

DNA-Stuhltest beim kolorektalen Karzinom: Hypermethylierung des „Secreted Frizzled-Related“-Protein-1-Gens

Zhang W, Bauer M, Croner R, et al. DNA stool test for colorectal cancer: hypermethylation of the secreted frizzled-related protein-1 gene. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1618–27.

Fragestellung und Hintergrund: Zur Untersuchung einer potentiellen Methode des nichtinvasiven Screenings beim kolorektalen Karzinom wurde die Hypermethylierung des „Secreted frizzled-related“-Protein-1-Gens in menschlicher Stuhl-DNA evaluiert.

Patienten und Methodik: In den Stuhlproben von 36 Patienten mit kolorektaler Neoplasie (sieben Adenome, 29 kolorektale Karzinome) und 17 gesunden Kontrollpersonen wurde eine isolierte DNA mit Natriumbisulfit behandelt und anhand einer methylierungsspezifischen Polymerasekettenreaktion mit speziellen Primern für die methylierten oder nichtmethylierten Katalysatorsequenzen des „Secreted frizzled-related“-Protein-1-Gens analysiert.

Ergebnisse: In der Stuhl-DNA von Patienten mit Adenomen und kolorektalen Karzinomen war eine Hypermethylierung des Katalysators des „Secreted frizzled-related“-Protein-1-Gens vorhanden. Es wurde eine Sen-

sitivität von 89% und eine Spezifität von 86% bei der Auffindung kolorektaler Neoplasien erreicht. Der Unterschied im Hypermethylierungsstatus des „Secreted frizzled-related“-Protein-1-Gens zwischen den Patienten mit kolorektaler Neoplasie und der Kontrollgruppe war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Sowohl Adenome als auch frühe Tumoren im Stadium I (International Union Against Cancer) zeigten nicht-methylierte und methylierte „Secreted frizzled-related“-Protein-1-Gensequenzen, während bei den fortgeschrittenen Tumorstadien nur methylierte „Secreted frizzled-related“-Protein-1-Gene vorkamen ($p = 0,05$).

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es sich bei diesem DNA-Stuhltest der Hypermethylierung des „Secreted frizzled-related“-Protein-1-Gens um eine sensitive und spezifische Methode handelt. Sie hat das Potential zu einem klinisch brauchbaren Test zur Früherkennung kolorektaler Karzinome.

Kommentar

Die Studie von Zhang et al. untersucht eine neue Methode für das kolorektale Karzinom-Screening, die auf einer epigenetischen Veränderung basiert. Heute verfügbare Daten deuten darauf hin, dass die Karzinogenese der meisten kolorektalen Karzinome (KRK) mit einer Inaktivierung des APC-Gens be-

ginnt. Dabei kommen Veränderungen des Wnt-(Wingless-type-)Signalweges eine besondere Rolle zu. Genau an dieser Stelle setzen die in dieser Studie untersuchten „Secreted frizzled-related“ Proteine (SFRP) an – Glykoproteine, die den Wnt-Signalweg hemmen. Eine Hypermethylierung der SFRP-Gene führt zu einer Genabschaltung und lässt sich bei über 99% der KRK nachwei-

sen, stellt also einen sehr interessanten potentiellen Marker für das KRK und seine Vorstufen dar.

Die Ergebnisse der Studie sind mit einer Sensitivität und Spezifität von knapp unter 90% gut, und das auch für Adenome. Dabei sind aber einige Probleme zu berücksichtigen. Die Zahl der ausgewerteten Patienten lag bei 26 (nicht 36 wie in der Zusammenfassung angegeben) und die der Kontrollen bei 14. Vier Proben (9%) konnten in erster Linie wegen Problemen bei der Amplifikation nicht ausgewertet werden. Die für einen Screening-Test ohnehin nicht optimale Spezifität (86%) sinkt bei Berücksichtigung dieses Problems noch weiter. Leider sind auch weder die Größe und Histologie der Adenome angegeben noch sind die Ergebnisse der Koloskopien aufgeführt (proximale Adenome?). Ein weiteres großes Problem ist die Probengewinnung. Die Proben wurden im Rahmen einer Endoskopie gewonnen und sofort tiefgefroren. Es bleibt abzuwarten, ob die Ergebnisse wirklich auf den häuslichen Versand einer spontanen Stuhlprobe zu übertragen sind. Zudem ist die Technik für einen Screening-Test noch viel zu aufwendig und kompliziert.

Der Ansatz der vorliegenden Pilotstudie ist dennoch vielversprechend. Der bisherige Goldstandard, der Hämoccult-Test, für den es valide wissenschaftliche Daten gibt [1, 2], hat keine gute Sensitivität für das KRK, und eine echte Vorsorge durch Erfassung prä-maligner Polypen gelingt nicht, was genauso für die meisten neueren, nicht genetischen Stuhltests gilt [2, 3].

In den USA sind bereits zwei Gentests (PreGen-Plus™ [4] und Colo Sure™ [5]) auf dem Markt, die aber mit mindestens 300 € teurer sind als eine

Koloskopie bei uns. Für diese Tests sind in den anfänglichen Studien hohe Sensitivitäten für Karzinome und Adenome gefunden worden. Zwei Multicenterstudien des 23 Marker umfassenden ersten Tests konnten dann in der Normalbevölkerung aber nur Sensitivitäten für das Karzinom von 52% (viermal höher als für den Hämoccult) und für fortgeschrittene Adenome um 20% finden (Spezifität ca. 95%) [4, 6]. Es bleibt also abzuwarten, ob sich der neue universellere Ansatz von Zhang et al. unter Routinebedingungen in einer großen Screening-Gruppe mit geringer Prävalenz von Karzinomen und auch bei einer größeren Zahl von Adenomen beweisen kann.

Den genetischen Tests gehört die Zukunft. Endoskopiker können einen besseren Test mit Adenomerkenung nur begrüßen, die Zahl der Koloskopien wird wegen der notwendigen Polypektomien nicht sinken, wir bekommen nur die richtigen Patienten zur Koloskopie. Solange aber die DNA-Stuhltests nicht einfach und billig werden, bleibt der Hämoccult der Standard für die nicht invasive Früherkennung, und solange der Nachweis von Adenomen nicht einfach und gut gelingt, bleibt die Koloskopie der Standard für die Vorsorge.

Literatur

1. Towler B, Irwig L, Glasziou P, et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 1998;317:559–65.
2. Pox C, Schmiegel S. Vorsorge/Prävention – Gibt es Alternativen zur Vorsorgekoloskopie? *Gastroenterologe* 2008;3:100–5.
3. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005;129:422–8.

4. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704–14.
5. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:111–7.
6. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008;149:441–50.

Dr. Martin Schmidt-Lauber, Oldenburg