

Original-Titel

Intervallkarzinome nach Durchführung einer fäkalen immunochemischen Testung (FIT)

Autoren:

Van der Vlugt, M. et al. Interval colorectal cancer incidence among subjects undergoing multiple rounds of fecal immunochemical testing. *Gastroenterology*, 2017;153:439-447

Kommentar:

Prof. Dr. Rainer Porschen, Bremen, 11.12.2017

Über die Rate der Intervallkarzinome nach FIT liegen nur wenige Daten vor. In den Niederlanden wurde von 2006-2014 ein KRK Screening mittels zweijährlichem FIT durchgeführt (Teilnehmer Alter 50-74 Jahre) (van der Vlugt). In diese Studie wurden die Daten für die Detektion von KRK mittels Screening (SD-KRK) mit den KRK's, die nicht mittels Screening detektiert wurden verglichen (NON-SD-KRK; FIT-Intervallkarzinome, Koloskopieintervallkarzinome, Karzinome bei Nicht-Teilnehmern). Der FIT wurde mit OC-Sensor und in 2014 randomisiert mit dem OC-Sensor oder FOB-Gold Test durchgeführt. Ein Wert von 10 µg Hämoglobin/Gramm Stuhl wurde als Schwellenwert festgelegt. Bei positivem FIT-Ausfall wurde eine Koloskopie innerhalb von 4 Wochen terminiert. Von 27.304 eingeladenen Teilnehmern nahmen 18.716 (68,5%) an mindestens 1 FIT teil. Bei 3.005 Personen fiel der FIT positiv aus. Bei 2.762 dieser Personen wurde eine Koloskopie durchgeführt. Bezogen auf die totale Kohorte von 27.304 Personen wurde ein KRK bei 269 eingeladenen Teilnehmern entdeckt: bei 160 Teilnehmern verglichen mit 109 Nicht-Teilnehmern. Bei den 160 Teilnehmern handelte es sich um 116 SD-KRK's (72%), 27 FIT Intervallkarzinome (17%), 9 Koloskopieintervallkarzinome (6%), 5 KRK's in FIT-Teilnehmern, die nicht zur Koloskopie gegangen waren (3%) und 3 KRK's, die während der Überwachung entdeckt wurden. Die FIT Intervallkarzinomrate lag bei 23%, somit besaß der FIT eine Sensitivität zur Detektion eines KRK's von 77%. FIT-entdeckte KRK's, FIT- Intervallkarzinome und KRK bei Nicht-Teilnehmern befanden sich größtenteils im distalen Kolon (71%, 63%, 62%). Koloskopieintervallkarzinome fanden sich dahingegen oft im proximalen Kolon (78%). Bei Detektionen mittels FIT-Screening befanden sich die Karzinome überwiegend im prognostisch günstigen Stadium I/II. Dies führte auch zu einer signifikant verbesserten Überlebenszeit in dieser Gruppe.

Kommentar:

In der Regel wird als Intervallkarzinom ein kolorektales Karzinom definiert, das 6-36 Monaten nach Durchführung einer Koloskopie detektiert wird. Arbeiten, die diese Definition benutzt haben und die überprüft haben, wie oft eine Koloskopie bei Diagnose eines kolorektalen Karzinoms 6-36 Monaten vorher durchgeführten worden sind, geben den Anteil der Intervallkarzinome mit 7,2-9 % an. Intervallkarzinome treten häufiger im proximalen als im distalen Kolorektum auf (9,9-12,4 % vs. 4,5-6,8 %). Die Höhe des Prozentsatzes von Intervallkarzinomen ist sicherlich auch abhängig von qualitativen Aspekten: Studien lassen vermuten, dass niedrigere Raten von Intervallkarzinomen beobachtet werden, wenn die Koloskopie von Gastroenterologen durchgeführt worden ist. Die Ätiologie von Intervallkarzinomen lässt sich zurückführen auf:

- übersehene Läsionen
- inkomplette Polypektomien
- rasch wachsende neue kolorektale Karzinome

Die Adenomdetektionsrate (ADR) gilt als Qualitätsparameter der Koloskopie. Die ADR korreliert invers mit dem Risiko eines Intervallkarzinoms. Eine Analyse des KRK-Screening Programms in Polen untersuchte, ob eine Verbesserung der ADR zu einem reduzierten Intervallkarzinomrisiko führt (Kaminski). In die Studie wurden 146.860 Koloskopien - untersucht durch 294 Endoskopiker - aufgenommen. Die mediane Anzahl von Screening-Koloskopien pro Endoskopiker im Studienzeitraum 2004-2008 lag bei 332 (Bereich 187-623). Die ADR wurde dabei in Quintile unterteilt (Gruppe 1: $\leq 11,21\%$; Gruppe 2: 11,22-15,10%; Gruppe 3: 15,11-19,17%; Gruppe 4: 19,18-24,56%; Gruppe 5: $> 24,56\%$). Eine Verbesserung bestand in der Zunahme um mindestens eine ADR-Quintile oder Beibehaltung der höchsten Kategorie. Während des Studienzeitraums verbesserten 74,5% Endoskopiker ihre ADR. Der Prozentsatz in Gruppe 5 stieg von 8,1 auf 31,0% an. Als Intervallkarzinom wurden solche Karzinome definiert, die zwischen dem Zeitpunkt der Screeningkoloskopie und dem Zeitpunkt der empfohlenen Kontrollkoloskopie auftrat. Das mediane Follow-up aller Studienpersonen lag bei 5,8 Jahren. Es traten 168 Intervallkarzinome auf (10,1% aller entdeckten Karzinome), im Median 3,5 J. nach der Screening-Koloskopie. Die Anzahl der Intervallkarzinome pro 100.000 Personenjahre nahm von 2004 bis 2008 von 26,0 auf 14,7 ab. Die Verbesserung der ADR führte zu einer Abnahme des Intervallkarzinomrisikos (HR 0,63) und des KRK-Todesrisikos (HR 0,50).

Nach Guaiac-basiertem FOBT beträgt die Rate an Intervallkarzinomen 48-55%. Es ist bekannt, dass die Sensitivität des FIT besser ist als die des FOBT bzgl. der Detektion von kolorektalen Karzinomen. Die US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer legt eine Konsensempfehlung zum Einsatz des FIT im Screening des KRK vor. Die Sensitivität des FIT zur Detektion eines kolorektalen Karzinoms (KRK) variiert von 25-100% (im Mittel 79%) und ist abhängig vom eingestellten Cutoff Wert zum Nachweis von fäkalem Hämoglobin. Dieser schwankt von 6-300 $\mu\text{g Hb/g Stuhl}$. Es wird empfohlen, die Tests auf einen Cut-off von 20 $\mu\text{g Hb/g Stuhl}$ einzustellen und einen FIT wiederholt in jährlichen Intervallen durchzuführen - Standardscreeningverfahren bleibt aber die Koloskopie. Die Entscheidung für einen Cutoff von 20 $\mu\text{g Hb/g Stuhl}$ ist aber aus Praktikabilität getroffen worden, da die in den USA gehandelten Teste diesen Wert verwenden.

Erstmalig werden in der holländischen Studie Daten zum FIT-Intervallkarzinom mit langem Follow-up vorgelegt. Im Vergleich zu dem FOBT weist der FIT eine geringere Rate an Intervallkarzinomen auf. Demzufolge wird das in den Niederlanden eingeführte Screening Programm mit einem FIT durchgeführt, dies resultiert auch in hohen Teilnahmeraten: 73% in 2015. In einer schwedischen Studie mit Cut-off 80 $\mu\text{g Hämoglobin/Gramm Stuhl}$ wurde eine FIT Intervallkarzinomrate von 51% beschrieben. Bei Reduktion des Cut-off's auf den auch in der holländischen Studie benutzten Schwellenwert von 10 $\mu\text{g Hämoglobin/Gramm Stuhl}$ sank

die Intervallkarzinomrate auf 38%. Dies führte naturgemäß zu einer signifikanten Zunahme in der Anzahl der durchgeführten Koloskopien. Auffallend ist die Anzahl von 9 Teilnehmern mit einem Koloskopieintervallkarzinom (KRK diagnostiziert nach negativer Koloskopie nach einem positiven FIT innerhalb des vorgeschlagenen Überwachungsintervalls). Dies weist noch einmal auf die absolute Notwendigkeit einer ausreichenden Stuhlreinigung vor Koloskopie und die Wichtigkeit einer qualitätsgestützten Durchführung hin.

Das Problem des Cutoff Wertes wird auch in dem holländischen Screeningprogramm (Toes-Zoutendijk) angesprochen. Ein FIT wurde alle 2 Jahre angeboten. 529.056 der 741.914 eingeladenen Personen (71,3%) nahmen daran teil. Im ersten Jahr des Screeningprogramms wurden 2483 KRK und 12030 fortgeschrittene Adenome entdeckt. Die FIT-Positivitätsrate lag bei 10,6% - deutlich höher als erwartet. Deshalb wurde der Cutoff Wert von 15 auf 47 µg Hb/g Stuhl erhöht. Dadurch fiel die Positivitätsrate auf 6,7% (PPV Anstieg von 42,1 auf 49,1%). In einer anderen holländischen Studie (Wienten) wird ein Cutoff von 10 µg Hb/g Stuhl benutzt, die Rate an positiven Testen lag bei 8,4%. Eine Erhöhung des Cutoffs auf 15 µg Hb/g Stuhl führte zu einer Reduktion der Koloskopierate um 11%, 6% der fortgeschrittenen Neoplasien wären nicht gefunden worden.

Literatur:

Kaminski MF, et al. Increased rate of adenoma detection associates with reduced risk of colorectal cancer and death. *Gastroenterology* 2017;153:98-105

Toes-Zoutendijk E, et al. Real-time monitoring of results during first year of Dutch colorectal cancer screening program and optimization by altering fecal immunochemical test cut-off levels. *Gastroenterology* 2017;152:767-775.

Van der Vlugt, M. et al. Interval colorectal cancer incidence among subjects undergoing multiple rounds of fecal immunochemical testing. *Gastroenterology*, 2017;153:439-447

Wienten E, et al. Effects of increasing screening age and fecal hemoglobin cutoff concentrations in a colorectal cancer screening program. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1771-1777