

Vanessa Erben

Dr. sc. hum.

Metabolomics for risk assessment and early detection of colorectal neoplasms

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Darmkrebs (kolorektales Karzinom, KRK) ist, weltweit betrachtet, die dritthäufigste Krebserkrankung. Die Chancen auf Heilung sind gut, wenn der Krebs früh und in einem lokalen Stadium entdeckt wird, aber die Vorstufen entwickeln sich häufig ohne Symptome und die Mortalität steigt, wenn die Erkrankung erst spät entdeckt wird. Aufgrund der langen Entstehungszeit sind die Chancen zur Früherkennung und Heilung besser als bei anderen Krebserkrankungen. Der heutige Gold-Standard zur Entdeckung von Darmkrebs und seinen Vorstufen ist die Koloskopie, die als aufwändige und invasive Maßnahme aber nur begrenzte Akzeptanz erfährt. Daher werden dringend neue, nicht-invasive Biomarker zur Früherkennung von Darmkrebs und seinen Vorstufen benötigt.

Die systematische Literaturrecherche ergab eine Vielzahl von Metabolomics-Studien, die sich mit Biomarkern zur Früherkennung kolorektaler Neoplasien befassen. Kombinationen von Biomarkern waren einzelnen Biomarkern bezüglich der diagnostischen Aussagekraft überlegen. Obwohl die Studien über unterschiedlichste Marker zur Früherkennung berichten, gibt es einige Gemeinsamkeiten. Als vielversprechende Marker wurden Aminosäuren im Blut sowie Nukleoside im Urin identifiziert. Dennoch fehlt in vielen Studien eine verlässliche Form der Validierung.

Ein Biomarker-Panel zur Differenzierung klinischer KRK Fälle von gesunden Probanden zeigte eine scheinbar sehr hohe diagnostische Performance mit einer AUC von 91.1% nach der .632+ Bootstrap-Korrektur für Über-Optimismus. Die unabhängige Validierung dieses Panels unter Teilnehmern eine Screening-Studie zeigte eine sehr viel niedrigere AUC von 55.1% für KRK. Biomarker-Panels, die speziell für Screening-Studien entwickelt wurden, zeigten .632+ bootstrap-korrigierte AUCs von 66.2% for KRK und 55.2% für fortgeschrittene Neoplasien. Nach der klinischen Manifestation und Diagnose von KRK kommt es zu sekundären Änderungen des Metaboloms. Aus diesem Grund ist die Bildung und Validierung eines Metaboliten-Panels für Darmkrebs in Vorsorge-Studien erforderlich, um das Potential der Biomarker im Screening valide zu evaluieren.

Verschiedene im Blut messbare Leberparameter scheinen mit dem KRK assoziiert zu sein. Signifikantere Unterschiede wurden in den Plasma-Konzentrationen der Leberwerte zwischen klinischen Darmkrebs-Fällen und Kontrollen gefunden, dagegen fanden sich kaum Unterschiede in der Screening-Studie. In der Fall-Kontroll Studie ergab sich ein negativer Zusammenhang zwischen CHE-Konzentrationen im Blut und dem Darmkrebs-Risiko. Besonders in frühen und asymptomatischen Patienten scheinen sich noch keine Veränderungen der Leber-Parameter im Blut manifestiert zu haben.

Mit verschiedenen Aufarbeitungs-Methoden wurden bis zu 340 Metabolite unterschiedlicher chemischer Klassen aus Stuhlproben von gesunden Studienteilnehmern gewonnen. Polare Metabolite konnten mit jedem der getesteten Protokolle extrahiert werden, andere Metabolite, besonders Lipid-Spezies, waren stärker von der Extraktions-Methode abhängig. Triglyceride und Acylcarnitine waren nur in geringen Mengen im Stuhl nachweisbar. Protokolle, bei denen Isopropanol oder eine Extraktion mit Ethanol oder Methanol mit einem folgenden Trocknungsschritt verwendet wurden, scheinen anderen Methoden bei der Metaboliten-Messung überlegen zu sein.

Eine Vielzahl von Metaboliten wurde in Blut, Urin und Stuhl Proben (504, 331 und 131) bei Teilnehmern einer Screening-Studie gemessen. Stuhl und Urin Metabolite waren eher negativ korreliert. Metabolite in Blut und Stuhl und in Blut und Urin waren öfter positiv korreliert. Signifikante Konzentrations-Unterschiede wurden zwischen Probanden mit und ohne fortgeschrittenen kolorektalen Neoplasien in allen Bio-Materialien nachgewiesen. Ein Biomarker-Panel konnte KRK Fälle von Individuen ohne Neoplasien mit guter diagnostischer Performance unterscheiden. Ein Plasma-Metaboliten Panel zeigte eine .632+ bootstrap-korrigierte AUC von 60.1%, aber die AUCs waren niedriger bei der Validierung in den anderen Bio-Materialien. Spezifische Panels in Stuhl und Urin zeigten niedrigere Werte als das Plasma-Panel. Blut-basierte Biomarker-Panels sollten denen aus Stuhl oder Urin vorgezogen werden. Nach Kombination aller Metaboliten aus Blut, Stuhl und Urin wurde eine .632+ bootstrap-korrigierte AUC von 60.2% für fortgeschrittene Adenome und 71.7% für KRK erreicht.

Weitere Untersuchungen zu Metabolomics-Biomarkern sind notwendig, bevor deren breite Anwendung im Praxis-Alltag möglich wird. Im Besonderen sind große Studien in Screening-Settings nötig, um die Ergebnisse extern zu validieren. Die Kombination von Metabolomics mit anderen ‚-omics‘ Ansätzen könnte die diagnostische Performance der Biomarker-Panels zur Früherkennung von Darmkrebs und besonders der klinisch relevanten Vorstufen weiter verbessern.