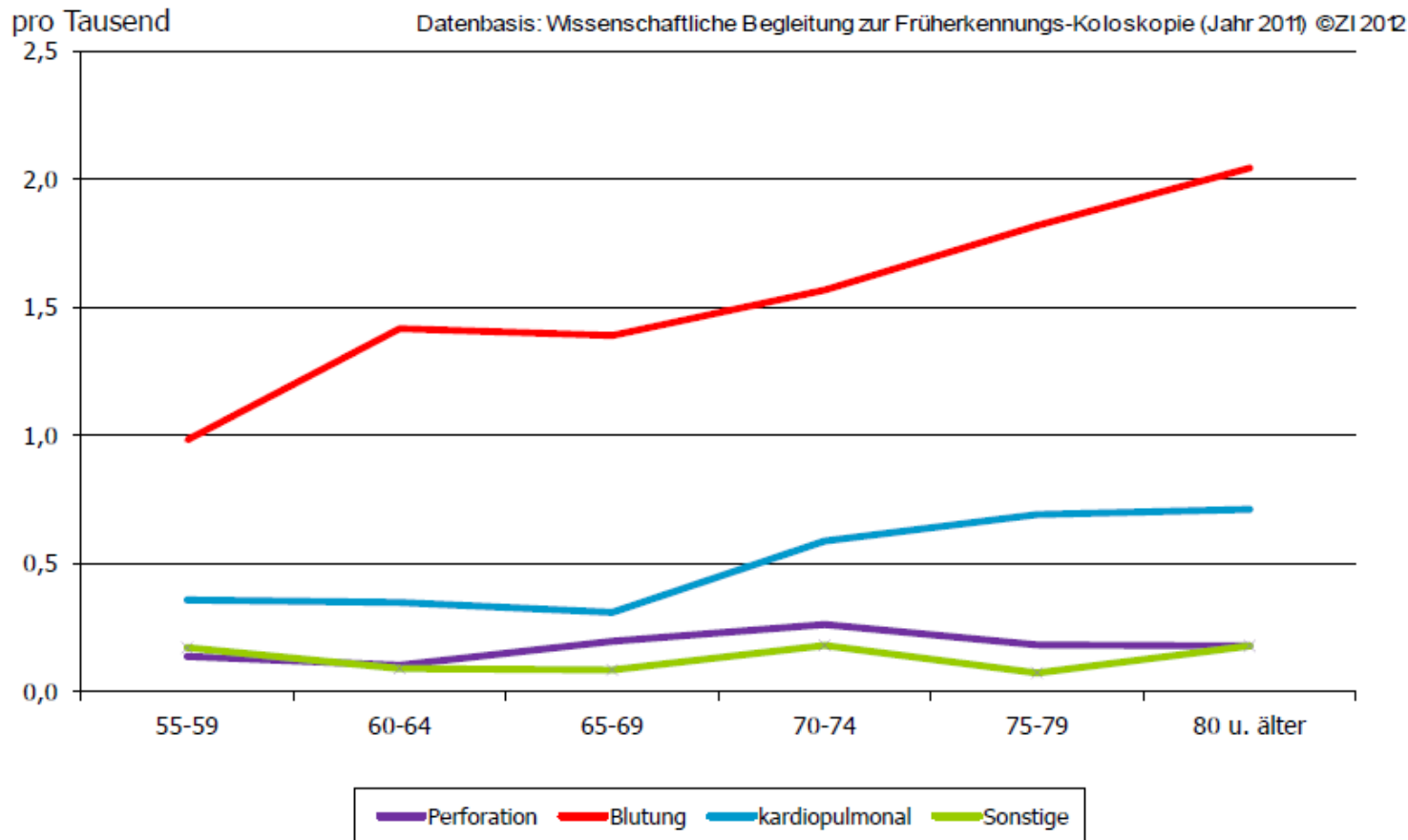


Fietkau et al., Strahlenther Onkol 2004

Altenhofen et al., 2013



# KOMPLIKATIONEN / 1000 GESCREENENTEN PERSONEN



SEITE 28

Altenhofen Rückblick zur Früherkennungs-Koloskopie (bng-Jahrestagung 2013) / www.zi.de

Altenhofen et al. 2013

## International

Perforation

0.01 – 1.0%

Blutung

0.1 – 0.6%

## Pox et al. 2012

2.821.392 Koloskopien

Perforation

0.22%

Blutung

0.29%

gesamt

0.58%

## Todesfälle

0.245/100.000



# DAS INTERVALL-KARZINOM - Ursachen -



**Häufigkeit: 0,6 – 2,4 %**

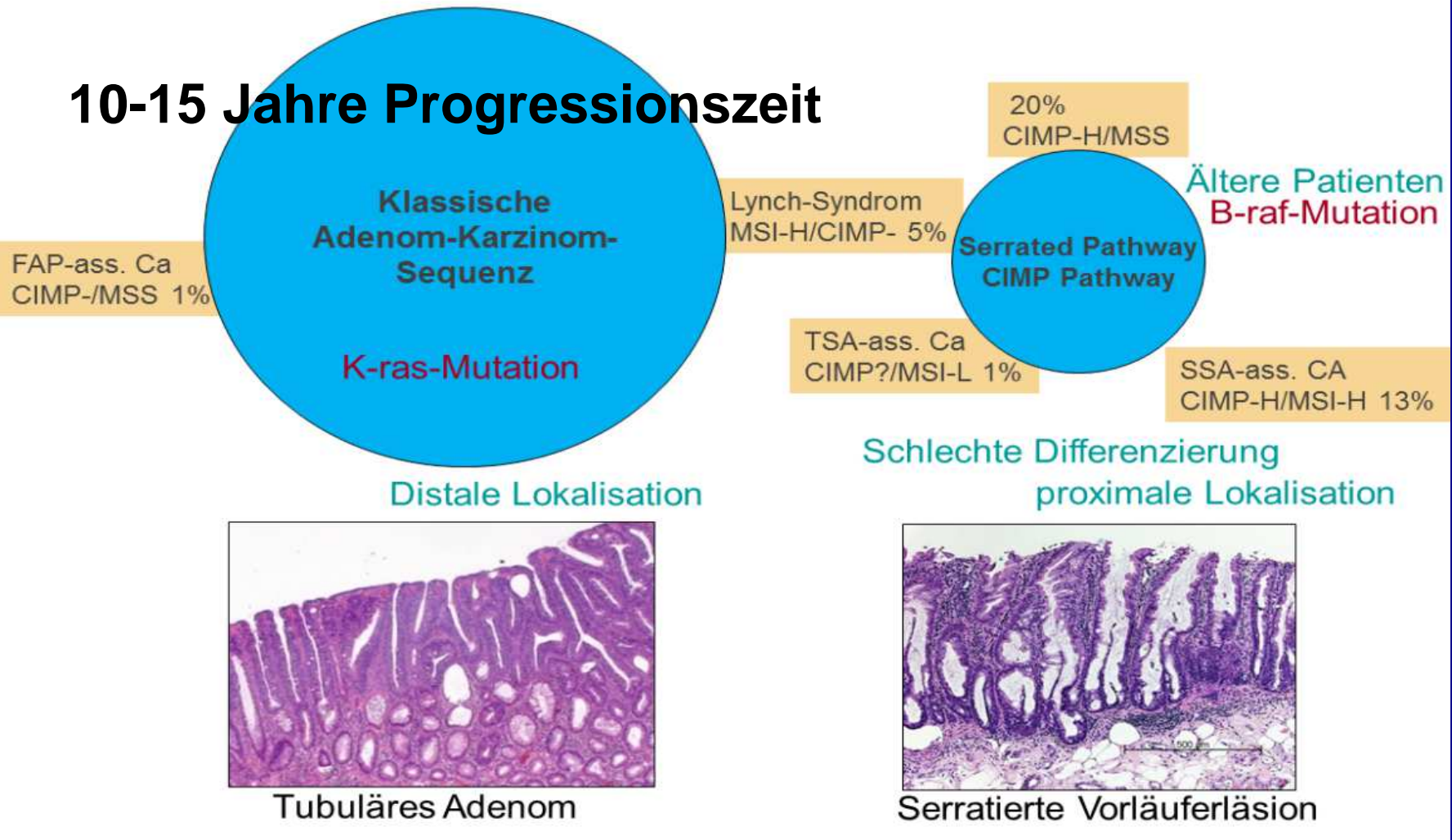
Pabby et al., Gastrointest Endosc 2005  
Corley et al., NEJM 2014  
Robertson et al., GUT 2014





# KOLOREKTALE KARZINOMSUBTYPEN

10-15 Jahre Progressionszeit



Tannapfel A, Der Gastroenterologe 2013

# RISIKOADAPTIERTE FRÜHERKENNUNG

- Verwandte mit KRK -

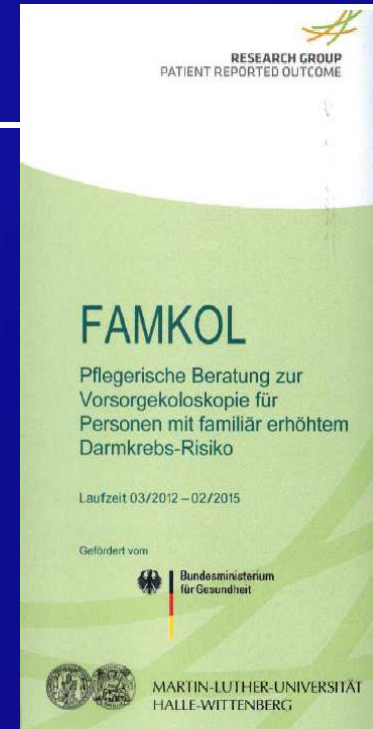
**Die Familienanamnese: Schlüssel zur Diagnose!**

**Verwandte 1. Grades von Patienten mit KRK sollten 10 Jahre vor Auftreten des KRK beim Indexpatienten erstmals koloskopiert werden, Spätestens mit alt 50, neu **40 - 45** Jahren.  
Polypenfreier Darm: Kontrolle alle 10 Jahre**

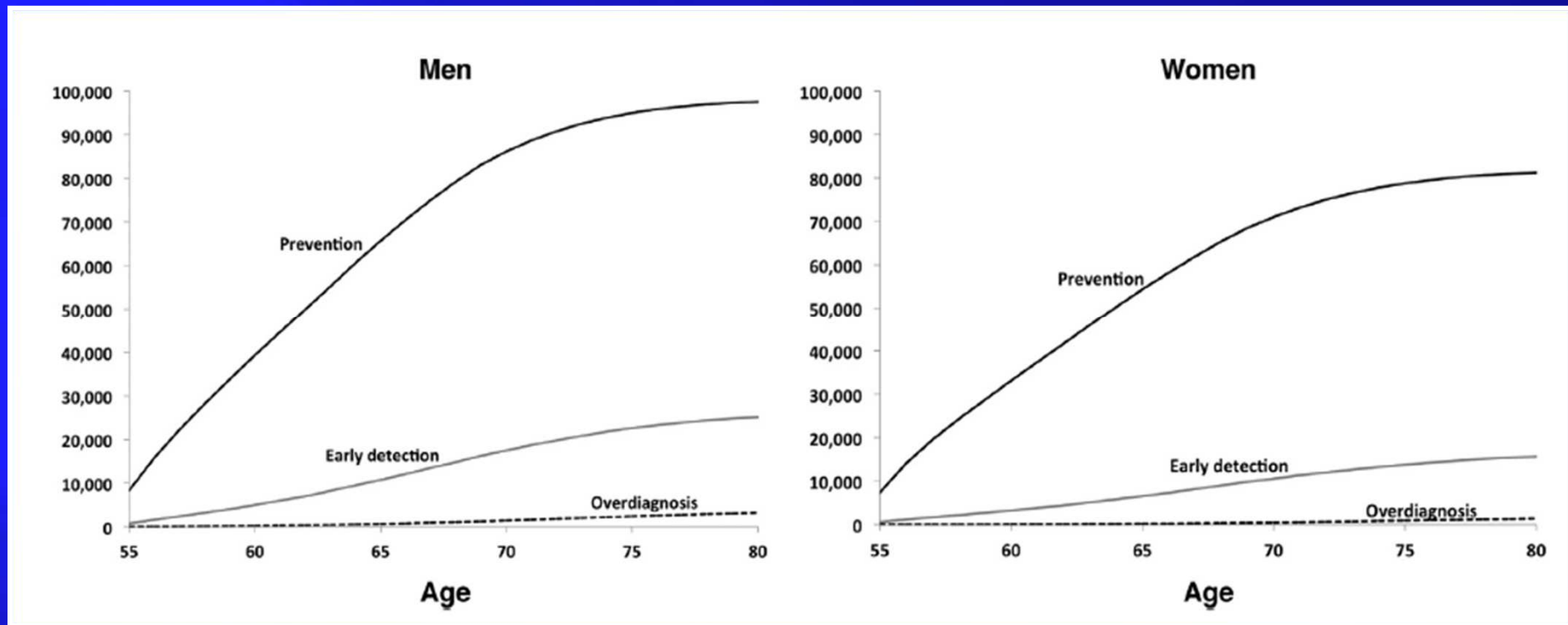
**Verwandte 1. Grades von Menschen mit Adenom vor dem 50 LJ sollten 10 Jahre vor dem Indexalter koloskopiert werden (Kontrolle alle 10 J).**

Schmiegel W et al., Z Gastroenterol 2008

S3-Leitlinien-Update 2013



# 10 JAHRE SCREENING-KOLOSKOPIE



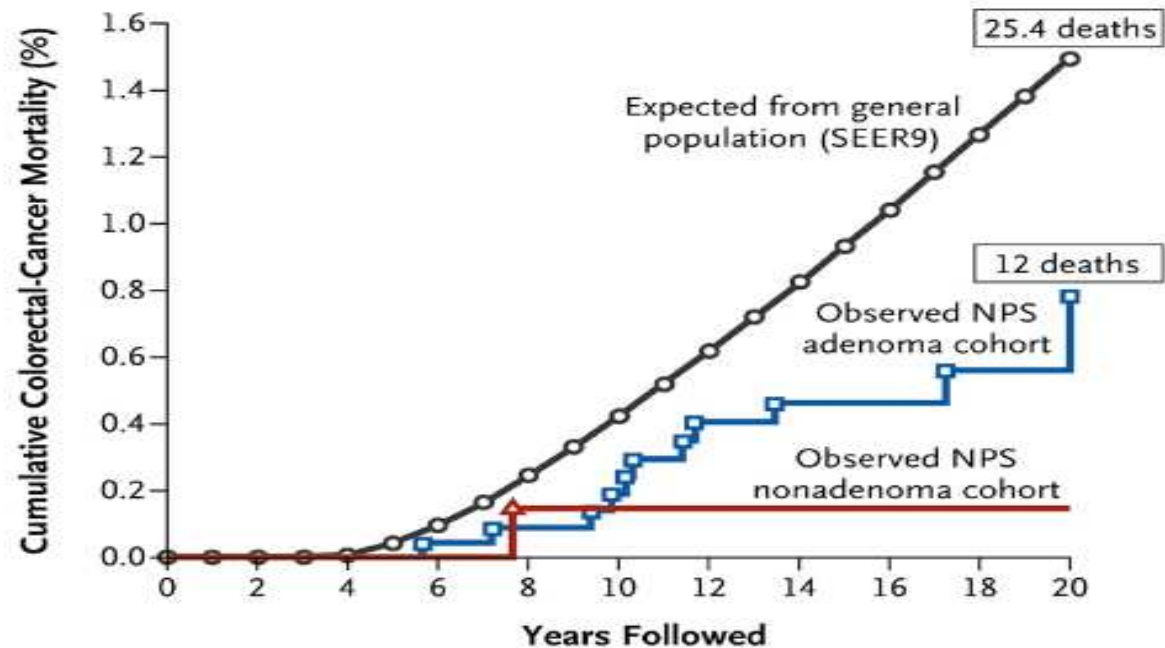
**Verhindert 180.000 KRK (m > w)**

**Früherkannt 41.000 KRK (= 1 pro 121 Vorsorgekoloskopien (25.000 m/ 16.000 w))**

**Überdiagnostiziert 4.500 KRK 58% durch Vorsorgekoloskopie > 70 (28% > 75 J)**

# KOLONKARZINOM-MORTALITÄT

## KEIN SCREENING / ADENOMRESEKTION / KEIN ADENOM



### No. at Risk

Adenoma	2602	2358	2100	1808	1246	461
Nonadenoma	773	733	678	632	420	164

### ORIGINAL ARTICLE

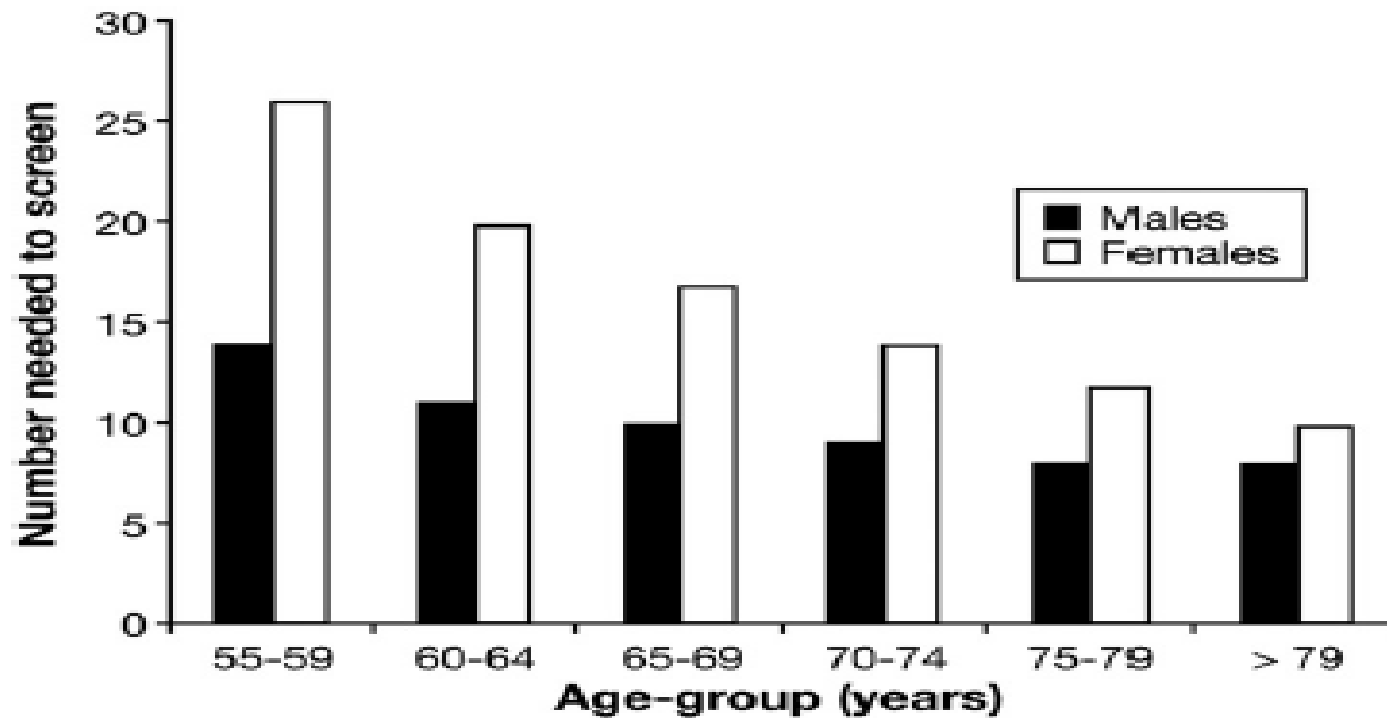
## Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths

Ann G. Zauber, Ph.D., Sidney J. Winawer, M.D., Michael J. O'Brien, M.D., M.P.H., Iris Lansdorp-Vogelaar, Ph.D., Marjolein van Ballegooijen, M.D., Ph.D., Benjamin F. Hankey, Sc.D., Weiji Shi, M.S., John H. Bond, M.D., Melvin Schapiro, M.D., Joel F. Panish, M.D., Edward T. Stewart, M.D., and Jerome D. Waye, M.D.

N Engl J Med 2012; 366:687-696 | February 23, 2012



# NUMBER NEEDED TO SCREEN ( NNS ) ZUR DETEKTION EINER FORTGESCHRITTENEN NEOPLASIE



**Figure 1.** Age-dependent number needed to screen to detect one advanced neoplasia.

**2,821,392**  
Screening-  
Koloskopien

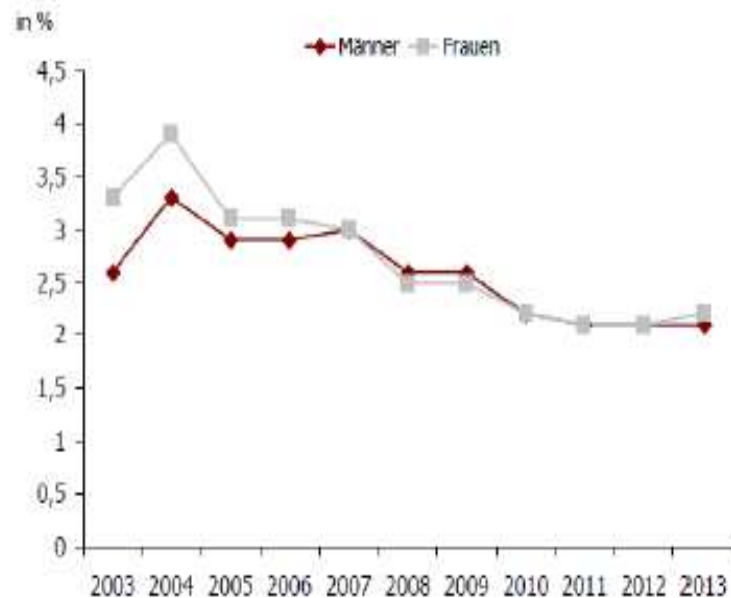
## Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Program for Colorectal Cancer

CHRISTIAN P. POX,\* LUTZ ALTENHOFEN,‡ HERMANN BRENNER,§ ARNO THEILMEIER,|| DOMINIK VON STILLFRIED,‡ and WOLFF SCHMIEGEL\*||

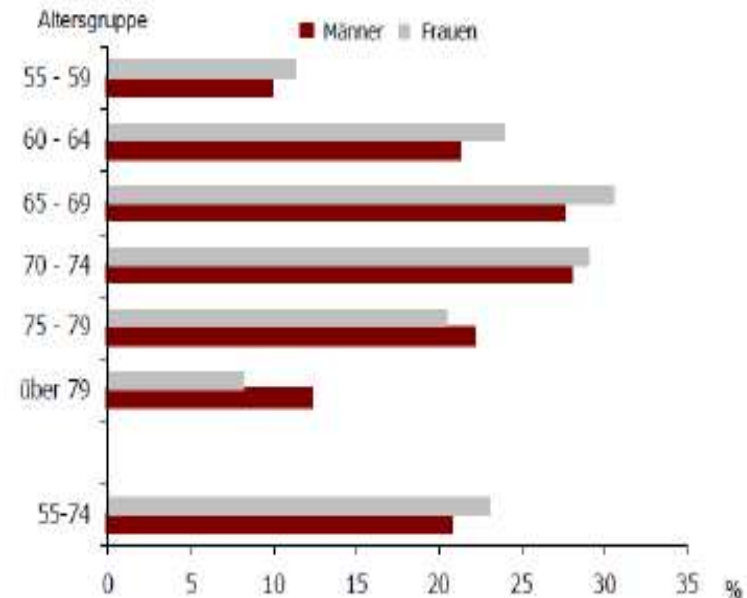
Gastroenterology 2012;142:1460-67

# TEILNAHMERATEN AN DER SCREENING-KOLOSKOPIE

a. Teilnahmeraten Altersgruppe 55 – 74 Jahre



b. Kumulierte Teilnahmeraten (2003 – 2013)



Prozentbasis: Gesetzlich Krankenversicherte (KM 6 Statistik); b: mit Berücksichtigung der erwarteten Sterbefälle

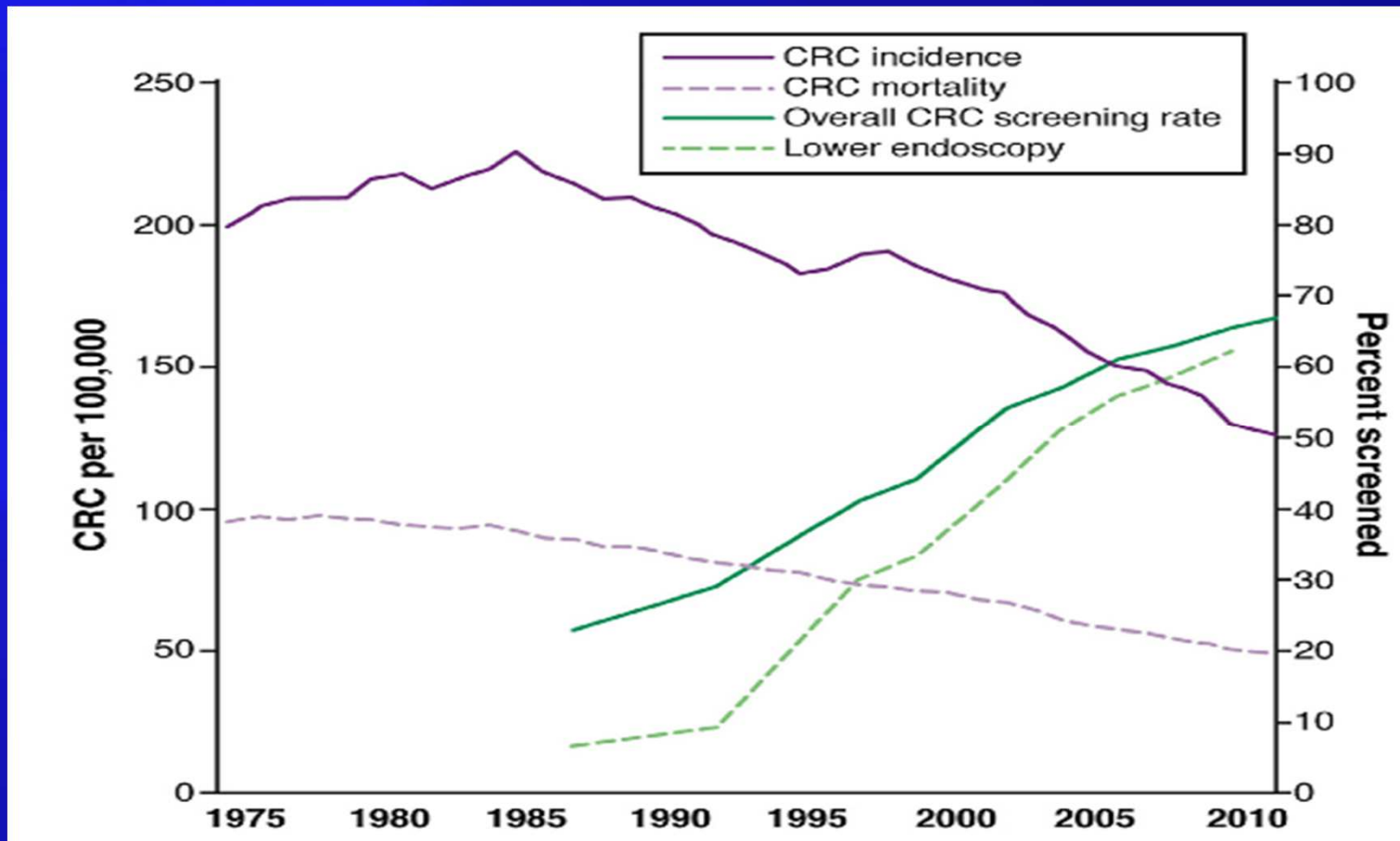
©ZI 2014





# KRK – INZIDENZ / MORTALITÄT in den USA (SEER-Datenbank)

KRK-Screening mit FOBT, Sigmoidoskopie oder Koloskopie  
zwischen 1980-1990

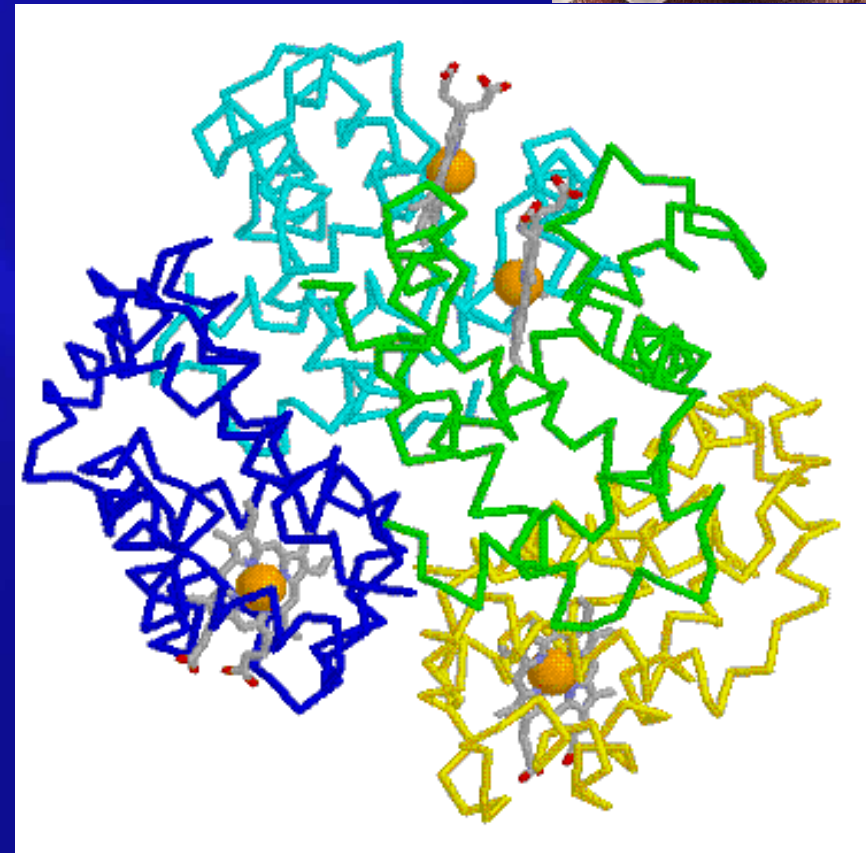


# IMMUNOLOGISCHE STUHLTESTE



## Prinzip

**Nachweis von menschlichem  
Blut durch entsprechende  
Antikörper**



# IMMUNOLOGISCHE STUHLTESTE



Sensitivität / Spezifität für den Nachweis **jeglicher** Adenome



Performance Characteristic	Bionexia FOBplus	Bionexia Hb/Hp Complex	PreventID CC	ImmoCARE-C	FOB advanced	Quick Vue IFOB	HemOccult FOBT
Sensitivity	35,8 %	58 %	29,6 %	11,4 %	18 %	45,2 %	5,4 %
Specificity	81,9 %	58,8 %	81,8 %	96,7 %	92,9 %	70,2 %	95,9 %

**Immunologische FOBT besser als Hämoccult**



# TESTSPEZIFITÄT/-SENSITIVITÄT

**S3-Leitlinie Kolorektales  
Karzinom**

Kurzversion 1.1 – August 2014

AWMF-Registernummer: 021/007OL

## ★ SPEZIFITÄT

IDENTIFIKATION TATSÄCHLICH GESUNDER

4.10.	Immunologische FOBT (iFOBT) mit nachgewiesener hoher Spezifität >90% und Sensitivität können alternativ zum Guaiak-Test eingesetzt werden.	0	3a
-------	--	---	----

## ★ SENSITIVITÄT

IDENTIFIKATION TATSÄCHLICH KRANKER



# KREBSFRÜHERKENNUNGS- UND REGISTERGESETZ (KFRG) VOM 9.4.2013

---

- **regelmäßige persönliche Einladung**
  - **informierte Entscheidung**
  - **Erreichen aller Bevölkerungsschichten**
  - **Flexibilisierung der Altersgrenzen**
  - **bundesweite klinische Krebsregister**
  - **Qualitätssicherung**
- 





# STRATEGISCHE PERSPEKTIVEN

---

- ★ Nicht-invasive, kostengünstige Filter-Technologien mit hoher Spezifität und Sensitivität auch für fortgeschrittene Neoplasien
- ★ z.B. molekulare Stuhl-/Bluttests, Bildgebung (Kapsel)  
**Ziel: invasive Koloskopie nur bei therapeutischer Indikation !**
- ★ Resect and Discard – Strategie für Polypen 5mm und <
- ★ Überprüfung der Nachsorge-Intervalle

**PERSONALISIERTE PRÄVENTION**





# SENSITIVITÄT EINES MULTITARGET-DNA-STUHLTESTES GEGENÜBER DEM FIT-TEST

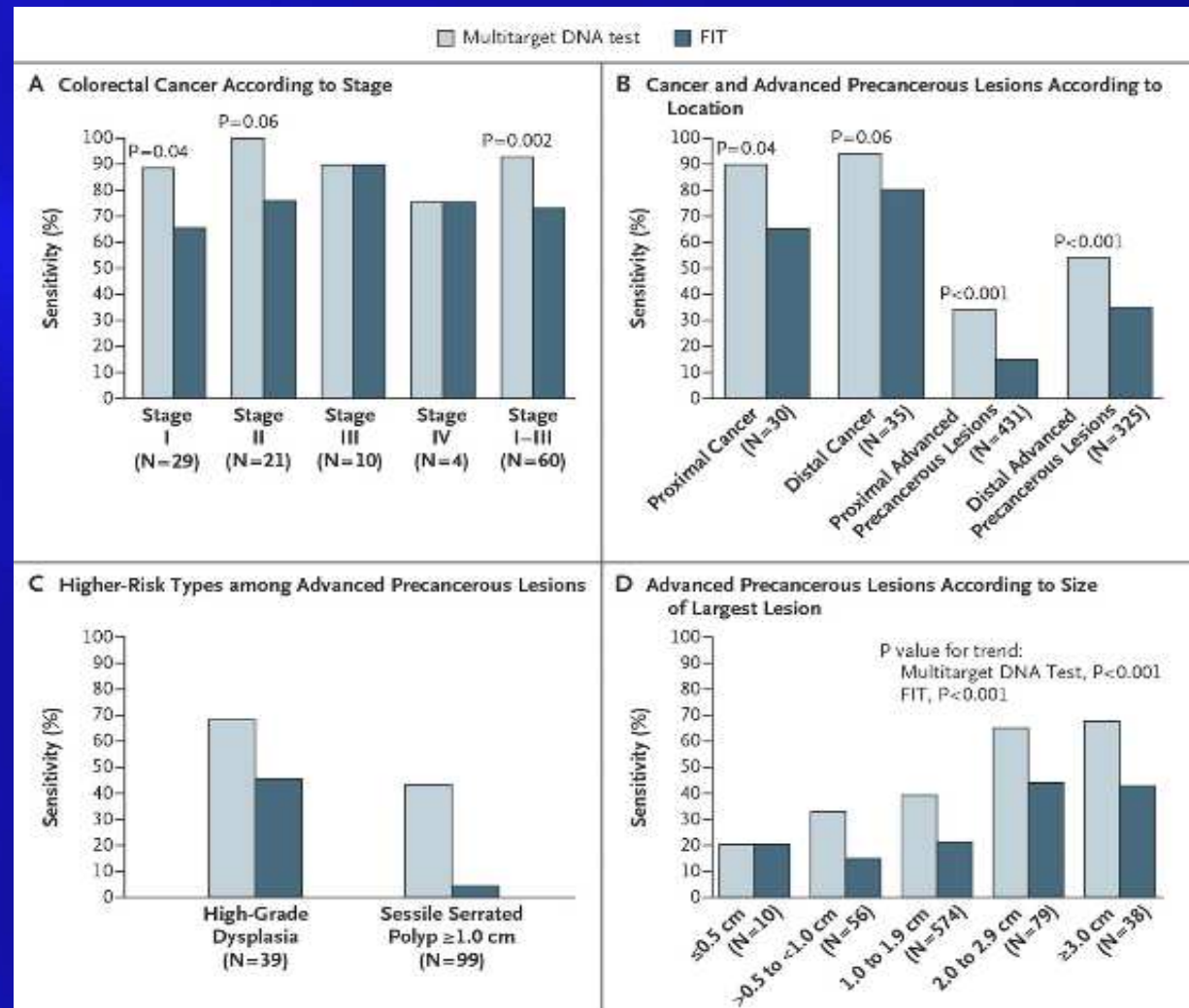
A: Tumorstadium

B: Kolonabschnitt

C: Subtypen

D: Größe der Läsion

Imperiale et al., NEJM 2014; 370:12876



als COLOGUARD® CE-Zulassung

# KRK-SCREENING (BLUTTEST)

## Septin-9 (prospektive PRESEPT Studie)

---

★ Plasma methyliertes Septin 9 DNA: Biomarker für das KRK

★ Vorsorgekoloskopien bei 7941 Personen >50  
53 kolorektale Karzinome, 3025 Adenome (ADR 44.8%)

★ Sensitivität: 48.2%,  
Spezifität: 91.5% (vergleichbar mit FOBT)  
Sensitivität: stadienabhängig: I: 35%  
II: 63%  
III: 46%  
IV: 77.4%

★ Sensitivität für fortgeschrittene Adenome nur 11.2%



# KOLONKAPSEL (KK) BEI FIT- POSITIVEN PATIENTEN ALS FILTERTEST VOR KOLOSKOPIE (OK)

- 49% der Vorsorgeberechtigten mit positivem Stuhltest (FIT) zeigten in der OK keinerlei Befunde (Ergebnis aus der Pilotphase des FIT-basierten Screening-Programms in Irland)
- Ziel der vorliegenden Studie ist es die Genauigkeit und Durchführbarkeit der KKE vs OK bei FIT+ Patienten zu zeigen
- Derzeit liegen Ergebnisse von 62 Patienten vor
- Alle (relevanten) Polypen >10mm, sowie der Darmkrebs wurden von beiden Methoden erkannt
- Die KKE ist sicher und gut toleriert mit einem hohen NPV von 95%

→ "Using CC as a filter after FIT+ may reduce the need of unnecessary OC"

**PRELIMINARY RESULTS OF CAPSULE COLONOSCOPY AS A FILTER TEST PRIOR TO STANDARD OPTICAL COLONOSCOPY IN A FIT POSITIVE SCREENING COHORT**

James H. Shearer R, Dáire M. Thornton B, O'Mahara C, Abrahams D  
Department of Gastroenterology, The Dublin and South Hospital, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland

**Introduction:** Screening for colorectal cancer (CRC) has consistently proven to be cost-effective and the only way to significantly reduce mortality from CRC. However, there is a range of available tests of which colonoscopy is the gold standard.

**Methods:** The second round of the Dublin Study College Dublin CRC screening pilot is currently underway. The study involves a screening population of 10,000 people aged between 50 and 75. All patients with an FIT positive result (reflected) are invited for a colonoscopy. Patients who have a positive FIT are also invited to participate in the pilot study. Patients who consent to participate in the pilot study, standard preparation is used. The capsule is swallowed on the evening of the study visit, images are recorded for viewing later. The next day the patients return for their optical colonoscopy. Colonoscopy findings with findings are compared on a gold standard. The end-point of the study will be to determine which patients with a FIT positive result require a full colonoscopy and which do not.

**Results:** To date 62 patients have undergone both CC and OC (Table 1) (Table 2) (Table 3). The CC was not indicated in all cases as well as when others.

**Table 1: True and False Positive Values**

True Positive	35	True Negative	20
False Positive	6	False Negative	1

**Conclusion:** Using colonoscopy as the gold standard for the pilot study, Colonoscopy has high sensitivity for colorectal cancer. FIT was used as a filter test before full colonoscopy for the pilot study and only 12 people (19%) would not have needed the full test. These results indicate that the use of FIT as a filter test may reduce the need for unnecessary OC.

**Table 2: True and False Positive Values**

True Positive	35	True Negative	20
False Positive	6	False Negative	1

**Table 3: True and False Positive Values**

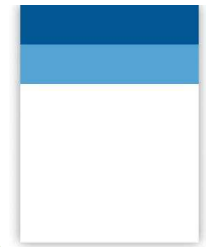
True Positive	35	True Negative	20
False Positive	6	False Negative	1

**Conclusion:** Using colonoscopy as the gold standard for the pilot study, Colonoscopy has high sensitivity for colorectal cancer. FIT was used as a filter test before full colonoscopy for the pilot study and only 12 people (19%) would not have needed the full test. These results indicate that the use of FIT as a filter test may reduce the need for unnecessary OC.

UEGW, Poster of Excellence

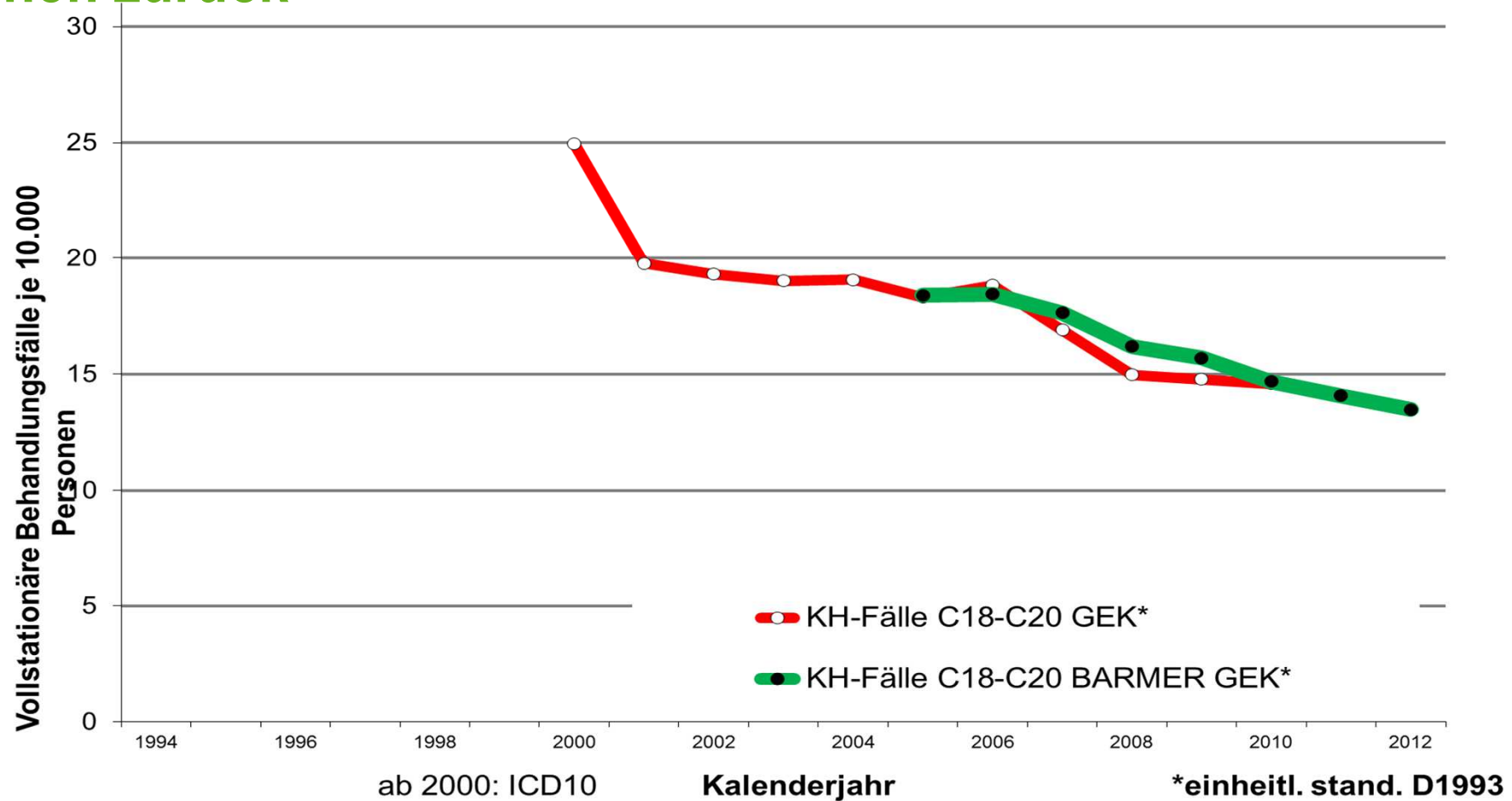
The true and false positive values are given in the table. The negative predictive value is CC is 95.2%

True Positive	35	True Negative	20
False Positive	6	False Negative	1



# Prävention im Bereich Darmkrebs

## Die Behandlungsfälle im Krankenhaus wegen Darmkrebs gehen zurück

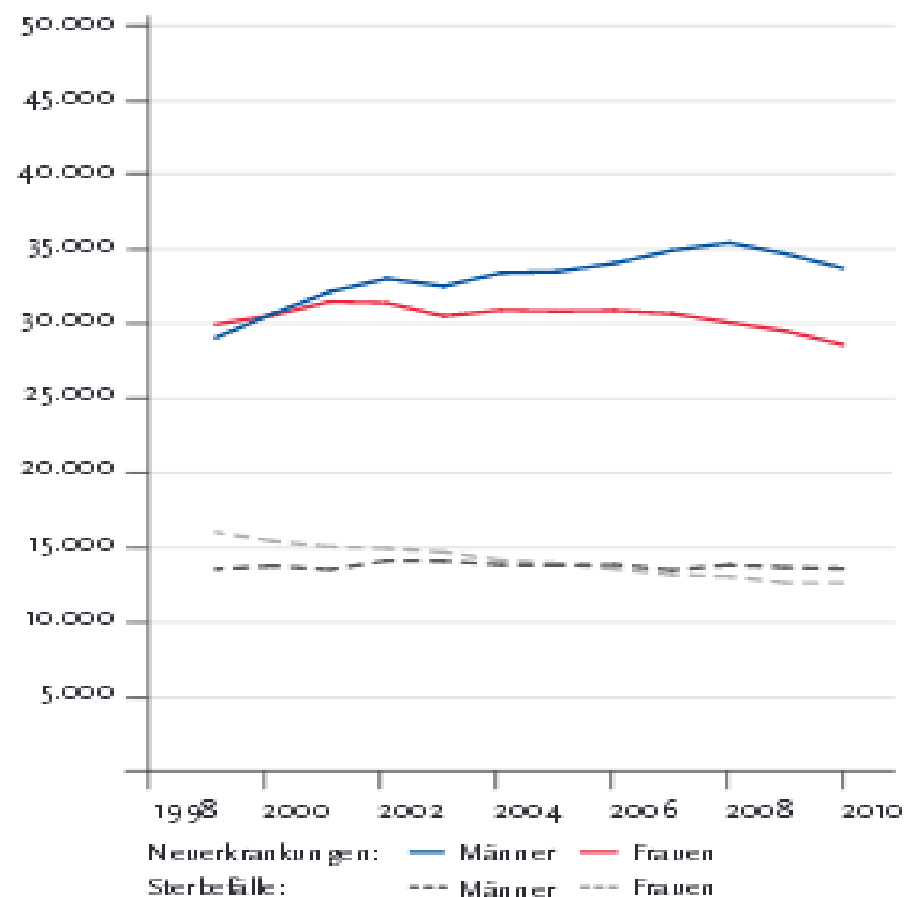
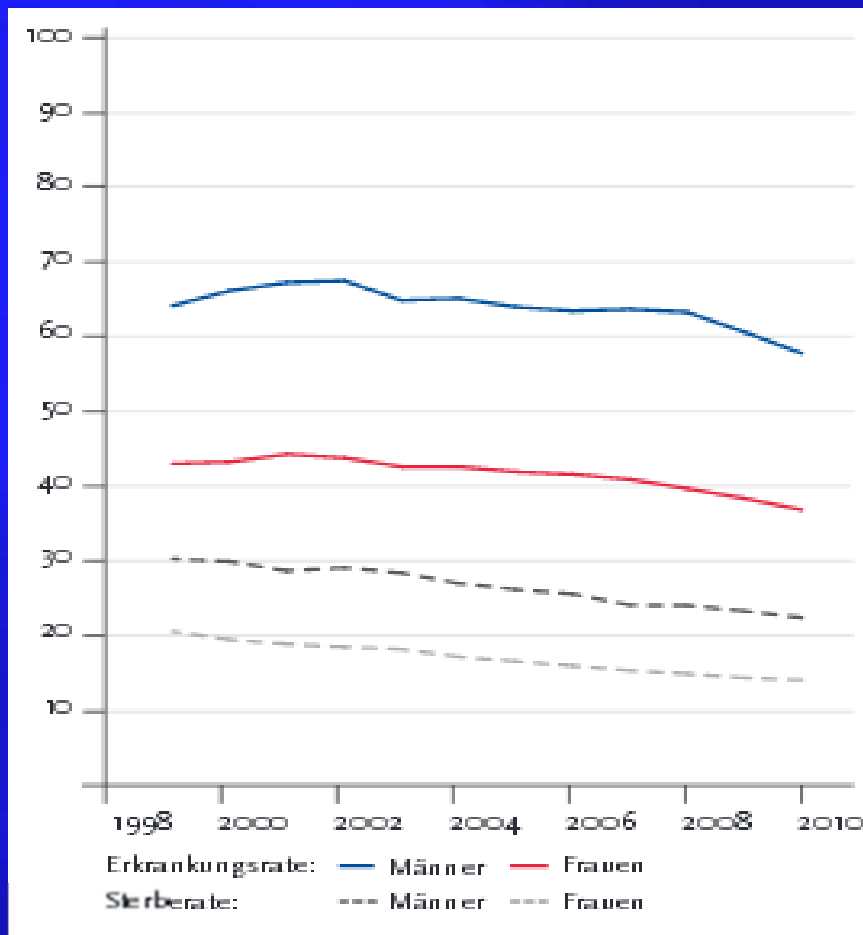


# ERKRANKUNGS- STERBERATE

altersstandardisiert 1999-2010

# ERKRANKUNGS- STERBERATE

absolut 1999-2010







**VIELEN DANK  
FÜR IHRE  
AUFMERKSAMKEIT**

