

Bluttest zur Darmkrebsfrüherkennung

mSEPT9 und andere Biomarker

Bis heute verfügbare Methoden zur Früherkennung kolorektaler Karzinome wie Koloskopie und Stuhltests weisen eine zu geringe Akzeptanz auf. Ein neuer Bluttest, der im Rahmen des europäischen Krebskongresses ECCO 15/ESMO 34 in Berlin im letzten Jahr vorgestellt und mittlerweile in einer grossen, prospektiven Studie getestet wurde, soll dazu beitragen, die Situation in Zukunft zu verbessern.

Therese Schwender

Darmkrebs fordert nach Lungenkrebs die meisten Todesopfer. In Europa wurde im Jahr 2006 bei 413 000 Patienten Darmkrebs festgestellt, und 207 000 Personen starben daran (1). Die Mortalitätsrate kann jedoch gesenkt werden, wenn der Krebs frühzeitig erkannt und behandelt wird. Als Screeningmethoden boten sich bis anhin die Koloskopie und verschiedene Stuhltests an. Obwohl in der Schweiz Vorsorge Richtlinien bestehen, die ab einem be-

stimmten Alter ein regelmässiges Screening empfehlen, nutzt nur eine Minderheit der Zielgruppe diese Möglichkeit. Der am häufigsten genannte Grund dafür ist die unangenehme und umständliche Anwendung beider Methoden. Die Akzeptanz eines Screenings könnte sich in Zukunft dank eines neuartigen Bluttests verbessern.

Testprinzip

Der Septin-9-Test zur Darmkrebsfrüherkennung beruht auf dem biologischen Phänomen, dass Darmtumore bereits in ihrem frühesten Stadium DNA ins Blut abgeben. Diese darmkrebspezifische DNA eignet sich damit als Biomarker für das Vorliegen einer Erkrankung. Man kann die Krebs-DNA im Blut von der dort ebenfalls vorliegenden DNA normaler Zellen unterscheiden, weil bei Krebs das Methylierungsmuster einiger Gene verändert ist. Lofton-Day et al. untersuchten das Methylierungsmuster dreier verschiedener, potenzieller Biomarker und stellten dabei fest, dass das Muster des Gens Septin 9 das Vorliegen von Darmkrebs signifikant genauer vorherzusagen vermochte als die zwei anderen untersuchten Gene (2). Daraufhin wurde eine Technologie entwickelt, mit deren Hilfe sich dieser Biomarker, das sogenannte mSEPT9, routinemässig im Blut nachweisen lässt.

Wie zuverlässig ist der Septin-9-Test?

Die Zuverlässigkeit des Septin-9-Tests wurde zunächst in Fallkontrollstudien anhand klinischer Proben von Darmkrebspatienten in den Stadien I bis IV und gesunden Kontrollen untersucht. Grützmann et al. stellten fest, dass die Sensitivität des Tests absolut unabhängig von der Lokalisation des Tumors innerhalb des Kolons ist (3). DeVos et al. führten eine Weiterent-

wicklung und Validierung des Tests durch, um dessen automatisierten und standardisierten Einsatz innerhalb eines Labors zu ermöglichen (4). In einer verblindeten, unabhängigen Teststudie mit 245 Plasmaproben von 90 Kolorektalkarzinompatienten (Stadium I bis IV) konnte dieses mit dem Test in 62 Fällen nachgewiesen werden (69% Sensitivität). Von den 86 Tumoren der Stadien I bis III wurden 58 nachgewiesen (Sensitivität 67%). Als Negativkontrollen lagen die Koloskopiebefunde von 155 Patienten vor. Die Blutplasma Proben dieser Patienten wurden in 138 Fällen negativ getestet (89% Spezifität).

Die Ergebnisse zu Spezifität und Sensitivität aus den genannten Fallkontrollstudien wurden mittlerweile in einer grossen, prospektiven Studie (PRESEPT) im Wesentlichen bestätigt. Zwischen Juni 2008 und Dezember 2009 wurden an 32 klinischen Zentren in den USA und Deutschland insgesamt 7941 Probanden mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko für Darmkrebs und Anspruch auf Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchungen in die Studie aufgenommen. Unter den Studienteilnehmern befanden sich 53 Patienten mit zuvor nicht diagnostiziertem Darmkrebs, die durch eine bei allen Studienteilnehmern durchgeführte Darmspiegelung entdeckt worden waren. Von 51 Darmkrebsfällen mit gültigem Septin-9-Messergebnis (in einem der beteiligten Labore kam es zu gerätebedingten Fehlmessungen) wurden 32 Fälle durch den Septin-9-Nachweis korrekt als Darmkrebsfälle identifiziert. Dies entspricht einer Spezifität von 89 Prozent und einer Sensitivität von 63 Prozent. In dem Patientenkollektiv der PRESEPT-Studie durfte man sich nach Angaben des Herstellers also zu 99,7 Prozent sicher sein, dass ein Patient mit negativem Septin-9-Befund tatsächlich keinen Darmkrebs hat (5).

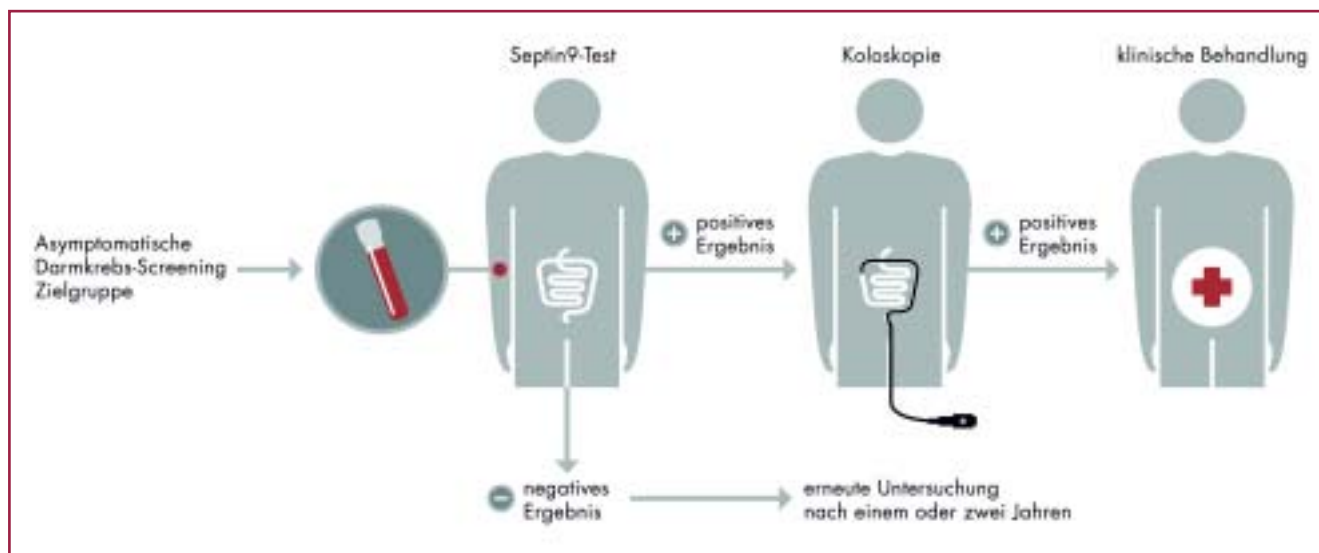


Abbildung: Das klinische Prinzip des Septin-9-Tests

Grundsätzlich wird empfohlen, bei einem positiven Resultat im Septin-9-Test eine Koloskopie durchzuführen. Negativ getestete Patienten sollten den Test nach ein bis zwei Jahren im Rahmen einer Routineuntersuchung beim Hausarzt wiederholen. In der Schweiz wird das Septin-9-Testverfahren seit Juli 2009 von der Viollier AG angeboten. Inzwischen wurde der Test auch als CE-gekennzeichnetes Diagnostikum für die breite Anwendung in Europa eingeführt.

Weitere Biomarker werden evaluiert

Neben dem Septin-9-Test wurden am Krebskongress ECCO 15/ESMO 34 in Berlin Daten zu weiteren Biomarkern vorgestellt, die sich in Zukunft möglicherweise ebenfalls für das Screening eignen. Louwagie et al. stellten ein häufiges Auftreten zweier erst seit Kurzem bekannter Methylierungsgene, SYNE1 und FOXE1, im Blutplasma von Patienten mit Dickdarmkrebs fest (6). Sie führten entsprechende Tests bei 242 Kontrollpersonen und 22 Darmkrebspatienten durch. Die Sensitivität und Spezifität der Kombination von SYNE1 und FOXE1 betrug dabei 77 beziehungsweise 91 Prozent. Für SYNE1 allein lag die Spezifität bei 94 Prozent und die Sensitivität bei 68 Prozent. In einer anderen Arbeit untersuchten Forscher einen weiteren Bluttest, der zur Tumordiagnose bei Patienten mit Dickdarm-, Rektal- oder Magenkrebs beitragen könnte (7). Wie Professor Ulrike Stein vom Experimental and Clinical Research Center (ECRC)

Berlin sagte, kann der Test aber auch die Wahrscheinlichkeit prognostizieren, mit der Patienten mit diesen Krebsdiagnosen Metastasen entwickeln werden. Stein und ihr Team entnahmen täglich Blutproben stationär und ambulant behandelter Patienten, und zwar von 185 Patienten mit Kolonkarzinom, 190 mit Rektumkarzinom und 91 mit Magenkrebs. Ausserdem analysierten sie das Blut von 51 gleichaltrigen, nicht an Krebs erkrankten Freiwilligen. In den Proben suchten sie nach der S100A4-mRNS. «Wir konnten feststellen, dass in der Gruppe der Krebspatienten erheblich grössere Mengen an S100A4mRNS auftraten als in der tumorfreien Kontrollgruppe, und zwar unabhängig davon, ob sie an Darm- oder Magenkrebs erkrankt waren», berichtete Stein. «Bei Vorliegen von Metastasen war der Wert sogar noch höher als bei Patienten, deren Krankheit noch nicht metastasiert war. Vor allem aber zeigte eine prospektive Datenanalyse, dass die nachbetreuten Patienten, die später Metastasen entwickelten, in der ursprünglichen Blutuntersuchung höhere S100A4-Werte aufgewiesen hatten als jene, deren Krebs bis dato nicht metastasierte. Das bedeutet, wir werden in Zukunft möglicherweise jene Patienten präziser erkennen können, deren Krebserkrankung wahrscheinlich metastasieren wird.» Da sich der neue Test möglicherweise auch zur Identifizierung von Tumoren bei Patienten eignet, die noch keine Krankheitsanzeichen haben, könnte er ein wirksames Instrument für das Screening der Bevölkerung auf gastrointestinale

Karzinome darstellen. Ob das zutrifft, muss in einer grossen prospektiven Versuchsanordnung erst noch überprüft werden. ♦

Therese Schwender

Literatur:

1. Ferlay J. et al.: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18: 581–592.
2. Lofton-Day C. et al.: DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem* 2008; 54: 414–423.
3. Grützmann R. et al.: Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One* 2008; 3: e3759.
4. deVos T. et al.: Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem* 2009; 55: 1337–1346.
5. Pressemitteilung des Unternehmens Epigenomics vom 8. März 2010.
6. Louwagie J. et al.: A Plasma-based colorectal cancer (CRC) screening assay using DNA methylation markers – first results of multicenter studies. *Eur J Cancer* 2009; 7 (Suppl): 9, Abstract 12LBA.
7. Stein U. et al.: S100A4 transcripts in blood of colon, rectal, and gastric cancer patients: development of a new blood-based assay for improved diagnosis and prognosis. *Eur J Cancer* 2009; 7 (Suppl): 9, Abstract 13LBA.