

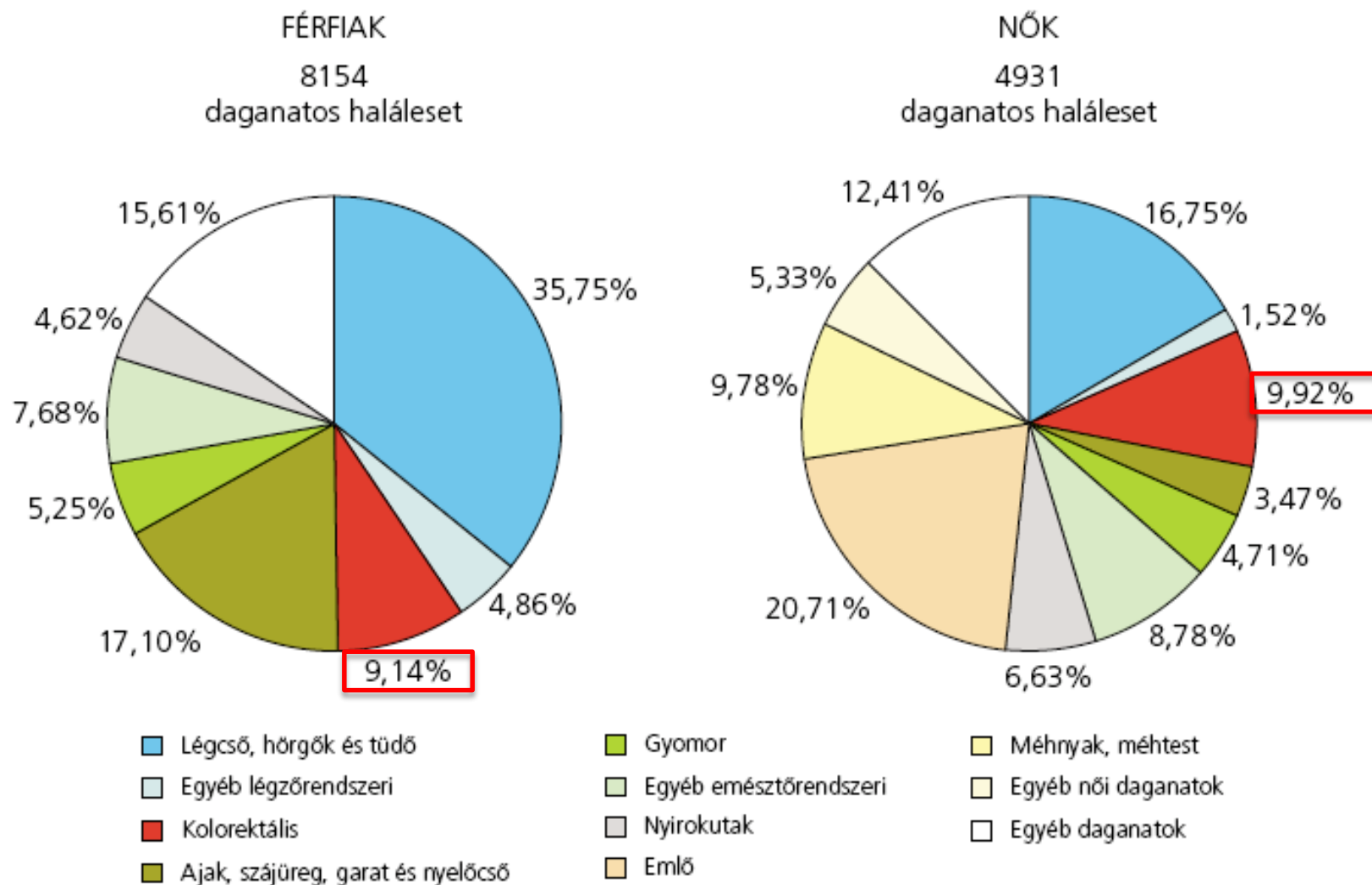
Kolorektális szűrővizsgálatok irányelvei

Dr. Vincze Áron
PTE I.sz. Belgyógyászati Klinika

Definíció

- A szűrés tünetmentes egyedek szisztematikus vizsgálata valamilyen betegség irányában.
- Célja az adott betegség megelőzése, a betegség előrehaladásának megállítása, lelassítása a betegség preklinikai formájának felismerésével és kezelésével.

Daganatos halálozások 1997-ben a 15-64 éves korcsoportban



Kolorektális rák

- Magyarországon a rákos halálozások 2. leggyakoribb oka
 - 2003-ban 5098 eset (ffi – 55%)
- USA-ban is a 2. leggyakoribb rákos halálok
- 60%-uk megelőzhető lenne, ha minden 50 év feletti elmenne szűrővizsgálatra
- Korai stádiumban felfedezett CRC 5 éves túlélése 90%
- Az esetek több mint 65%-a előrehaladott stádiumban kerül felismerésre

Kolorektális rák szűrésre alkalmas

- Jelentős népegészségügyi probléma
- Ismert fejlődés menet
 - adenoma – karcinoma szekvencia
- Hosszú preklinikai fázis
 - karcinoma kifejlődése 10-15 év
- Korai kezelés kedvezően befolyásolja a kimenetelt

Kockázati besorolás

- Kolorektális polip vagy karcinóma az előzményben
- Gyulladásos bélbetegség jelenléte
 - 2,5x kockázat
- Családi anamnézis
 - elsőrendű hozzátartozó érintettsége
 - milyen életkorban
- Elhízás, dohányzás
 - 20 doboz / év – 2-3x kockázat
 - túlsúly, elhízás – 1,5-2,8x kockázat

A vastagbél adenomák malignus transzformációjának kockázati tényezői

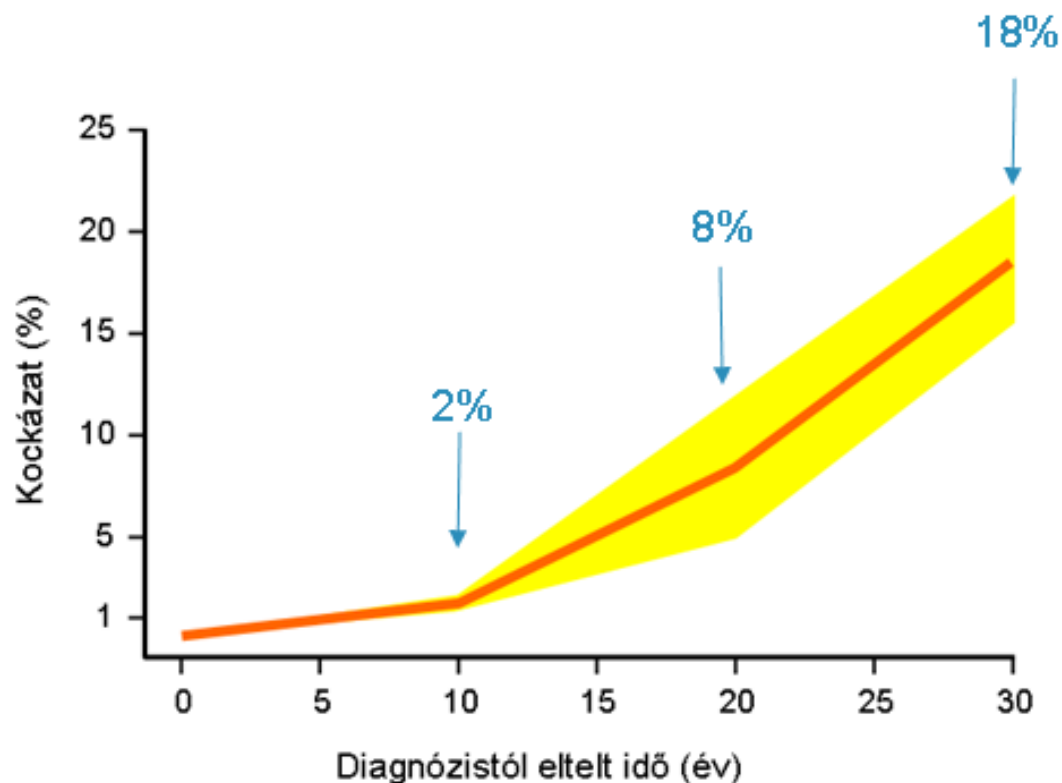
■ Kis kockázatú adenomák

- < 1 cm
- kocsányos adenoma
- tubularis adenoma
- enyhe dysplasia
- soliter adenoma

■ Nagy kockázatú adenomák

- ≥ 10 mm
- sessilis vagy lapos adenoma
- (villosus adenoma)
- súlyos dysplasia
- többszörös adenoma (≥ 5)
- serralt adenoma > 10 mm vagy dysplasiával

Colon karcinóma IBD talaján



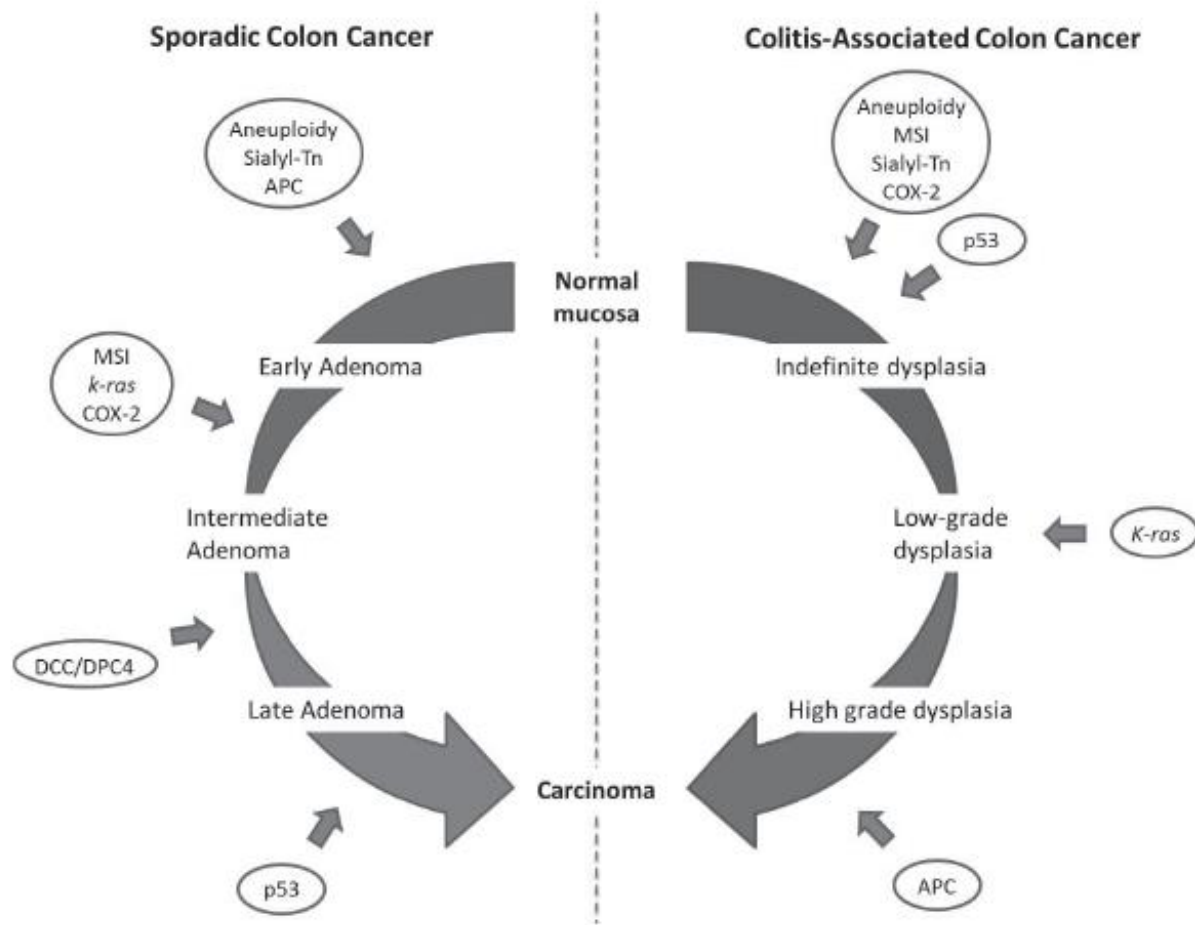
Carcinoma kialakulásának kockázata függ ...

1. A betegség időtartamától (10 év után meghaladja az életkori átlagot)
2. A betegség kiterjedésétől (Pancolitisben a legnagyobb)

CRC etiológiája

- Sporadikus – 75%
 - gyakorisága 50 év felett nő
- Családi halmozódás – 15-20%
 - Herediter non polyposis colon carcinoma (HNPCC)
- Familiáris adenomatous polyposis (FAP)
- Gyulladásos bélbetegséghez társuló CRC – 1%

A sporadikus és az IBD talaján kialakuló CRC különbözik



Átlagos kockázatú csoport részére ajánlott szűrési módszerek

- Colonoscopia 10 évente
- Okkult vérzés vizsgálata székletből évente
- Flexibilis sigmoidoscopia 5 évente
- FOBT évente és FS 5 évente
- Kettős kontrasztos colonographia / CT colonographia 5 évente

Colonoscopy

- Prospektív tanulmányok nem értékelték hatékonyságát
- Közvetett bizonyítékok korábbi szűrővizsgálatokból
 - 2. lépcsőként colonoscopy történt
- Hátrányok
 - nagyobb költség
 - nagyobb kockázat
 - nagyobb kellemetlenség a betegnek

Colonoscopos módszer előnyei

- Egylépcsős módszer
- Az egész vastagbelet vizsgálja
- Szövettani mintavételre, polypectomiára van mód
- Legjobb szenzitivitású és specificitású módszer (>95%)
- Az esetek kb. felében proximalis rák esetén nincs distalisan adenoma
- Előrehaladott adenoma csak < 6%-ban nem kerül felismerésre
- Csak 10 évente kell ismételni

Colonoscopia hatása a colorectalis rák miatti halálózásra

- Ontario, Kanada
 - 10.292 CRC, 51.460 kontroll
 - colonoscopia > 6 hónappal a dg előtt
- Komplet colonoscopia csökkentette CRC miatti halálózást
 - **OR 0,63** (0,57–0,69)
- Jelentős csökkenés bal oldali CRC esetén
 - **OR 0,33** (0,28–0,39)
- Nem változtatta a halálózást jobb oldali CRC esetén
 - **OR 0,99** (0,86–1,14)

A jelen lehetőségei a colonoscopia minőségének növelésére

- Osztott adagú bél előkészítés
- Coecum elérés dokumentálása
- Elegendő időt kell szánni a nyálkahártya megtekintésére
 - visszahúzási idő > 6 perc ép colon esetén
 - a redők proximális oldalának, a flexurák és kanyarok alapos áttekintésére törekedni kell
- Egyedi adenoma észlelési arányok mérése
 - ez a minőség elsődleges mérőszáma!

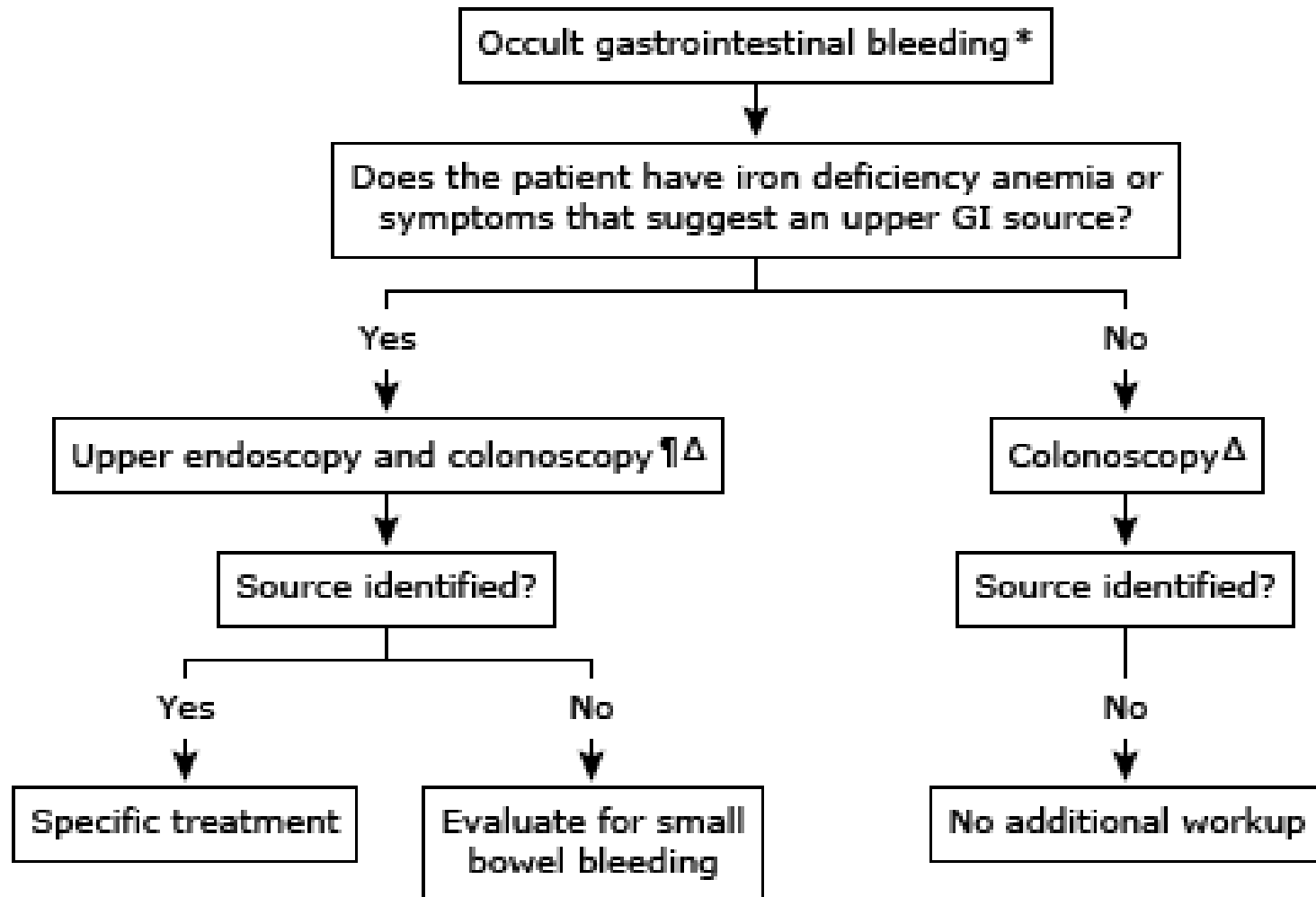
Okkult vérzés vizsgálata székletből évente

- Guaiac alapú vagy immunológiai teszt
 - étrendi megszorítás a guaiac alapú esetén
 - két-két minta 3 egymást követő székletből
- Egyszeri FOBT szenzitivitása 30-50%
- Évenkénti ismételtes a rákok 92%-át képes érzékelni
- Csökkenti a rákhalálozást
- Hátrány
 - sok álpozitív eset
 - nem minden polypot és rákot mutat ki

Széket vér vizsgálat

- Panaszos betegnél nem indokolt!
 - álpozitív esetben felesleges vizsgálatokat eredményez
 - álnegatív esetben a vizsgálatokat késleltetheti
- Vashiányos anaemiában nem szükséges
 - endoszkópos vizsgálatok indokoltak, ha más ok nincs (pl. menorrhagia, elégtelen vasbevitel)
- Rektális vizsgálat során nyert minta gyakran ál pozitív
- Aspirin, NSAID, antikoagulánsok, C vitamin szedése, étrend is befolyásolhatja az eredményt
- Manifeszt vérzés a klinikai tünetek, jelek alapján állapítandó meg
- Egyedüli helyes indikáció: **kolorektális szűrés átlagos kockázatúaknál**

Evaluation of occult gastrointestinal bleeding



Sigmoidoscopy

- Csökkenti a mortalitást
 - nem csökkenti a colon carcinoma rizikót a proximalis colonban
- Negativitás esetén a proximalis előrehaladott adenoma esélye 2-5%
- Előrehaladott proximalis neoplasia rizikó tényezői
 - > 65 év
 - villosus adenoma distalisan
 - > 1 cm-es distalis polyp
 - multiplex distalis polyp

FOBT évente és sigmoidoscopia 5 évente

- FOBT-t kell először végezni
 - pozitivitás esetén colonoscopia szükséges
- A hatékonyság várhatóan növekszik
 - randomizált vizsgálatok nem történtek ennek igazolására

Kettős kontrasztos colonographia

- Nincsenek randomizált tanulmányok
- Szenzitivitása jelentősen kisebb, mint a colonoscopiáé
 - > 1 cm-es polipok esetében 48%-os szenzitivitás!
- Artefaktok, álpozitív leletek

CT colonography

- Hatékonyabb és jobban tolerálható, mint a kettős kontrasztos colonographia
- >1 cm-es polipok esetén 82-92%-os szenzitivitás
- <1 cm-es polipok esetén a colonoscopiánál gyengébb szenzitivitás
- De: előkészítést igényel, sugárexpozíció sem elhanyagolható
- CRC incidenciát, mortalitást befolyásoló hatásról nincs evidencia

Családi kockázat

Családi viszonyok

Átlagos populáció

Egy elsőfokú családtag CRC

Két elsőfokú családtag CRC

Elsőfokú (< 50 év) családtag

Egy másod- vagy harmadfokú családtag CRC

Két másodfokú családtag CRC

Egy elsőfokú családtag adenomatous polyppal



Colonrák kockázata

6%

2-3x-os növekedés

3-4x-es növekedés

3-4x-es növekedés

1.5x-es növekedés

2-3x-os növekedés

2x-es növekedés

Szűrés családi halmozódás esetén

- Egy elsőfokú vagy több másodfokú családtag, >60 év
 - szűrés mint az átlagos kockázató csoportban, de 40 éves korban indul
- Két vagy több elsőfokú, vagy egy <60 éves első fokú családtag
 - colonoscopia 5 évente 40 éves kortól (vagy 10 évvel korábban, mint az érintett családtagnál)
- Egy másodfokú vagy bármennyi harmadfokú családtag esetén
 - szűrés átlagos rizikójúként

FAP / HNPCC

- FAP esetén sigmoidoscopia 10-12 éves kortól évente
 - genetikai teszt a testvéreknél, gyerekeknél
 - APC – domináns
 - MYH – recesszív
- HNPCC esetén colonoscopia 1-2 évente 20-25 éves kortól
 - vagy 10 évvel korábban, mint a legfiatalabb eset kora a családban
 - 40 éves kor felett évente
 - mismatch repair protein immunhisztokémia

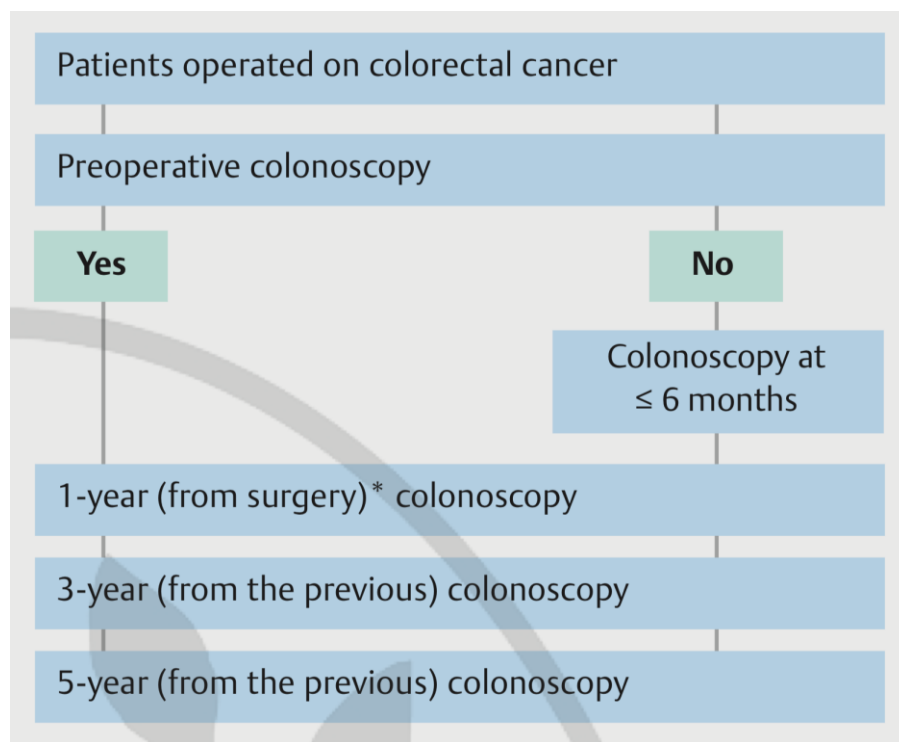
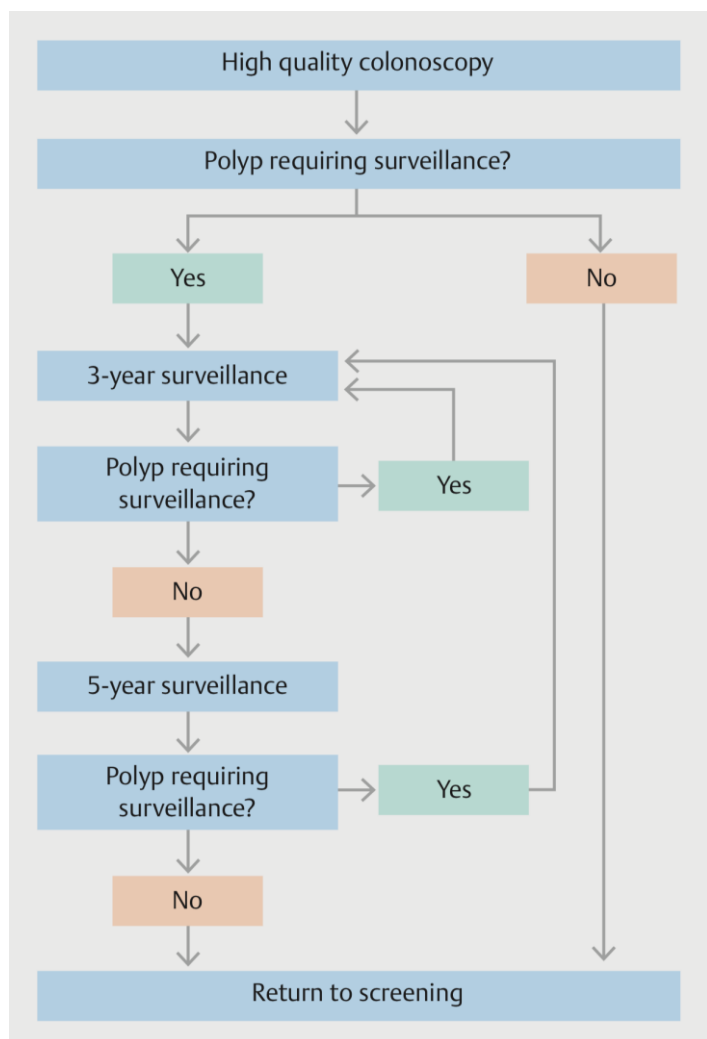
Amsterdam II kritériumok HNPCC azonosításához

- 3 hozzátartozó colorectalis, endometrium, vékonybél, ureter vagy vesemedence carcinomával
- egyik érintett a másik kettő elsőfokú hozzátartozója
- két vagy több egymást követő generáció érintett
- egy vagy több érintett 50 évnél fiatalabb
- FAP minden esetben kizárható
- pathologiailag verifikált tumorok

Fokozott kockázatú egyének követése

- Adenomatous polypus eltávolítása után
 - inkomplett eltávolítás vagy sessilis nagy adenoma – **szoros követés**
 - előrehaladott vagy ≥ 5 polyp – **3 év múlva**
 - 1-4 kisebb polyp – **10 év múlva**
- Colorectalis rák az előzményben
 - teljes colonoscopia a diagnóziskor vagy 6 hónap múlva
 - következő 3 év múlva
 - ezután 5 évente

Polipektómiát és kolorektális rákot követő ellenőrzés – ESGE guideline



Colon carcinoma kockázata colitis ulcerosaban

- Hosszan fennálló colitis ulcerosa jelentősen növeli a coloncarcinoma kockázatát:
 - 2% 10 éves, 8% 20 éves, 18% 30 éves betegség fennállást követően¹
- A primer sclerotizáló cholangitisszel szövődött esetekben ez a kockázat még nagyobb mértékű:
 - 4x-es rizikó növekedés²
 - 9% 10 éves, 31% 20 éves, 50% 25 éves betegségfennállást követően³

¹Eaden JA et al, Gut 2001; 48:526

²Soetikno RM et al, Gastrointest Endosc 2002; 56:48

³Broome U et al, Hepatology 1995; 22:1404

Követés diszplázia detektálásra

- **8 évvel** a betegség kezdete után
 - Proctitis vagy egy szegmentumot érintő Crohn colitis esetén nem szükséges
- Intervallumok
 - Magas kockázati csoportban **évente**
 - Striktúra, diszplázia az elmúlt 5 évben, PSC, kiterjedt colitis, súlyos aktivitás, CRC 50 év alatt a családban
 - **2-3 évente** közepes kockázatnál
 - Kiterjedt colitis, enyhe-közepes gyulladás, inflammatórikus polipok, CRC 50 év felett a családban
 - **5 évente** alacsony kockázatnál

American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008

Douglas K. Rex, MD, FACG¹, David A. Johnson, MD, FACG¹, Joseph C. Anderson, MD¹, Phillip S. Schoenfeld, MD, MSc (Epi), FACG¹, Carol A. Burke, MD, FACG¹ and John M. Inadomi, MD, FACG¹

- Rák megelőző és rák detektáló tesztek
 - rák megelőző tesztek a polypokat és a rákot egyaránt kimutatják
 - rákot kimutató tesztek alacsony szenzitivitásúak
- Colonoscopia a preferált rák megelőző teszt
- Széklet immunkémiai teszt (FIT) a preferált rák detektáló teszt
 - azoknak ajánlható, akik visszautasítják a colonoscopiát

Új szűrőmódszerek

- Virtuális colonoscopia
 - nem ismert a költséghatékonyság
 - a technológia még fejlődik
- Széklet DNS vizsgálat
 - neoplasiara jellegzetes genetikai változások
 - több jól megválasztott marker egyidejű vizsgálata
 - különböző kitek már forgalomban vannak (US)
 - k-ras, APC, p53, BAT26 microsatellita
- Colon capsula endoscopy
 - FDA nem fogadta be
 - Agresszívebb bélelőkészítés

American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008

Douglas K. Rex, MD, FACG¹, David A. Johnson, MD, FACG¹, Joseph C. Anderson, MD¹, Phillip S. Schoenfeld, MD, MSc (Epi), FACG¹, Carol A. Burke, MD, FACG¹ and John M. Inadomi, MD, FACG¹

- Afroamerikaiak szűrése már 45 éves kortól
- CT colonographia helyettesítheti a kettős kontrasztos colonographiát
- Alternatív rák detektáló teszt
 - Évenkénti hemocult teszt vagy
 - 3 évenkénti széklet DNS teszt
- Kis tubularis adenoma elsőfokú hozzátartozóban nem növeli a kockázatot
- CRC vagy előrehaladott adenoma egy 60 év feletti hozzátartozó esetén átlagos kockázatot jelent

Organisation	Screening age	GRADE strength of recommendation	Recommended test and timing
American College of Gastroenterology, 2009	Start 50 years	Strong, for screening	Colonoscopy every 10 years
American College of Physicians, 2015*	Screening for 50-75 years Not recommended >75 years	N/A	High sensitivity gFOBT or FIT every year
			gFOBT or FIT every 3 years <i>or</i> Sigmoidoscopy every 5 years
			Colonoscopy every 10 years
US Preventive Services Task Force, 2016	Screening for 50-75 years For 76-85 years, an individual decision	N/A	gFOBT or FIT every year
			FIT-DNA every 1-3 years
			FIT every year <i>or</i> Sigmoidoscopy every 10 years
			Sigmoidoscopy every 5 years
			Colonoscopy every 10 years
			CT colonography every 5 years
National Comprehensive Cancer Network Guidelines, 2017	Screening for 50-75 years For 76-85 years, an individual decision	N/A	Colonoscopy every 10 years
			gFOBT or FIT every year
			Faecal DNA test every 3 years
			Sigmoidoscopy every 5-10 years ± gFOBT or FIT every 3 years
United States Multi-Society Task Force of Colorectal Cancer Guidelines, 2017	Screening for age 50-75 years For 76-85 years, consider for those without prior screening	For screening: strong for 50-75, weak for 76-85 years	CT colonography every 5 years
			FIT every year
American Cancer Society, 2018	Screening for age 50-75 years For 76-85 years, consider for those without prior screening	For screening: strong for 50-75, weak for 76-85 years	Colonoscopy every 10 years
			High sensitivity gFOBT or FIT every year
			Multi-targeted stool DNA every 3 years
			Colonoscopy every 10 years
			CT colonography every 5 years
Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2016	Screening for 50-74 years Not recommended for >75 years	For screening: weak for 50-59, strong for 60-74 Weak against screening >75 years	Sigmoidoscopy every 5 years
			gFOBT or FIT every 2 years
			Sigmoidoscopy every 10 years
German Guideline Program in Oncology, 2019	Start 50 years	N/A	Colonoscopy every 10 years
Spanish Society of Medical Oncology, 2014	Screening for 50-74 years	N/A	FIT every two years
			gFOBT every 1-2 years
			Sigmoidoscopy every 5 years
			Colonoscopy every 10 years
National screening programmes in Sweden, New Zealand and United Kingdom†	Screening for 60-74 years	N/A	FIT every 2 years
National screening programmes in Denmark and Helsingør LM et al, BMJ 2019;367:l5515	Screening for 50-74 years	N/A	FIT every 2 years

Kolorektális szűrés hatása a CRC mortalitásra és incidenciára

- Rák mortalitás mindegyik szűrőmódszerrel egyformán csökkenthető
- Rák incidenciát a módszerek eltérően csökkentik

Módszer	Mortalitás relatív kockázata
FIT kétévente	0,5
FIT évente	0,41
Sigmoidoscopia	0,48
Colonoscopia	0,37

Módszer	Incidencia relatív kockázata
FIT kétévente	0,95
FIT évente	0,85
Sigmoidoscopia	0,73
Colonoscopia	0,66