

# Epidemiologie und Prävention von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen

**PEARL** Verbund

Prävention von frühen Darmkrebserkrankungen



**Prof. Dr. Hermann Brenner**

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung

**dkfz.**

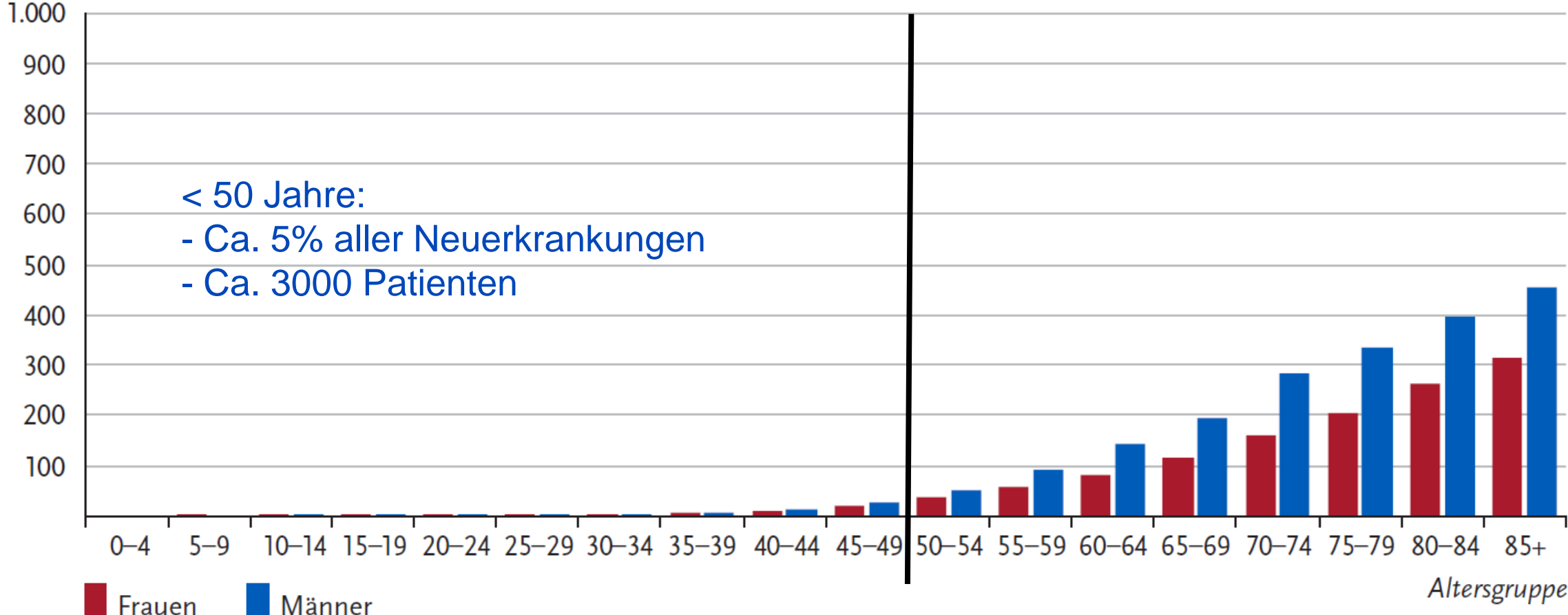
DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs

# Altersspezifische Inzidenz an Darmkrebs in Deutschland

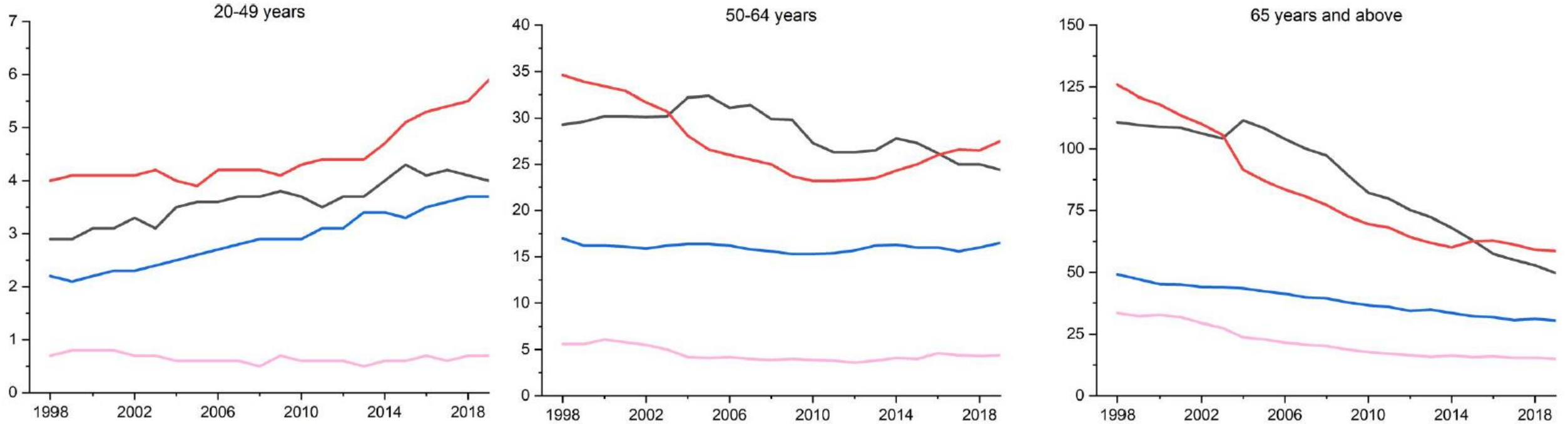
je 100.000



Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland 2017/2018

# Trends der altersstand. Darmkrebs-Inzidenz in den USA 1998-2019 nach Alter und Stadium

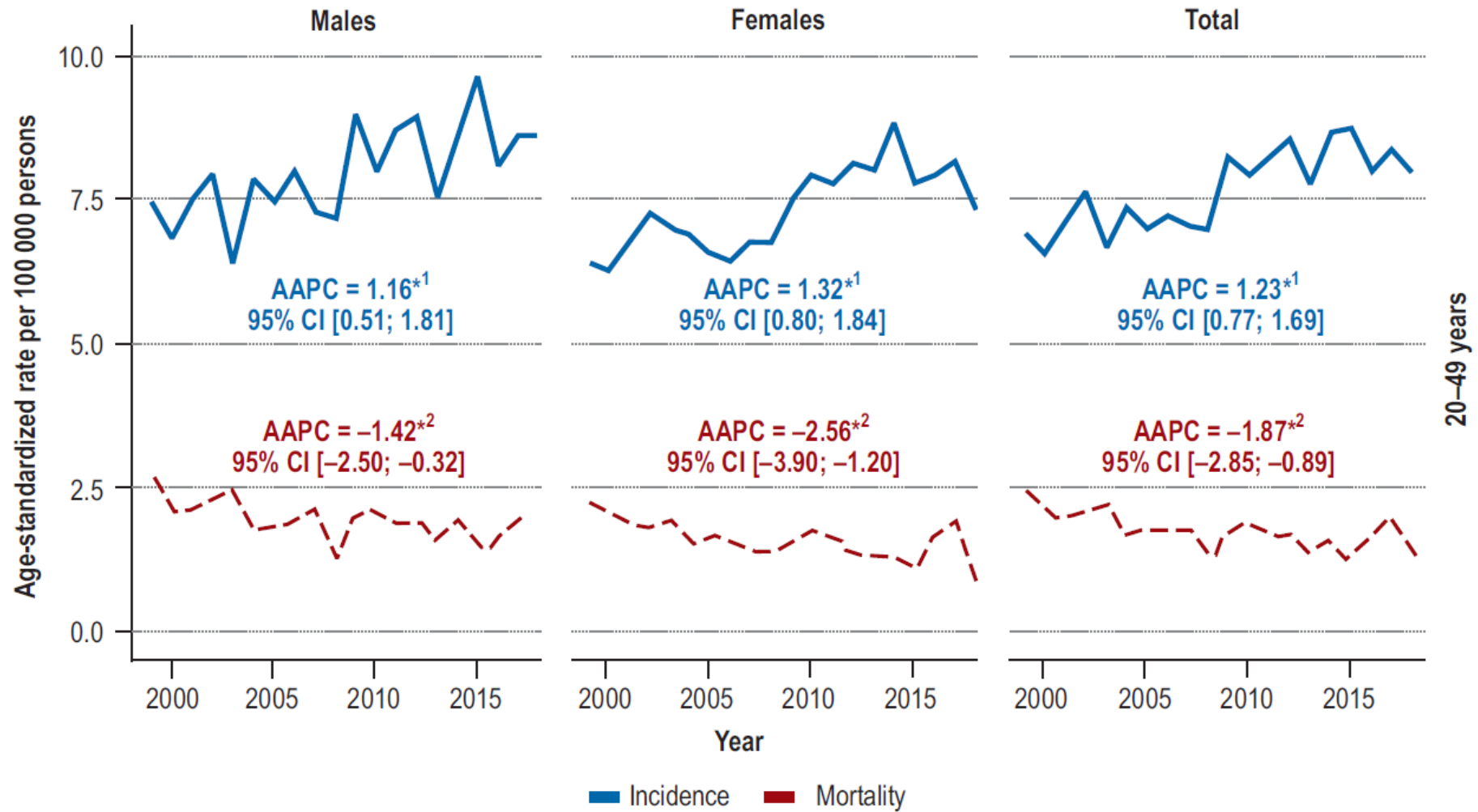
- Localized
- Regional
- Distant
- Unstaged



Siegel et al, CA Cancer J Clin 2023;73:233-54



# Jährliche prozentuale Änderung (AAPC) der Darmkrebs-Inzidenz und -Mortalität in Deutschland 20-49 Jahre, 1999-2018



Tanaka et al, Dtsch Aerztebl Int 2023;120:59-64

## Jährliche prozentuale Änderung (AAPC) der Darmkrebs-Inzidenz in Deutschland nach Lokalisation 20-49 Jahre, 1999-2018

Site /subsite (ICD-10)	Males			Females			Total		
	AAPC	95% CI	Trend	AAPC	95% CI	Trend	AAPC	95% CI	Trend
Colon (C18)	1.62	[0.69; 2.56]	Increasing	1.39	[0.55; 2.24]	Increasing	1.51	[0.76; 2.27]	Increasing
Proximal colon (C18.0–C18.4)	3.26	[2.00; 4.53]	Increasing	2.99	[2.17; 3.83]	Increasing	3.10	[2.24; 3.97]	Increasing
Distal colon (C18.5–C18.7)	0.95	[-0.23; 2.15]	Stable	0.55	[-0.62; 1.73]	Stable	0.76	[-0.27; 1.81]	Stable
Colon overlapping / NOS (C18.8–C18.9)	-2.28	[-4.18; -0.34]	Decreasing	-2.97	[-5.73; -0.12]	Decreasing	-2.39	[-4.05; -0.68]	Decreasing
Rectum (C19–C20)	0.57	[-0.18; 1.33]	Stable	1.29	[0.38; 2.20]	Increasing	0.87	[0.28; 1.46]	Increasing

Tanaka et al, Dtsch Aertztebl Int 2023;120:59-64

## Jährliche prozentuale Änderung (AAPC) der Darmkrebs-Inzidenz in Deutschland nach Stadium 20-49 Jahre, 1999-2018

T category of the TNM classification	Males			Females			Total		
	AAPC	95% CI	Trend	AAPC	95% CI	Trend	AAPC	95% CI	Trend
T1 and T2	2.96	[1.54; 4.39]	Increasing	4.84	[3.35; 6.34]	Increasing	3.85	[2.75; 4.96]	Increasing
T3+	1.07	[0.32; 1.82]	Increasing	0.22	[-0.40; 0.84]	Stable	0.67	[0.17; 1.18]	Increasing
Unknown	0.07	[-1.32; 1.47]	Stable	0.67	[-0.68; 2.04]	Stable	0.36	[-0.80; 1.54]	Stable

Tanaka et al, Dtsch Aerztebl Int 2023;120:59-64

## Übergeordnete Ziele

### Das Verbundprojekt PEARL hat zum Ziel, ...

...neue Erkenntnisse zum **Verständnis der Risikofaktoren, Ursachen und molekularen Besonderheiten** von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen zu gewinnen, sowie

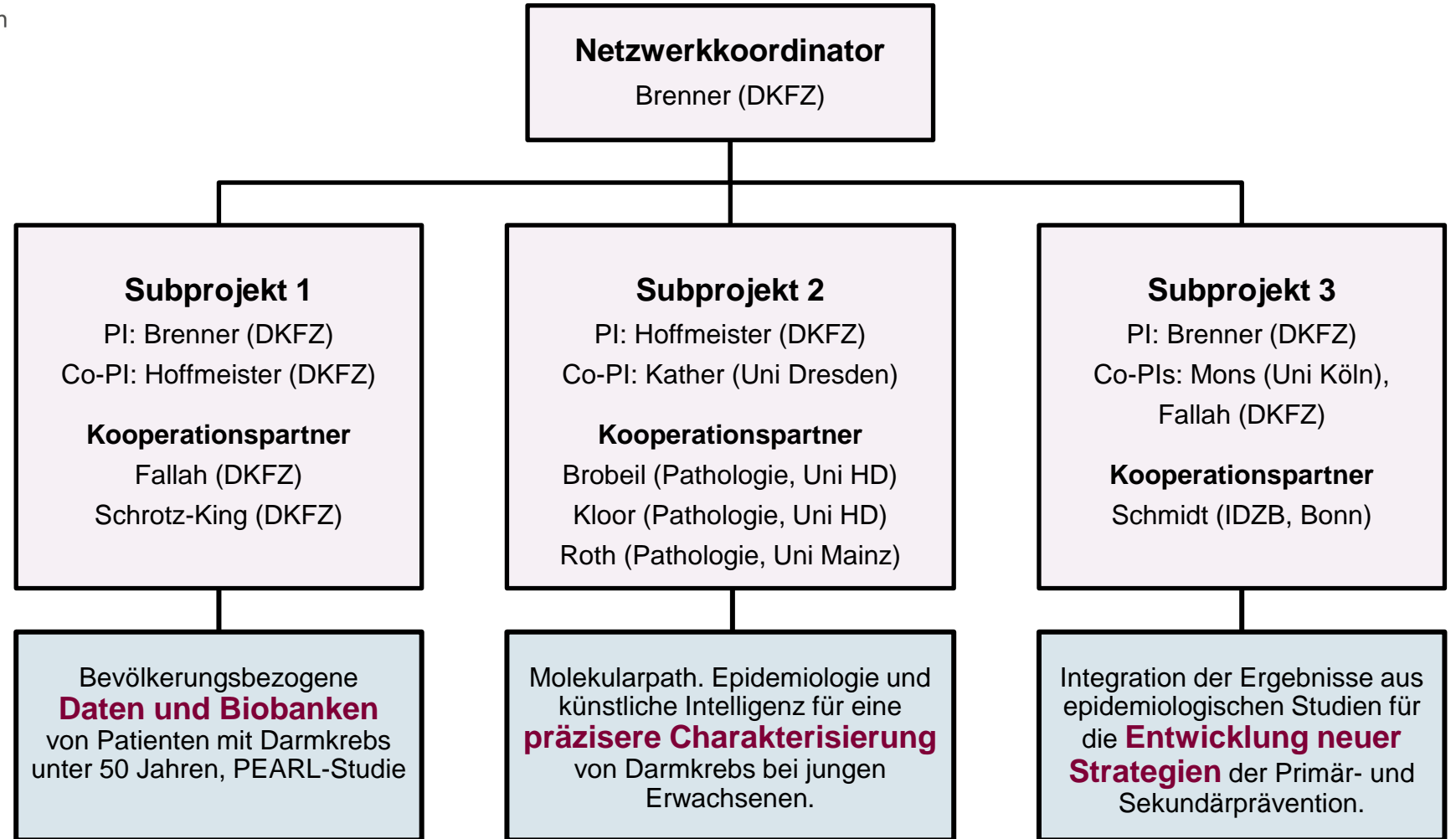
...neue **Strategien für die Primär- und Sekundärprävention** in dieser Altersgruppe zu entwickeln und zu bewerten.

Mit Unterstützung von:



- Die Quantifizierung und Evaluation der Rolle von veränderbaren und nicht-veränderbaren **Risiko- und protektiven Faktoren von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen**
- Die **molekular- und digitalpathologische Charakterisierung der Tumoren** und die Untersuchung Subtypen-spezifischer Assoziationen mit Risikofaktoren
- Die Abschätzung des **vermeidbaren Anteils der Erkrankungen** durch primärpräventive Maßnahmen
- Die Entwicklung und Evaluation **neuer, Risiko-angepasster Screening-Ansätze**
- Die Umsetzung eines neuen, personalisierten Ansatzes der **Sekundärprävention bei Verwandten** von Personen mit fortgeschrittenen kolorektalen Neubildungen

Verbundstruktur



## Subprojekt 1



### Subprojekt 1

PI: Brenner (DKFZ)

Co-PI: Hoffmeister (DKFZ)

#### Kooperationspartner

Fallah (DKFZ)

Schrotz-King (DKFZ)

Bevölkerungsbezogene  
**Daten und Biobanken**  
von Patienten mit Darmkrebs  
unter 50 Jahren, PEARL-Studie

### WP 1: Daten und Biobanken

- **PEARL-Studie**, ausführliche Vorstellung folgt gleich
- Daten und Bioproben der **DACHS-Studie** mit 400 Fällen und 400 Kontrollen <50 Jahren, mit zusätzlicher Langzeitnachbeobachtung der Fälle.
- Daten und Bioproben der **KOLOSSAL-, BLITZ-, RAPS-, ASTER-, DARIO-, GEKKO- und LEO-Studien** mit Daten und Bioproben von etwa 1600 Teilnehmer unter 50 Jahren.
- **GECCO-Konsortium**: Zugang zu genetischen Daten und harmonisierten epidemiologischen Daten von mehreren tausend internationalen EOCRC-Fällen und -Kontrollen.
- **NAKO**: bundesweite Kohortenstudie
- **Swedish Family-Cancer Database**
- **UK Biobank**

### • WP 2: Labor, Probenlagerung und -analysen



## Subprojekt 2

### Subprojekt 2

PI: Hoffmeister (DKFZ)

Co-PI: Kather (Uni Dresden)

#### Kooperationspartner

Brobeil (Pathologie, Uni HD)

Kloor (Pathologie, Uni HD)

Roth (Pathologie, Uni Mainz)

Molekularpath. Epidemiologie und künstliche Intelligenz für eine **präzisere Charakterisierung** von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen.

### WP 1: Molekularpathologische Epidemiologie

- Tumorproben und Daten aus Subprojekt 1
- **Molekularpathologische Charakterisierung** von Tumor-Subtypen und immunolog. Marker in Zusammenarbeit mit A. Brobeil, M. Kloor (Uni HD) und W. Roth (UK Mainz).
- **Assoziationsanalysen** mit Risiko und Prognose auf Subtypen-Ebene.

### WP 2: Digitale Pathologie & Künstliche Intelligenz

- Tumorbilder aus WP 1, Daten aus Subprojekt 1.
- Methoden der **bildbasierten, künstlichen Intelligenz** zur besseren Differenzierung von Tumor-Subtypen bzgl. Ätiologie, Krankheitsverlauf und Präventionsmöglichkeiten.

### WP 1 & WP 2:

Gemeinsame Anwendung von **Molekularpath. Epidemiologie** und **Künstlicher Intelligenz** für ein besseres Verständnis des Risikos und des Präventionspotenzials.



## Subprojekt 3

### Subprojekt 3

PI: Brenner (DKFZ)

Co-PIs: Mons (Uni Köln),  
Fallah (DKFZ)

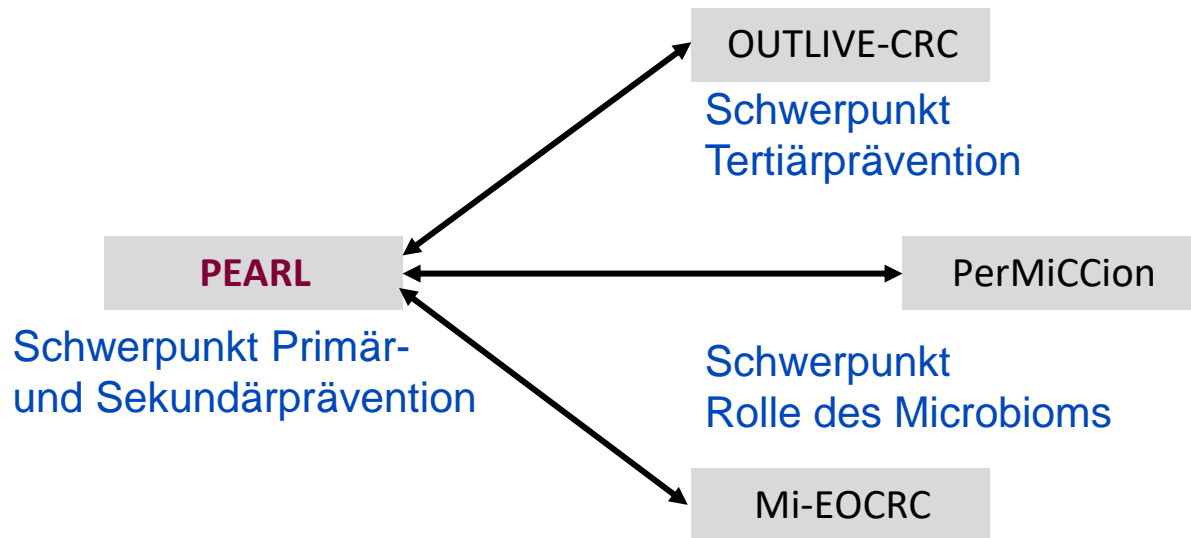
#### Kooperationspartner

Schmidt (IDZB, Bonn)

Integration der Ergebnisse aus  
epidemiologischen Studien für  
die **Entwicklung neuer  
Strategien** der Primär- und  
Sekundärprävention.

## Entwicklung neuer Strategien der Primär- & Sekundärprävention

- Daten und Ergebnisse aus den Subprojekten 1 und 2
- **WP 1:** Quantifizierung der Rolle von modifizierbaren und nicht modifizierbaren Risikofaktoren und präventiven Faktoren.
- **WP 2:** Potential von Strategien der Primärprävention.
- **WP 3:** Neue risikoadaptierte Möglichkeiten des Screenings.
- **WP 4:** Implementierung der risikoadaptierten Prävention in der klinischen Praxis (insbes. Personen mit familiärer Vorgeschichte)

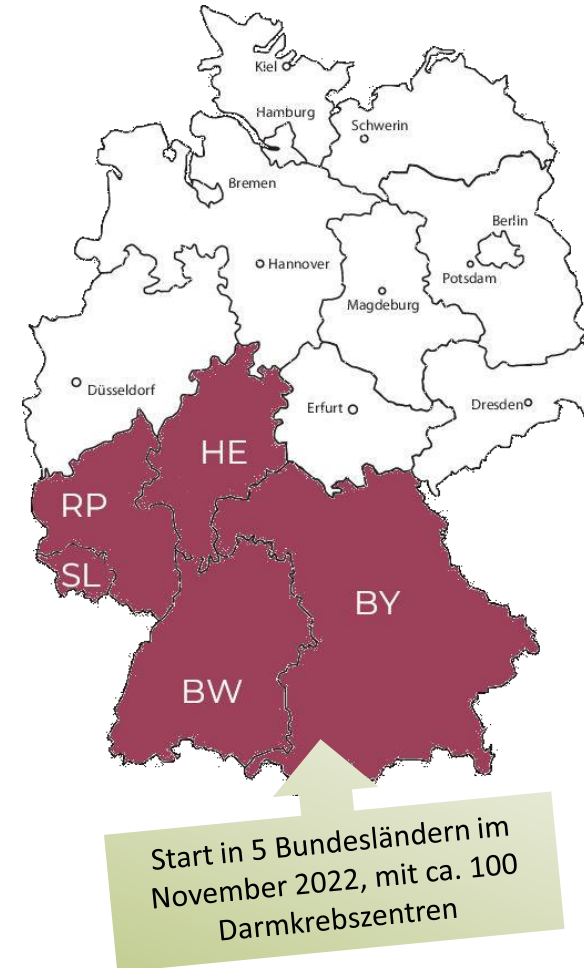


- **Komplementäre Schwerpunkte der BMBF-geförderten Verbünde.**
- Hohes Synergiepotenzial durch Vernetzung.

# PEARL Studie

Prävention von frühen Darmkrebserkrankungen

- Deutschlandweite Fall-Kontroll-Studie
- Dauer: zunächst 4 Jahre, 200 Fälle / 200 Kontrollen pro Jahr
- **Erkrankte Personen 18-49 Jahre** werden über Darmkrebszentren kontaktiert (auch über soziale Medien, Stiftungen, Vereine, Register)
- **Nicht erkrankte Kontrollpersonen** aus dem Umfeld der Fälle (z.B. Partner, Geschwister, Freunde)
- Studienwebsite ([www.pearlstudie.de](http://www.pearlstudie.de)), Online-Fragebogen, Befunde
- Stuhlprobe, Blutprobe



Mit Unterstützung von:

The collage features several promotional materials for the PEARL study:

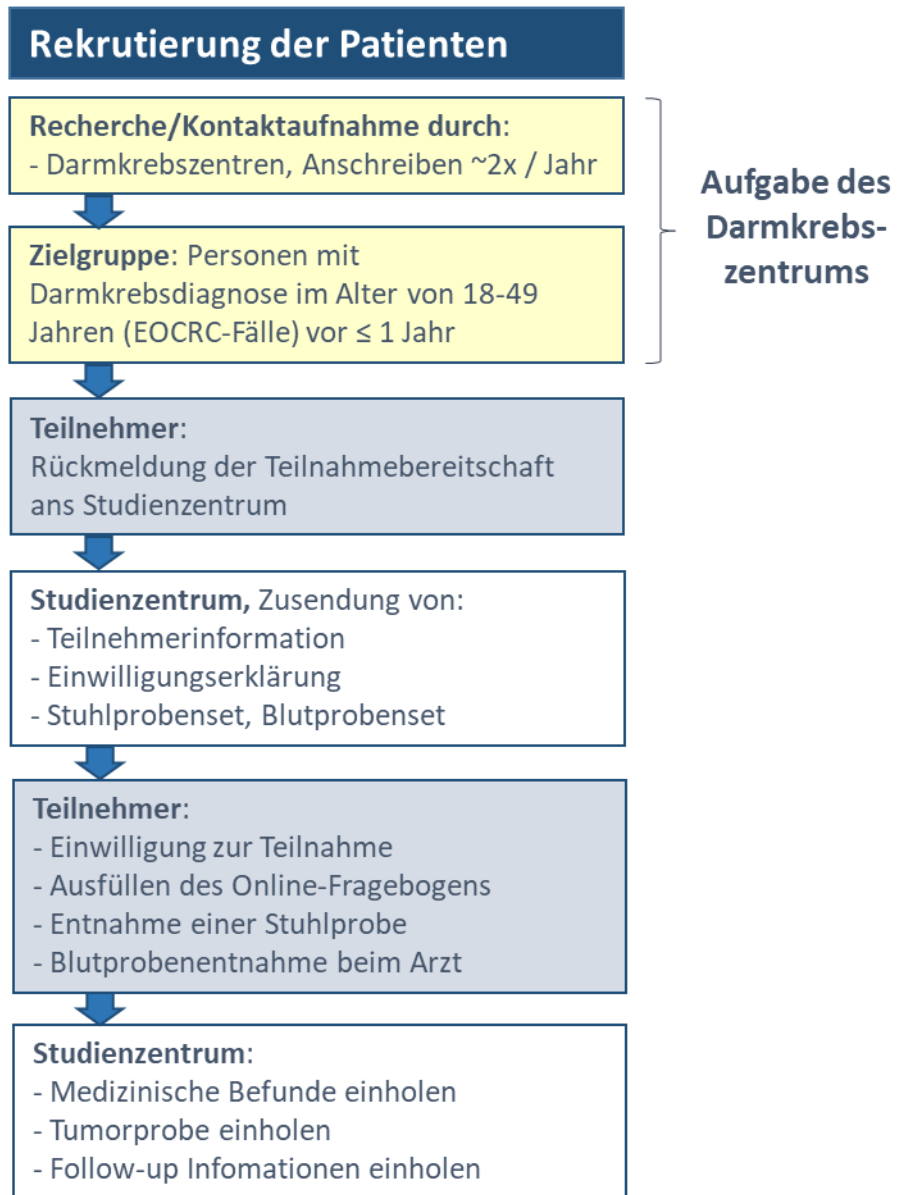
- Top Left Brochure:** A blue and white flyer with a QR code and the text: "Schauen Sie sich auch den **Videoclip** zur Studie an auf [www.pearlstudie.de](http://www.pearlstudie.de)". Below it, a pink box asks "1 Warum sind Sie (so früh) an Darmkrebs erkrankt?" and a yellow box asks "2 Mit der PEARL-Studie möchten Sie Antworten finden." The text explains that the study is the first large-scale study focusing on risk factors and causes of colorectal cancer in the 18-49 age group.
- Top Middle Brochure:** A white and pink flyer titled "PEARLstudie" with the subtitle "Studie zur Prävention von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen zwischen 18-49 Jahren". It features a photo of a man and a woman and logos for the National Cancer Research Network and the German Cancer Research Center (dkfz).
- Top Right Website:** A screenshot of the PEARL study website. The header includes the PEARL logo and navigation links: "Startseite", "Teilnahme", "Fragebogen", "PEARL-Verbund", "FAQ", and "Kontakt". A central banner reads "Willkommen bei der PEARL-Studie" and describes the study's goals. A "Mehr erfahren" button is visible.
- Bottom Survey Form:** A LimeSurvey form titled "A. Angaben zu Ihrer Person, Größe und Gewicht". It contains three questions:
  - "Bitte geben Sie Ihr Geschlecht an:" with radio buttons for "Weiblich", "Männlich", and "Anderes / divers".
  - "Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt der Darmkrebsdiagnose?" with a text input field for "jahre".
  - "Ihre Staatsangehörigkeit:" with radio buttons for "Deutsch" and "Anderes:" followed by a text input field.



## Rekrutierung

- 1) Recherche und Anschreiben über Darmkrebszentren
- 2) Patienten/-innen melden sich daraufhin im DKFZ-Studienzentrum
- 3) Fragebogen, Proben, Befunde ans DKFZ-Studienzentrum
- 4) Patienten/-innen bitten Personen aus ihrem direkten Umfeld um Teilnahme als Vergleichsperson

Oktober 2023: >200 Patienten und >150 Kontrollpersonen rekrutiert



## Erste Ergebnisse (DACHS-Studie) Übergewicht und Darmkrebs bei jungen Erwachsenen

**Table 2.** Associations of Body Mass Index Measured at Different Ages With Early-Onset Colorectal Cancer Risk

Variable	Cases, n (%)	Controls, n (%)	Adjusted <sup>a</sup> OR (95% CI)	Adjusted <sup>b</sup> OR (95% CI)
<b>BMI at age 20 y<sup>c</sup></b>				
<25 kg/m <sup>2</sup>	596 (81)	538 (87)	1 (Ref)	1 (Ref)
25 to <30 kg/m <sup>2</sup>	104 (14)	71 (11)	1.32 (0.95–1.83)	1.10 (0.78–1.57)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	32 (5)	10 (2)	2.84 (1.38–5.83)	2.56 (1.20–5.44)
Per 5-kg/m <sup>2</sup> increase	732 (100)	619 (100)	1.54 (1.28–1.86)	1.44 (1.18–1.75)
<b>BMI at age 30 y<sup>d</sup></b>				
<25 kg/m <sup>2</sup>	467 (63)	452 (73)	1 (Ref)	1 (Ref)
25 to <30 kg/m <sup>2</sup>	201 (28)	142 (23)	1.37 (1.06–1.77)	1.34 (1.02–1.77)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	68 (9)	26 (4)	2.49 (1.55–3.99)	2.06 (1.25–3.40)
Per 5-kg/m <sup>2</sup> increase	736 (100)	620 (100)	1.45 (1.24–1.70)	1.36 (1.15–1.61)
<b>BMI ~ 10 y before diagnosis or interview<sup>e</sup></b>				
<25 kg/m <sup>2</sup>	359 (48)	374 (60)	1 (Ref)	1 (Ref)
25 to <30 kg/m <sup>2</sup>	262 (35)	187 (30)	1.50 (1.18–1.92)	1.46 (1.13–1.90)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	121 (17)	59 (10)	2.17 (1.54–3.07)	1.88 (1.30–2.73)
Per 5-kg/m <sup>2</sup> increase	742 (100)	620 (100)	1.43 (1.25–1.64)	1.36 (1.18–1.58)

Li et al, Gastroenterology 2022;162:1088-97

**Table 2.** Associations of smoking with early- and late-CRC risk

Smoking exposure	<55 years				≥55 years				$P_{(\text{interaction})}^c$
	Cases No. (%)	Controls No. (%)	OR <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sup>b</sup> (95% CI)	Cases No. (%)	Controls No. (%)	OR <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sup>b</sup> (95% CI)	
Smoking status									.40
Never	277 (38)	391 (50)	1 (Ref)	1 (Ref)	2527 (46)	3141 (52)	1 (Ref)	1 (Ref)	
Former	216 (30)	208 (26)	1.47 (1.15 to 1.88)	1.39 (1.07 to 1.81)	2267 (41)	2333 (38)	1.25 (1.15 to 1.35)	1.24 (1.13 to 1.36)	
Current	231 (32)	188 (24)	1.74 (1.36 to 2.23)	1.57 (1.20 to 2.04)	746 (13)	605 (10)	1.60 (1.41 to 1.81)	1.46 (1.28 to 1.67)	
Pack-years									.20
0	277 (38)	391 (50)	1 (Ref)	1 (Ref)	2527 (46)	3141 (52)	1 (Ref)	1 (Ref)	
1-15	242 (33)	237 (30)	1.44 (1.14 to 1.83)	1.39 (1.08 to 1.79)	1444 (26)	1514 (25)	1.22 (1.11 to 1.34)	1.25 (1.13 to 1.38)	
≥16	205 (29)	159 (20)	1.85 (1.42 to 2.41)	1.61 (1.21 to 2.14)	1569 (28)	1424 (23)	1.43 (1.31 to 1.57)	1.33 (1.20 to 1.48)	
Per 10 pack-years			1.22 (1.11 to 1.33)	1.15 (1.05 to 1.27)			1.07 (1.05 to 1.10)	1.05 (1.03 to 1.08)	

<sup>a</sup> Adjusted for age and sex. CI = confidence interval; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; OR = odds ratio; Ref = reference.

<sup>b</sup> Additionally adjusted for previous endoscopy, family history of CRC, education, BMI approximately 10 years before diagnosis (cases) or interview (controls), alcohol consumption, NSAID use (including aspirin), physical activity, and diabetes.

<sup>c</sup>  $P_{\text{interaction}}$  between age (<55 or ≥55 years) and smoking exposure in the comprehensively adjusted model (model B).

Erste Ergebnisse (UK Biobank)  
Risikoadaptierter früherer Beginn mit dem Screening?

**Table 4.** Exemplary calculation for risk adapted starting age according to sex and PRS decile as an alternative to a general population starting age at age 55

PRS decile	Risk adapted starting age of screening (years)				
	Risk: CRC incidence			Risk: CRC mortality	
	Female	Male		Female	Male
1	66	60		67	62
2	61	55		62	57
3	61	55		61	56
4	58	52		61	56
5 or 6	58	52		58	53
7	55	49		57	52
8	54	48		55	50
9	52	46		53	48
10	48	42		50	45

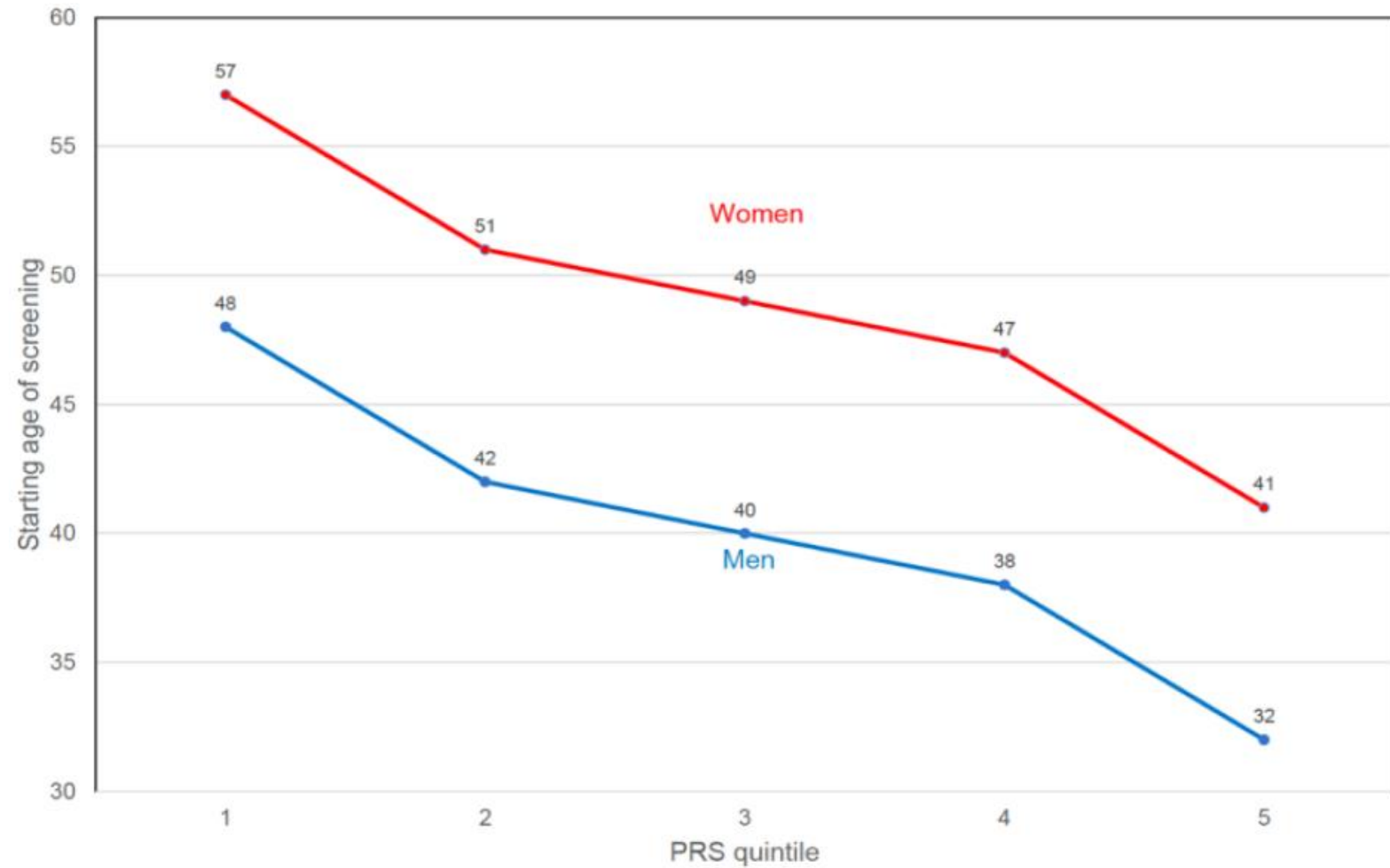
Abbreviations: CRC, colorectal cancer; PRS, polygenic risk score.

Chen et al, JAMA Netw Open 2023 (im Druck)

z.B. polygener Risikoscore (PRS), keine Familienanamnese

Erste Ergebnisse (UK Biobank)  
Risikoadaptierter früherer Beginn mit dem Screening?

z.B. polygener  
Risikoscore (PRS),  
mit Familien-  
anamnese



Chen et al, Cancer Commun 2023 (im Druck)

# Epidemiologie und Prävention von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !