

Original-Titel:

Screening des kolorektalen Karzinoms mittels fäkalen immunochemischen Teste (FIT)

Autoren:

Auge et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014;147:628-636

Castells et al. Rate of detection of advanced neoplasms in proximal colon by simulated sigmoidoscopy vs fecal immunochemical test.

Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1708-1716

Kommentar:

Prof. Dr. med. R. Porschen, Klinikum Bremen Ost, 19.06.2015

Frühere große Populationsstudien haben gezeigt, dass das Screening mit einem Guajak basierten Stuhltest (FOBT) die Mortalität des kolorektalen Karzinoms (KRK) reduziert. Diese Teste weisen eine hohe Spezifität, aber eine relativ niedrige Sensivität bezüglich der Detektion kolorektaler Neoplasien auf. In der Zwischenzeit sind immunochemische Tests (FIT) zum Nachweis von Hämoglobin im Stuhl entwickelt worden.

Bedeutung der Hämoglobinkonzentration im Stuhl (Auge et al.)

Neuere fäkale immunochemische Tests (FIT) ermöglichen die quantitative Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Stuhl. In einer retrospektiven spanischen Arbeit wird untersucht, welche Rolle die Quantifizierung der fäkalen Hämoglobinkonzentration beim Screening haben könnte. Dazu wurden 3109 FIT-positive Personen analysiert. Teilnehmer des Barcelona Colorectal Cancer Screening Programms mit einem positiven FIT ($>20 \mu\text{g/g}$) wurden von erfahrenen Endoskopikern (>400 Koloskopien/Jahr) koloskopiert. Eine Stuhlprobe pro Teilnehmer wurde analysiert (Eiken Chemical, Tokio, Japan).

In der Gruppe der 3100 FIT-positiven Teilnehmern fanden sich in 36,9 % fortgeschrittene Adenome und in 9,5 % kolorektale Karzinome (in 5,1 % intramukosale Karzinome, in 2,6 % Stadium I-II, in 1,7 % Stadium III-IV). Die fäkale Hämoglobinkonzentration war bei fortgeschrittenen kolorektalen Neoplasien höher als bei nicht-fortgeschrittenen Neoplasien ($105 \mu\text{g/g}$ vs. $47 \mu\text{g/g}$). Die höchsten Konzentrationen wurden bei KRK entdeckt (Median $160 \mu\text{g/g}$). Im Stadium I-II betrug die Hämoglobinkonzentration $146 \mu\text{g/g}$, im Stadium III-IV $307 \mu\text{g/g}$ im Median. In einer multivariaten Analyse waren das Geschlecht, das Alter und die fäkale Hämoglobinkonzentration unabhängige prädiktive Faktoren für eine fortgeschrittene kolorektale Neoplasie.

Proximale Neoplasiedetektion: Sigmoidoskopie versus FIT (Castells et al.)

Eine andere Studie, die spanische ColonPrev-Studie, vergleicht die Effektivität der einmaligen Koloskopie ($n=5.059/26.703$) mit der eines alle 2 Jahre durchgeführten FIT (Cut-off $75 \text{ ng Hämoglobin/ml}$; $n=10.611/26.599$) bezüglich der Reduktion der KRK-Mortalität innerhalb eines 10-Jahres-zeitraums bei asymptomatischen Personen (50-69 Jahre alt). Die mit einer Sigmoidoskopie zu erreichenden Ergebnisse wurden von den Koloskopie-Daten her simuliert und mit den FIT-Resultaten verglichen.

Entsprechend der englischen Sigmoidoskopie-Studie (Atkin et al., 2010) wurde in dieser fiktiven Analyse in der Sigmoidoskopie-Gruppe nur bei Nachweis eines KRK oder eines Hochrisiko-Polypens (> 1 cm, ≥ 3 Adenome, tubulovillöse oder villöse Histologie, hochgradige Dysplasie) im Rektum und Sigma eine ergänzende Koloskopie durchgeführt. Die Rate von fortgeschrittenen proximalen Neoplasien (proximal der li. Flexur) war die zu untersuchende Zielgröße.

In der FIT-Gruppe waren 7,2 % der untersuchten Personen positiv. In der simulierten Sigmoidoskopie-Gruppe wiesen 317 (6,2 %) Teilnehmer fortgeschrittene Neoplasien im Rektum/Sigma auf und wurden koloskopiert, zusätzlich waren bei 365 Personen (7,2 %) Läsionen im Descendens vorhanden. In der Sigmoidoskopie-Gruppe wurden bei 20 Personen ein KRK (1x proximal), bei 297 Personen ein fortgeschrittenes Adenom (38x proximal) entdeckt verglichen mit 288 im FIT-Arm (OR 2,29). Kein Unterschied bestand in beiden Screening-Strategien in der Detektion von fortgeschrittenen proximalen Neoplasien.

Kommentar:

In der Deutschen S3-Leitlinie „Darmkrebs“ wird ausgeführt, dass immunologische Stuhltests mit nachgewiesener hoher Spezifität $> 90\%$ und Sensitivität alternativ zu einem FOBT als Screeningverfahren eingesetzt werden können. Die Kosten für die FIT werden im Gegensatz zu dem FOBT jedoch noch nicht von den Krankenkassen übernommen.

Die retrospektive spanische Studie von Auge et al. zeigt, dass mit ansteigender fäkaler Hämoglobinkonzentration das Risiko steigt, dass eine fortgeschrittene kolorektale Neoplasie vorliegt. Die beobachteten Werte zeigen jedoch erhebliche Streubreiten und Überlappungen, so dass praktische Konsequenzen (z.B. Stratifikation für oder gegen eine Koloskopie) aus den Ergebnissen der quantitativen Hämoglobinkonzentrationsmessung nicht zu ziehen sind. Die aktuell vorhandenen Daten zum FIT werden in einer Metaanalyse zusammengefasst (Lee et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer. Systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014;160:171-181). 19 auswertbare Studien wurden in diese Metaanalyse eingeschlossen, um die Performance des FIT bezüglich seiner Eignung als Screening-Verfahren für das KRK zu analysieren. Die Sensitivität und die Spezifität des FIT lagen bei 0,79 bzw. 0,94 mit einer diagnostischen Genauigkeit von 95 %. In den Studien bestand jedoch eine substantielle Heterogenität in den Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben. Diese Unterschiede können erklärt werden durch die unterschiedlich benutzten Cut-off-Werte für ein positives Testresultat. Mit einem niedrigen Cut-off-Wert (weniger als 20 $\mu\text{g/g}$) stieg die Sensitivität auf 0,89 an, verglichen mit einer Sensitivität von 0,70 bei einem Cut-off-Wert von 20-50 μg Hämoglobin/Gramm Stuhl.

Diese Studien zeigen somit die potentiellen Nutzungsmöglichkeiten eines FIT auf. Bei der Interpretation der FIT sind die teilweise unterschiedlichen Cut off Werte für positive Testresultate zu berücksichtigen. Auch ein Review über Verfahren zur Stuhltestung (Robertson u. Imperiale, Stool testing for colorectal cancer; Gastroenterology 2015;doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.045) weist auf die noch fehlende Konsistenz des verschiedenen FITs hin. Randomisierte Studien zum Vergleich mit der Koloskopie laufen, die Ergebnisse werden jedoch erst in mehreren Jahren verfügbar sein.