

Stuhl-DNA-Test – eine neue Bedrohung für die Vorsorge-Koloskopie ?

Thomas Rösch, Hamburg und Michael Bretthauer, Oslo

N Engl J Med. 2014;370:1287-97

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening

Thomas F. Imperiale, M.D., David F. Ransohoff, M.D., Steven H. Itzkowitz, M.D.,
Theodore R. Levin, M.D., Philip Lavin, Ph.D., Graham P. Lidgard, Ph.D.,
David A. Ahlquist, M.D., and Barry M. Berger, M.D.

Background

An accurate, noninvasive test could improve the effectiveness of colorectal-cancer screening.

Methods

We compared a noninvasive, multitarget stool DNA test with a fecal immunochemical test (FIT) in persons at average risk for colorectal cancer. The DNA test includes quantitative molecular assays for *KRAS* mutations, aberrant *NDRG4* and *BMP3* methylation, and β -actin, plus a hemoglobin immunoassay. Results were generated with the use of a logistic-regression algorithm, with values of 183 or more considered to be positive. FIT values of more than 100 ng of hemoglobin per milliliter of buffer were considered to be positive. Tests were processed independently of colonoscopic findings.

Results

Of the 9989 participants who could be evaluated, 65 (0.7%) had colorectal cancer and 757 (7.6%) had advanced precancerous lesions (advanced adenomas or sessile serrated polyps measuring ≥ 1 cm in the greatest dimension) on colonoscopy. The sensitivity for detecting colorectal cancer was 92.3% with DNA testing and 73.8% with FIT ($P = 0.002$). The sensitivity for detecting advanced precancerous lesions was 42.4% with DNA testing and 23.8% with FIT ($P < 0.001$). The rate of detection of polyps with high-grade dysplasia was 69.2% with DNA testing and 46.2% with FIT ($P = 0.004$); the rates of detection of serrated sessile polyps measuring 1 cm or more were 42.4% and 5.1%, respectively ($P < 0.001$). Specificities with DNA testing and FIT were 86.6% and 94.9%, respectively, among participants with nonadvanced or negative findings ($P < 0.001$) and 89.8% and 96.4%, respectively, among those with negative results on colonoscopy ($P < 0.001$). The numbers of persons who would need to be screened to detect one cancer were 154 with colonoscopy, 166 with DNA testing, and 208 with FIT.

Conclusions

In asymptomatic persons at average risk for colorectal cancer, multitarget stool DNA testing detected significantly more cancers than did FIT but had more false positive results. (Funded by Exact Sciences; ClinicalTrials.gov number, NCT01397747.)

Was Sie hierzu wissen müssen

- Stuhltests haben sich vom klassischen okkulten Stuhlbluttest (fecal occult blood test, FOBT) zunehmend zu immunologischen Stuhltests (fecal immunologic test, FIT) verlagert, vor allem in Ländern mit neueingeführten Vorsorge-Programmen wie Holland (1-5).** Gesucht wird natürlich nicht nur nach Karzinomen (möglichst im Frühstadium, sondern vor allem nach koloektalen Adenomen, wobei hier die fortgeschrittenen Adenome (< 1 cm, villöse Anteile, hochgradige Dysplasien) am meisten zählen und auch in vielen Studien als Meßparameter dienen. Hier lag zum einen in einer Studie vor der Einführung die Akzeptanz des FIT erstaunlicherweise höher als die des FOBT (61.5 vs. 49.5%), zum anderen war die Ausbeute an fortgeschrittenen Adenomen war ebenfalls höher (2.4 vs. 1.1%) (5). Allerdings ist die Performance verschiedener FIT-Tests sehr unterschiedlich (6-8). In Holland wird der sog. OC Sensor-Test (Eiken Chemical, Tokyo, Japan) verwendet, in der vorliegenden Studie der OC FIT-CHEK-Test (Polymedco, Cortland Manor, New York). In Deutschland wurde der OC-Sensor-Test mit zwei weiteren FIT-Tests verglichen, die sich untereinander nicht wesentlich unterschieden (Sensitivität für fortgeschrittene Adenome 20-25%, Spezifität 95-97%) (10).
- Trotz unterschiedlicher Stuhltests sind FIT-Tests nur begrenzt aussagekräftig für kolorektale Adenome, sodass sensitivere und gleichzeitig spezifische Stuhltests ihren Platz finden würden.** Sensitivitätsraten von 20-30% sind verbesserungswürdig, allerdings – was auch sehr wichtig ist – ohne signifikante Einbußen in der Spezifität, damit nicht mehr als 10% der Tests als falsch positiv gewertet werden müssen und nicht zu viele Koloskopien umsonst stattfinden. Die neuesten EU-Leitlinien schlussfolgern, dass FIT-Tests dem FOBT überlegen sind und zu höherer Akzeptanz führen, doch es erfolgt keine Festlegung auf einen spezifischen FIT-Test (11).
- Ein vor Jahren vorgestellter und modifizierter Stuhl-DNA-Test wurde jetzt in einer großen amerikanischen Studie im Vergleich zu FIT mit der Koloskopie als Goldstandard getestet (12-14).** Insgesamt wurden etwas mehr als 12.000 Personen eingeschlossen und letztlich waren 9989 auswertbar; 65 hatten bei der Koloskopie Karzinome, 757 fortgeschrittene Adenome und 2893 nicht-fortgeschrittene, also meist kleine Adenome. Bei 6274 Personen wurde nichts gefunden. Die Patienten mußten vor der Koloskopie-Vorbereitung (keine diätetischen Einschränkungen) Stuhl abgeben. Goldstandard war die jeweilige Vorsorge-Koloskopie, die 90 Stellen innerhalb von fast 1 ½ Jahren durchgeführt wurde.
- Die Resultate zeigen bei einer begrenzten Anzahl von Karzinomen (n=65) eine Sensitivität von 92%, bei fortgeschrittenen Adenomen eine von 42%; diese Werte lagen um etwa 20% über denen des FIT-Tests. Die Spezifität lag bei 87%, damit etwas schlechter als FIT (95%).** Im Einzelnen sahen die Zahlen so aus (14):

Sensitivität bei	N	Fecal DNA	FIT
Karzinom	65	92.3%	73.8%
Karzinome Stadium I-III	60	93.3%	73.3%
Karzinome und HGD	104	83.7%	63.5%
Fortgeschrittene Adenome	757	42.4%	23.8%
Nicht-fortgeschrittene Adenome	2893	17.2%	7.6%
<hr/>			
Spezifität bei			
Normaler Koloskopie	4457	89.8%	96.4%
Normaler Koloskopie + nicht-fortg. Adenome	9167	86.6%	94.9%

- **Einschränkungen der Studie sind eine gewisse Patientenvorauswahl sowie die unklare Praktikabilität und Akzeptanz dieses Tests; Uptake-Studien sind sicherlich noch vonnöten.** Insgesamt wurden von initial 12766 Personen mit Einverständnis 1760 ausgeschlossen, da sie ihr Einverständnis zurückzogen oder doch keine Koloskopie durchgeführt wurde. 689 wurden ausgeschlossen wegen technischer Probleme bei der Stuhlsammlung oder –Auswertung (6.2%); inwieweit dies mögliche spätere Alltagsbedingungen widerspiegelt, sei dahingestellt. Weitere 304 wurden wegen unvollständiger oder nicht gut vorbereiteter Koloskopie ausgeschlossen (2.8%) und bei 34 funktionierte der FIT-Test nicht. Insgesamt also eine – aus Studiengründen – positive Selektion. Stuhl für die fäkale DNA-Bestimmung muß in einer relativ großen Box (etwa wie eine Schuhschachtel) abgegeben werden, sodaß Vorsorge-Programme mit Versandmethoden derzeit logistisch noch eine Herausforderung darstellen. Weitere und vor allem Akzeptanz- oder Uptake-Studien werden zeigen, wie sich dieser Test unter Alltagsbedingungen in die Kolonvorsorge eingliedern ließe. Die Koloskopie ersetzt er derzeit sicher nicht, ein guter und praktikabler Filtertest wird aber eines Tages die Koloskopien auf die vorwiegend therapeutischen reduzieren, bei gleichzeitig möglicher Erhöhung durch größere Akzeptanz solcher Screening-Tests. Bluttests sind derzeit in der Breitenanwendung noch nicht Realität (15)

Literatur

1. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AH, Stegeman I, Kraaijenhagen RA, Fockens P, van Leerdam ME, Dekker E, Kuipers EJ. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol.* 2012 Oct;107(10):1570-8. doi: 10.1038/ajg.2012.249. Epub 2012 Jul 31.
2. Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, Kuipers EJ, van Leerdam ME, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut.* 2013 May;62(5):727-34. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301917. Epub 2012 Apr 5.
3. van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, Reijerink JC, Mannetje H, van der Togt AC, Habbema JD, van Leerdam ME, Kuipers EJ. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut.* 2013 Mar;62(3):409-15. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301583. Epub 2012 Mar 2.
4. Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen JB, Van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, Habbema JD, Van Ballegooijen M. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1648-55.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.020. Epub 2011 Jul 22.
5. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, van der Togt AC, Habbema JD, Kuipers EJ. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut.* 2010 Jan;59(1):62-8. doi: 10.1136/gut.2009.177089. Epub .
6. Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, Bouvier V, Levillain R, Ruiz A, Lantieri O, Launoy G, Guittet L. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2013 May;144(5):918-25. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.042. Epub 2013 Feb 1.
7. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med.* 2009 Feb 3;150(3):162-9.
8. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med.* 2009 Feb 3;150(3):162-9.
9. Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar;105(3):682-90. doi: 10.1038/ajg.2009.668. Epub 2009 Dec 1.
10. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer.* 2013 Sep;49(14):3049-54. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.023. Epub 2013 May 22.

11. von Karsa L, Patnick J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Executive summary. *Endoscopy*. 2012 Sep;44 Suppl 3:SE1-8. Epub 2012 Sep 25.
12. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, Knigge K, Lance MP, Burgart LJ, Hamilton SR, Allison JE, Lawson MJ, Devens ME, Harrington JJ, Hillman SL. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2008 Oct 7;149(7):441-50, W81.
13. Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR, Butz ML, Thibodeau SN, Rabeneck L, Paszat LF, Kinzler KW, Vogelstein B, Bjerregaard NC, Laurberg S, Sørensen HT, Berger BM, Lidgard GP. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):248-56; quiz e25-6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.031. Epub 2011 Nov 4.
14. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM: Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *NEJM* 2014 Apr 3;370(14):1287-97
15. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, Mongin SJ, Burger M, Payne SR, Castañón-Vélez E, Blumenstein BA, Rösch T, Osborn N, Snover D, Day RW, Ransohoff DF; PRESEPT Clinical Study Steering Committee, Investigators and Study Team. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014 Feb;63(2):317-25. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304149. Epub 2013 Feb 13.