



Samenvatting van het proefschrift

Frank Oort

"Survival of the FI-test; past, present and future of fecal immunochemical tests in colorectal cancer screening"

Promotiedatum: 5 november 2013

Universiteit: Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. C.J.J. Mulder

Prof. dr. G.A. Meijer

Co-promotor:

Dr. R.W.M. van der Hulst

Dit proefschrift heeft als onderwerp de testkarakteristieken van fecaal occult bloed testen (FOBT's), voor de detectie van het colorectaal carcinoom (CRC) en zijn voorloper laesies, de adenomen. De FOBT's detecteren bloed in de ontlasting, dat vanuit deze neoplastische laesies wordt verloren. Een positieve uitslag van de FIT wordt dan gevolgd door een colonoscopie, waarbij een diagnose gesteld kan worden. De nieuwe generatie FOBT's, die Fecale Immunochemische Test (FIT) wordt genoemd, zal vanaf januari 2014 in Nederland worden gebruikt in het bevolkingsonderzoek darmkanker. In de verschillende delen van het proefschrift wordt achtereenvolgens de FIT vergeleken met de FOBT uit het verleden, wordt gekeken naar verschillende aspecten van het actuele gebruik van de FIT en wordt tot slot gekeken naar een potentiële verbetering van de test voor toekomstig gebruik. In het eerste deel van het proefschrift wordt de FIT vergeleken met de zogenaamde guaijak FOBT (g-FOBT). Van het gebruik van de g-FOBT als screeningstest in een bevolkingsonderzoek op darmkanker is bekend dat het de mortaliteit en de incidentie van CRC kan reduceren. Echter, de g-FOBT is berucht vanwege zijn lage sensitiviteit en specificiteit. In hoofdstuk 2 wordt de sensitiviteit en specificiteit van g-FOBT (Hemoccult-II©) en FIT (OC-sensor©) berekend voor de gevorderde adenomen en de verschillende stadia van CRC. Dit werd gedaan door studiedeelnemers beide testen simultaan te laten uitvoeren. Zij ondergingen vervolgens een volledige colonoscopie, waarbij eventuele CRC of adenomen werden gekoppeld aan uitslagen van de beide testen. De FIT bleek overtuigend sensitiever voor CRC en gevorderde adenomen dan de g-FOBT. In een subanalyse waarbij vroege carcinomen en gevorderde adenomen tezamen werden genomen (de voor screening relevante neoplasia of SRNs genaamd), bleek de sensitiviteit van de FIT voor deze groep significant hoger te zijn dan de sensitiviteit van de g-FOBT.

De hoofdstukken 3 tot en met 6 vormen het tweede deel van dit proefschrift en beschrijven de verschillende strategieën met betrekking tot het actueel gebruik van de FIT voor het opsporen van CRC en zijn voorlopers. Eén van

de grote voordelen van de FIT is dat het een kwantitatieve test is, waarbij een afkapwaarde wordt ingesteld boven welke de test positief wordt genoemd. Door de afkapwaarde aan te passen kan het percentage positieve uitslagen beïnvloed worden. Uiteindelijk zal dit bij het bevolkingsonderzoek relevant zijn voor het aantal verwijzingen voor colonoscopie. Een hogere afkapwaarde zal leiden tot minder verwijzingen voor colonoscopie en is daarmee zeer relevant voor de planning van de logistiek van een bevolkingsonderzoek. De invloed van het gebruik van hogere afkapwaarden voor de FIT op de detectie van CRC en gevorderde adenomen wordt geëvalueerd in hoofdstuk 3. Bij het gebruik van hogere FIT-afkapwaarden bleek dat het percentage gevonden vroeg-carcinomen nagenoeg gelijk bleef.

Hoofdstuk 4 is toegespitst op het uitvoeren van niet één maar twee FIT's, teneinde de sensitiviteit en specificiteit van de test voor CRC en zijn voorlopers te verbeteren. De positiviteitsgraad (het percentage testen met positieve uitslag) en sensitiviteit van een dubbele FIT-afname werd geëvalueerd voor drie verschillende strategieën bij verschillende afkapwaarden: 1) "Tenminste 1 van de 2 FIT's positief" wanneer ten minste één van de uitslagen de afkapwaarde overschreed, en 2) "beide FIT's positief" wanneer de uitslagen van beide testen de afkapwaarde overschreden en 3) "het gemiddelde van 2 positieve FIT's" wanneer het meetkundig gemiddelde van de twee FIT's de afkapwaarde overschreed. Ongeacht de gebruikte afkapwaarde leidde "beide FIT's positief" tot de laagste en "Tenminste 1 van de 2 FIT's positief" tot de hoogste sensitiviteit voor SRN, met een respectievelijke spreiding van 35–44% en 42–54%. ROC-curves (Receiver Operator Characteristic curves) van het uitvoeren van twee FIT's waren gelijk aan die van het uitvoeren van een enkele FIT. Echter, bij vaststaande niveaus van specificiteit (85%/90%/95%) bleek de sensitiviteit van dubbele FIT-afname niet significant te verschillen van een enkele FIT-afname (p-waardes 0.07–1). Concluderend blijkt geen van de herhaalde FIT-strategieën een duidelijke meerwaarde te hebben wat betreft sensitiviteit en specificiteit.

In hoofdstuk 5 ligt het zwaartepunt op foutpositieve FIT-uitslagen. Binnen het kader van een bevolkingsonderzoek leiden foutpositieve FIT's tot onnodig uitgevoerde colonoscopieën. Bloedverlies uit andere bronnen dan CRC en gevorderde adenomen zal immers ook tot een positieve FIT leiden. Hemorroïden zijn een beruchte oorzaak van rectaal bloedverlies. In dit hoofdstuk wordt het aandeel van hemorroïden in het totaal van foutpositieve FIT-uitslagen bepaald. In een cohort van 2855 patiënten vormden hemorroïden bij slechts 9 individuen de enige bij coloscopie gevonden afwijking. In een univariate analyse hadden personen met hemorroïden als enige afwijking niet meer positieve uitslagen (9/134; 6.7%) dan personen waarbij geen enkele afwijking werd gevonden bij colonoscopie (43/886; 4.9%; $p=0.396$). Logistische regressieanalyse toonde aan dat hemorroïden, "non-advanced" poliepen en een groep van diverse afwijkingen (zoals intestinale angiodysplasieën) de foutpositiviteit van FIT allen significant beïnvloeden. Desondanks blijven hemorroïden een zeldzame oorzaak van een foutpositieve immunochemische feces occult bloed test en is de invloed van hemorroïden op de effectiviteit van een FIT bij het gebruik in een bevolkingsonderzoek op CRC waarschijnlijk beperkt.

Uit een eerdere publicatie is gebleken, dat FIT's een hogere sensitiviteit en een lagere specificiteit voor CRC en gevorderde adenomen hebben bij het gebruik door mannen in vergelijking tot het gebruik door vrouwen. Het doel van hoofdstuk 6 was het vergelijken van sensitiviteit en specificiteit van FIT voor CRC en gevorderde adenomen bij gebruik door mannen en door vrouwen. Onderzocht werd of locatie in de dikke darm, het aantal en de grootte van de gevonden neoplastische laesies potentieel verklarende variabelen zijn in de relatie tussen geslacht en FIT-kenmerken. Door afkapwaarden tussen 50–100 ng/ml te gebruiken werd een aanzienlijk, doch niet significant, verschil van 13% gevonden voor CRC ten gunste van mannen. Door een lagere afkapwaarde voor vrouwen te kiezen, zouden overeenkomende testkenmerken bereikt kunnen worden. Voor de gevorderde adenomen werden geen klinisch relevante verschillen tussen de seksen gevonden. Tevens bleek FIT sensitiever voor laesies gelokaliseerd in het linker hemicolon dan voor laesies die zich aan de rechterkant van het colon bevonden. Een verschil in distributie van de laesies over het colon bleek echter niet verantwoordelijk voor de gevonden sekseverschillen. Tot slot bleek FIT significant specifiek voor CRC bij het gebruik door vrouwen in vergelijking met gebruik door mannen. Seksespecifieke richtlijnen voor het bevolkingsonderzoek zouden overwogen kunnen worden teneinde de effectiviteit van het programma voor mannen en vrouwen te optimaliseren. Echter, gezien het feit dat de sensitiviteit voor gevorderde adenomen niet verschilt voor mannen en vrouwen en omdat de compliantie aan screeningsprogramma's onder vrouwen aanzienlijk hoger ligt, zal het geobserveerde sekseverschil hoogstwaarschijnlijk geen consequenties hebben voor het ontwerp van een bevolkingsonderzoek. Occult gastro-intestinaal bloedverlies is niet specifiek voor CRC en gevorderde adenomen. Er zijn meerdere oorzaken voor intestinaal bloedverlies, zoals bijvoorbeeld de eerder genoemde intestinale angiodysplasieën. Derhalve kan een test die bloed als biomarker neemt per definitie slechts beperkt specifiek zijn. Naast fout-positief kan een FIT ook fout-negatief zijn. In een dergelijk geval is een neoplastische laesie in het colon aanwezig maar is de FIT negatief. Fout-negatieve FIT's kunnen een groot probleem vormen voor de geloofwaardigheid van een bevolkingsonderzoek. Hoofdstuk 7 onderzoekt of de toevoeging van een zogenaamde methyleringsmarker aan de test, de FIT voor toekomstig gebruik kan optimaliseren. Gebruikmakend van een strategie uit de bio-informatica werd een nieuw hypergemethyleerd gen in CRC geïdentificeerd, genaamd Fosfatase Actine Regulator 3 (PHACTR3). PHACTR3 kan dienen als biomarker voor de vroege detectie van darmkanker in ontlasting. De potentiële additionele waarde van de PHACTR3 marker aan een FIT werd geëvalueerd in twee series van ontlastingmonsters die specifiek voor dit doel waren verzameld. Vastgesteld werd dat de sensitiviteit van FIT voor CRC tot wel 15% toenam door het toevoegen van de PHACTR3 marker. Deze marker heeft dus veel potentie en lijkt van toegevoegde waarde te zijn bij het gebruik van FIT.

De titel van dit proefschrift luidt: "De overleving van de Fecaal Immunochemische Test". Het beschrijft een vergelijking van FIT met de FOBT uit het verleden en daarnaast verschillende aspecten aangaande het

huidige gebruik van de FIT in de context van de screening op CRC. Op dit moment lijkt de FIT de best beschikbare test te zijn voor een bevolkingsonderzoek naar CRC. Echter, gezien de snelheid waarmee nieuwe biomarkers worden ontwikkeld blijft de vraag hoe lang de FIT in zijn huidige vorm zal worden gebruikt. ◀