

Original-Titel

Development of an algorithm combining blood-based biomarkers, fecal immunochemical test and age for population-based colorectal cancer screening

Autoren

Petersen MM, Kleif J, Liggett J, Rasmussen M, Jørgensen LN, Vilandt J, Seidelin JB, Beertsen CMT, Heijboer AC, Jaensch C, Bondevan P, Gotschalck KA, Løve US, Gawel SH, Andersen B, Christensen IJ, Mayer E, Davis GJ, Therkildsen C.

Kommentar

Prof. Dr. Jörg G. Albert, Stuttgart, 06.04.2025

Darmkrebs ist durch Vorsorge weitgehend zu verhindern. Hierzu bedarf es effektiver Techniken zur Entfernung entartungsfähiger Vorstufen oder früher Krebsgebilde – wie mit der flexiblen Koloskopie verfügbare – und effiziente Screening-Methoden, um die gesamte Zielpopulation umfassend zu erreichen. Die Akzeptanz von nicht-invasiven Tests aus Blut oder Stuhl ist hierbei höher als die Untersuchung mit der Darmspiegelung. Intensiv wird daher untersucht, wie durch nicht-invasive Tests die Personen sicher identifiziert werden, die eine Darmspiegelung inklusive Entfernung der Neoplasien benötigen, und hierbei keine Personen zu ‚übersehen‘, wenn der Test nicht positiv ausfällt, aber dennoch eine Tumorerkrankung vorliegt. Letzteres bezeichnet man als ‚falsch-negative‘ Befunde. Betrachtet man die Gesamtpopulation, kann der nicht-invasive Test helfen, aufwändige Darmspiegelungen ohne erwartbare Intervention einzusparen und für die Personen vorzuhalten, die Polypen vorliegen haben.

Die hier vorgestellte Arbeit verfolgt den Ansatz, insbesondere ‚falsch-positive‘ Befunde der nicht-invasiven Tests zu reduzieren, um die Koloskopie Kapazität möglichst gezielt einsetzen zu können. Hierzu wurde ein ‚maßgeschneiderter‘ Screening-Algorithmus gefunden, der den fäkalen immunochemischen Test (FIT) um eine Blutprobe sowie das aktuelle Alter der untersuchten Person kombiniert, um die Auswahl der Personen für eine Koloskopie zu verbessern. Es wurden acht blutbasierte Biomarker (karzinoembryonales Antigen, Ferritin, hochsensitives C-reaktives Protein, humanes Epididymisprotein 4, Cyfra21-1, Hepsin, Interleukin 8 und Osteoprotegerin) bei FIT-positiven Personen aus dem dänischen nationalen Darmkrebs-Screening Programm untersucht, die sich einer Folgekoloskopie unterzogen. Es wurde untersucht, inwiefern diese Kombination das Ergebnis eines ausschließlichen FIT-Ergebnisses verbessert (FIT-Modell), wobei unterschiedliche Grenzwerte für FIT-Positivität angewendet wurden.

Die untersuchte Kohorte umfasste Personen mit Darmkrebs (n = 240), Adenomen (n = 938) oder ohne neoplastische Läsionen (n = 799). Der Algorithmus, der die acht Biomarker, das quantitative FIT-Ergebnis und das Alter kombinierte, konnte zwischen Darmkrebs und Nicht-Darmkrebs besser unterscheiden als das FIT-Modell (Fläche unter der ROC-Kurve: 0,77 vs. 0,67; $p < 0,001$). Wurden Personen mit Darmkrebs oder Risiko-Adenomen mit Adenomen mit niedrigem Risiko oder sauberem Darm verglichen, betrugen die Flächen unter der ROC-Kurve 0,68 vs. 0,64 für den Algorithmus bzw. das FIT-Modell, der Algorithmus war somit kaum mehr über einen alleinigen FIT Test hinausgehend.

Die Autoren haben zudem simuliert, was für Auswirkungen die Erhöhung der Messschwelle des FIT-Tests auf übersehene Befunde haben kann und wie sich hier der Algorithmus bewährte. Beispielsweise führte eine Erhöhung des FIT-Grenzwertes von 100 ng Hb/ml auf 150 ng Hb/ml dazu,

dass 8 % der Darmkrebserkrankungen im FIT-basierten Ansatz übersehen werden, wobei 18% der Koloskopien vermieden werden konnten. Mit dem Einsatz des Algorithmus (und dem gleichen FIT-Grenzwert) konnte die Anzahl der übersehenen Darmkrebserkrankungen auf nur 1 % reduziert werden.

Der hier vorgestellte Algorithmus kann also die Patientenzuweisung zur Koloskopie verringern helfen, ohne dass Darmkrebserkrankungen übersehen werden. Allerdings konnte keine Verbesserung (aber auch keine Verschlechterung) in der Detektion von Adenomen erreicht werden. Insofern kann der Algorithmus bei begrenzter Ressource ‚Darmspiegelung‘ helfen, die Darmkrebsvorsorge auf größere Teile der Gesamtbevölkerung anwenden zu können. Die Autoren haben allerdings keine ökonomische Evaluation eingeschlossen, so dass dies noch abgewogen werden müsste, um auch wirtschaftlich umgesetzt werden zu können. Auch eine Prüfung des Risikoverhaltens der Darmspiegelung durch eine verringerte Anzahl von Spiegelungen ist nicht erfolgt.

Andere Studien gehen in die gleiche Richtung: Eine Erhöhung des FIT-Schwellenwerts reduziert den Bedarf an Koloskopien durch eine Verringerung der Sensitivität und Erhöhung der Spezifität, verringert jedoch die Erkennung von Läsionen erheblich und verändert die Stadien Verteilung des Darmkrebses ungünstig [Randel 2024]. Ein valider (kombinierter) Algorithmus basierend auf nicht-invasiven Tests hat also Potenzial, diese Nachteile vermeiden zu helfen. Das Risiko unerwünschter Ereignisse bei der Koloskopie steigt mit dem FIT-Schwellenwert potenziell an. Hierauf könnte der Algorithmus weniger Einfluss nehmen.

Eine Analyse der Wirtschaftlichkeit geht eine aktuelle Studie nach [van Wifferen 2025]. Hier wurde bei Personen mit Darmkrebs in der Familie die Darmspiegelung aller fünf Jahre mit einer zehnjährigen Koloskopie in Kombination mit zweijähriger FIT-Testung verglichen. Bei einem zweifach erhöhten Darmkrebsrisiko verhinderte diese Strategie 0,8 zusätzliche CRC-Todesfälle, gewann 15,8 zusätzliche QALYs bei 731 weniger Koloskopien und sparte 98.000 \$ über die Lebenszeit von 1.000 Personen im Vergleich zur aktuellen Überwachung (Darmspiegelung aller fünf Jahre) ein.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass nicht-invasive Tests möglicherweise einen zunehmenden Stellenwert in der Darmkrebsvorsorge haben werden, um die Bevölkerung umfassend mit Vorsorgemaßnahmen zu erreichen und die wertvolle Ressource der Darmspiegelung gezielter einsetzen zu können. Die Studie von Petersen et al trägt dazu bei, die bestmögliche Kombination aus nicht-invasiven und endoskopischen Verfahren auswählen zu können.

Literatur

Randel KR, Botteri E, de Lange T, Schult AL, Eskeland SL, El-Safadi B, Norvard ER, Bolstad N, Bretthauer M, Hoff G, Holme Ø. Performance of Faecal Immunochemical Testing for Colorectal Cancer Screening at Varying Positivity Thresholds. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025 Jan;61(1):122-131. doi: 10.1111/apt.18314. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39373173; PMCID: PMC11636076.

van Wifferen F, Greuter MJE, van Leerdam ME, Spanier MBW, Dekker E, Vasen HFA, Lansdorp-Vogelaar I, Canfell K, Meijer GA, Bisseling TM, Hoogerbrugge N, Coupé VMH. Combining Colonoscopy With Fecal Immunochemical Test Can Improve Current Familial Colorectal Cancer Colonoscopy Surveillance: A Modelling Study. *Gastroenterology.* 2025 Jan;168(1):136-149. doi: 10.1053/j.gastro.2024.08.025. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39214503.