

Kolonkarzinome - Früherkennung zahlt sich aus Colox[®], ist ein nicht-invasiver Test zur Darmkrebsvorsorge

Autoren

Dr. Stavros Therianos, Diagnoplex, CEO

Dr. Pierre-Alain Menoud, Spezialist für medizinisch-genetische Analytik FAMH

Einleitung

Mit weltweit über 1,2 Millionen diagnostizierten Fällen und nahezu 600 000 Todesfällen pro Jahr sind Kolonkarzinome (KRK) die dritthäufigste Krebsart und in der Gruppe der Nichtraucher die häufigste Todesursache infolge einer Krebserkrankung. Wird ein in der Darmwand lokalisiertes Karzinom frühzeitig entdeckt (Stadien I und II), ist die Prognose günstig mit einer Fünfjahres-Überlebensrate von über 90 %. Sind die regionären Lymphknoten betroffen (Stadium III), betragen die Überlebenschancen ca. 50 %. Eine nur noch etwa siebenprozentige Überlebenschance besteht, wenn sich bereits Metastasen in anderen Organen gebildet haben (Stadium IV).

In vielen Ländern wurden Richtlinien zur Darmkrebsvorsorge aufgestellt, die jeder Person ab einem Alter von 50 Jahren empfehlen, eine Vorsorgeuntersuchung durchzuführen. Der „Goldstandard“ in diesem Bereich ist nach wie vor die Darmspiegelung (Koloskopie). Trotz der klaren Leitlinien stagniert in Europa der Anteil der Bevölkerung, der an Darmkrebsvorsorgeprogrammen teilnimmt, bei etwa 20 %. Der Grund hierfür sind in erster Linie persönliche Vorbehalte gegenüber einer Darmspiegelung sowie die vorbereitenden Massnahmen vor der endoskopischen Untersuchung des Darms (Abbildung 1).

Eine Alternative sind nicht-invasive Verfahren wie die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl. Leider ist auch da - angesichts der Beschaffenheit und Handhabung des Probenmaterials - die Compliance der Patientinnen und Patienten schwach ausgeprägt.

Vorteile von Colox[®]

Wie bei den meisten Krebserkrankungen erhöht auch im Falle von Darmkrebs eine frühzeitige Diagnose die Gensungschancen beträchtlich. Colox[®] wurde entwickelt, um auf der Basis einer einfachen, routinemässig entnommenen Blutprobe, Kolonadenome sowie frühe und fortgeschrittene KRK-Stadien aufzuspüren. Abgesehen von der generellen Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen bietet der Test folgende Vorteile:

- Bequeme, patientenfreundliche Anwendung: Der Risikoperson wird beim Arztbesuch routinemässig Blut abgenommen; ein Röhrchen peripheres Blut genügt.
- Die Ärztin oder der Arzt behält die Kontrolle über den gesamten Vorgang, von der Anforderung des Tests bis zum Befund, und kann dann, auf der Grundlage der objektiven Risikowahrscheinlichkeit einer kolorektalen Läsion, gemeinsam mit der Patientin oder dem Patienten entscheiden, ob eine Koloskopie durchgeführt werden soll.
- Eine erhöhte Vorsorge-Compliance dank der einfachen Durchführung.

Abbildung 1

Die entscheidenden Zahlen der Darmkrebsproblematik



¹ Countries defined by United Nations Development Programme's Human Development Report as having a Very High or High Human Development; makes up 60% of all CRC deaths.

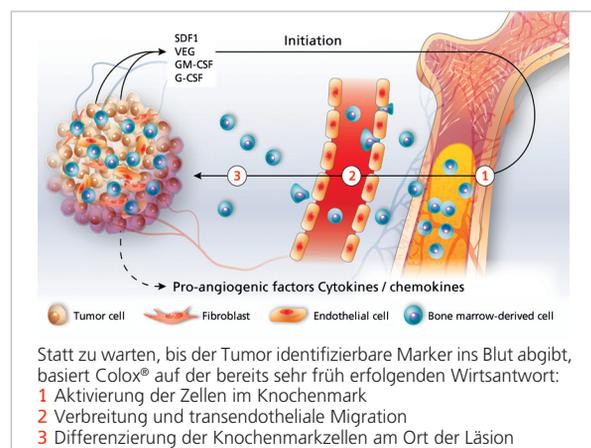
Quelle: American Cancer Society; National Cancer Intelligence Network; Centers for Disease Control and Prevention; OECD statistics; WHO's International Agency for Research on Cancer.

Wirkungsweise und Anwendung

Das wissenschaftliche Konzept, das Colox[®] zugrunde liegt, orientiert sich an der zellulären und molekularen Signalkaskade - vom Knochenmark bis zum Ort der Läsion -, die durch die Entwicklung eines Kolonkarzinoms ausgelöst wird. Das molekulare Signal, welches der Test erkennt, besteht aus 29 Biomarkern (RNA-Molekülen)¹, die bei der Patientenreaktion² eine Rolle spielen. Bei der Patientenreaktion wurde beschrieben, dass die Zytokin- und Chemokin-Sekretion in den frühen Entwicklungsstadien einer Läsion bestimmte Vorgänge stimuliert: (1) die Aktivierung von Zellen aus dem Knochenmark, (2) die Verbreitung und transendotheliale Migration dieser Zellen sowie (3) die Differenzierung dieser aus dem Knochenmark stammenden Zellen am Ort der Läsion (Abb. 2).

Abbildung 2

Colox[®] erkennt die Tumor-Wirt-Interaktion



Grafik nach Shojaei & Ferrara (2007) Laboratory Investigation 87:227-230.



Der Colox®-Test basiert auf einem einfachen Verfahren: Im Rahmen einer Untersuchung entnimmt die Ärztin oder der Arzt eine Blutprobe und schickt sie zur Analyse ins Labor. Dort werden die Nukleinsäuren extrahiert und mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert. Das molekulare Muster wird mit Hilfe eines Algorithmus³ automatisch analysiert. Die Ärztin bzw. der Arzt erhält einen Bericht, auf dessen Grundlage eine Entscheidung erfolgen kann, ob der Patientin oder dem Patienten die Durchführung einer Koloskopie (bei einer Fachärztin bzw. einem Facharzt) empfohlen wird.

■ Ein leistungsfähiger Test, der den Erwartungen der Ärzteschaft entspricht

Die Aussagekraft des Colox®-Tests wurden validiert und im Rahmen einer Studie⁴⁻⁵ mit einer Kohorte von über 1400 Darmkrebs-Risikopersonen (Kontrolluntersuchungen, adenomatöse Polypen > 1 cm, Kolonkarzinome der Stadien I-IV) mit den Koloskopie-Befunden verglichen (Tabelle). Mit Colox® verfügen praktische Ärztinnen und Ärzte heute über ein hervorragendes Instrument, um Patientinnen und Patienten optimal beraten und gegebenenfalls von der Notwendigkeit einer Darmspiegelung überzeugen zu können.

■ Tabelle

Leistungsparameter der verschiedenen Möglichkeiten der Darmkrebsvorsorge

Adenomatische Polypen > 1 cm					
Hersteller/Methode	Produkt	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)	PPV* (in %)	NPV** (in %)
Diagnoplex ¹	Colox®	52,0	92,0	29,3	96,8
FIT ²	OC-Sensor®	28,0	91,0	24,0	92,0
gFOBT ³	Haemocult II	30,8	97,7	16,7	N/A
Koloskopie ⁴⁻⁵	-	(75-95)	(90-98)	(32-75)	(98-99,7)
Kolonkarzinom (KRK): alle Stadien					
Diagnoplex ¹	Colox®	78,0	92,0	4,7	99,8
FIT ²	OC-Sensor®	80,0	91,0	3,0	99,0
gFOBT ³	Haemocult II	37,1	97,7	6,6	N/A
Koloskopie ⁴⁻⁵	-	(80-100)	(90-98)	(3,9-20,1)	(99-100)

¹ Nichita et al., *United European Gastroenterology Journal* (2013); ² Terhaar JS et al. *BMC Gastroenterology* (2012); ³ Allison JE et al. *NEJM* (1996); ⁴ Brewster et al. (1994); Irvine et al. (1988); ⁵ Eisen et al. (2001); Lee et al. (2003); Tsuda et al. (2002).

*PPV: Der Positive Prädiktive Wert gibt an, in wie vielen der positiv getesteten Fälle tatsächlich eine Erkrankung vorliegt.

**PNV: Der Negative Prädiktive Wert gibt an, in wie vielen der negativ getesteten Fälle tatsächlich keine Erkrankung vorliegt.

■ Literatur

¹ L. Ciarloni et al. Discovery of 29-gene signature for colorectal cancer detection in PBMC by high throughput real-time PCR (in preparation).
² C. Nichita et al. A novel gene expression signature in peripheral blood mononuclear cells for early detection of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; (39) 507-17, 2014.
³ A. Bujard et al. Fuzzy logic prediction models for colorectal carcinoma screening test based on qPCR. *Bioinformatics* (submitted).
⁴ S. Monnier-Benoit et al. Colox: a new blood test based on a 29-gene signature for early detection of colorectal cancer (in preparation).
⁵ C. Nichita et al. on behalf of study DGNP-COL-0310. (OP327) A blood gene expression-based test for early detection of colorectal cancer: final report of an international multi-center case-control study. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1(1 suppl): A97-A98.
⁶ C. Nichita et al. (Sa1999). A blood gene expression-based test for early detection of colorectal cancer: final report of an international multi-center case-control study. *Gastroenterology* 2013 ; 144 Supplement 1: S-355.
⁷ C. Nichita et al. Improvement of CRC Molecular Screening Test by Normalization Strategy. *Gastroenterology* 2011; 140: S-343.

■ Empfehlung

Kommt eine Person von 50 Jahren oder älter in die Praxis, ist es sinnvoll, eine Darmkrebsvorsorgeuntersuchung vorzuschlagen und als eine der verfügbaren Optionen den Colox®-Test anzubieten

■ Interpretation

Den behandelnden Ärztinnen bzw. Ärzten geht ein ausführlicher Bericht zu, einschliesslich einer Empfehlung, ob im Anschluss eine Koloskopie durchgeführt werden sollte. Sie werden von unseren Experten kontaktiert, um etwaige Fragen zu klären und das weitere Vorgehen zu besprechen.

■ Probenvolumen und Material

1 x 3,5 ml Blut (CPT-Röhrchen)

■ Tarif

Verfügbar zum Preis von CHF 279.-
 Derzeit ist beim Colox®-Test eine Teilerstattung möglich:
 1227.00 zu CHF 20.- und 1255.00 zu CHF 44.-

⁸ L. Ciarloni et al. Abstract 3174: Colorectal cancer specific host response signatures achieved by next generation sequencing and multiplex RT-qPCR. *Cancer Research* 2011; 71:3174.

⁹ C. Nichita et al. (OP150) Colox: a new blood-based test for colorectal cancer screening. *Gut* 2010; 59 (Suppl III): A34.

¹⁰ S. Monnier-Benoit et al. Two signatures for a new blood-based test for colorectal cancer screening. 4th ASCO-NCI-EORTC annual meeting on Molecular Markers in Cancer 2010. <http://meetinglibrary.asco.org/content/60909-101>.

¹¹ C. Nichita et al. S1136 A New Blood-Based Screening Test for Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Gastroenterology* 2010; 138 (5): S-187-8.

■ Informationen

Dr. Pierre-Alain Menoud
 Spezialist FAMH für Genetik
 ch_f_colox@unilabs.com

021 321 40 51

■ Redaktion

Dr. Stavros Therianos
 Dr. Pierre-Alain Menoud