

Früherkennungs-Colonoskopie: Update 2016

Peter Bauerfeind
Klinik für Gastroenterologie & Hepatologie
UniversitätsSpital Zürich

Kolorektales Karzinom: Zahlen

1,2 Millionen Patienten weltweit / J
Mortalität: 600'000 / J

Schweiz:

Männer: dritthäufigste Krebserkrankung (Prostata- und Lungenkrebs)
Frauen: zweithäufigste Krebserkrankung (Brustkrebs)

Inzidenz: - Männer: 2200 Fälle/Jahr d.h. 6%
- Frauen: 1800 Fälle/Jahr d.h. 3.7%^{2,3}

1) Lancet 2014; 383: 1490-502
2) Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2011-2015, S.7
3) Schweiz Med Forum 2011;11(13):227-232

Kolorektales Karzinom: Zahlen

Die Mortalität (Gefahr innerhalb von 5 Jahren am Darmkrebs zu sterben):
39%.¹



1) NICER 2009

Prognose

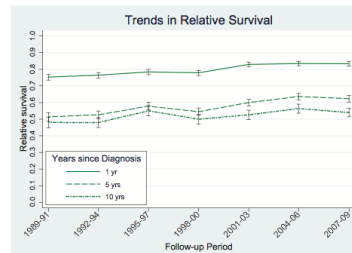


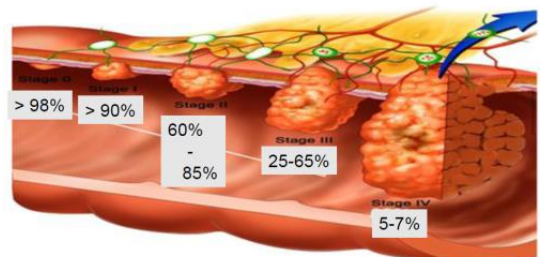
Figure 2: Trends in colorectal cancer cumulative relative survival ratios with 95% confidence intervals from 1989 to 2009 in successive three-year intervals for all six registries pooled.

Schweizer Krebsbulletin 01/2012

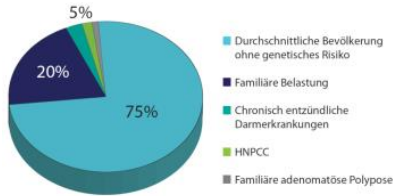
Pathophysiologie



Prognose



Erbliches Risiko



Das Durchschnittsalter bei der Diagnose beträgt in Industrieländern etwa 70 Jahre. ¹

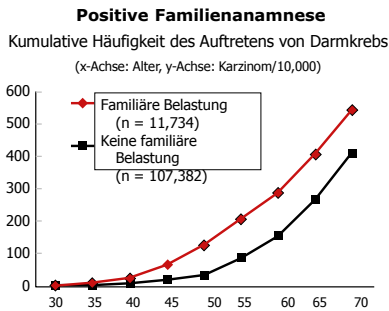
1) Lancet 2014; 383: 1490-502
 2) PharmAktuell Heft Nr. 4, 2006
 3) Schweiz Med Forum 2011;11(13):227-232

Erbliches Risiko

Familiäre Belastung	Risiko Männer	Risiko Frauen	Risiko einer Erkrankung
- Ohne	6%	3.7%	
- ein erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder) mit Darmkrebs	12%	7.5%	verdoppelt
- ein erstgradig Verwandter mit Darmkrebs vor 50 Jahren - Zwei erstgradige Verwandte mit Darmkrebs - Kind mit Darmkrebs	ca. 20%	über 10%	verdreifacht

1) DP Taylor: Gastroenterology 2010; 138: 877-885, adaptiert

Erbliches Risiko



Fuchs et al, N Engl J Med 1994; 331: 1669

Risikofaktoren – Protektive Faktoren

Risikofaktoren:

- Rauchen ↑
- Exzessiver Alkoholkonsum ↑
- Häufiger Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch ↑
- Massives Übergewicht ↑
- Metabolisches Syndrom, speziell Diabetes ↑

Protektive Faktoren:

- Körperliche Aktivität ↓
- Hormonersatztherapie ↓
- Aspirin (wahrscheinlich beschränkt auf bestimmte genetische Konstellationen) ↓
- Endoskopie (inkl. Entfernen präkanzerogener Läsionen) ↓↓
- Ernährung reich an Früchten, Gemüse, Ballaststoffen, Vollkorn (↓)
- Milchprodukte (↓)
- Fisch (↓)

Lancet 2014; 383: 1490-502

Screening

seit Juni 2013: Colonkarzinom Screening
 50 – 69 jährige

Stuhltest auf okkultes Blut
 1 x alle 2 Jahre



Koloskopie 1 x alle 10 Jahre



Stuhltest(s)



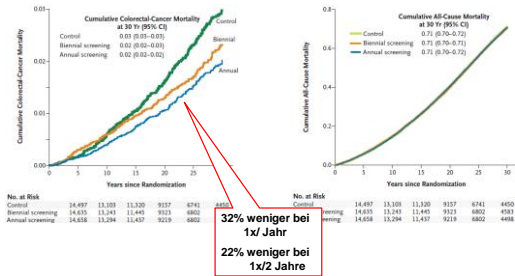
- Guaiac-basierter Test (Hämoccult, Colorectal Test)
- Fecal Immunotest (FIT)
- (M2-PK)
- (Genetischer Stuhltest)



Guaic-Stuhltest

Shaukat...Church N Engl J Med 2013;369:1106-14

30 Jahre follow-up: Minnesota Colon Cancer Control Study, (46,551 participants)



Guaic-Stuhltest

Nachteile:

- nicht spezifisch für menschliches Hämoglobin
- Ernährungsdiät notwendig, dadurch geringere Akzeptanz des Tests
- Ungenügende Sensitivität
- Ungenügende Spezifität

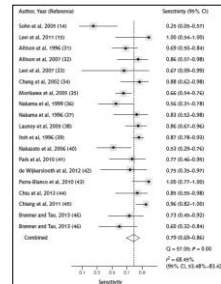
FIT (fecal immunochemical testing)

- monoklonale oder polyklonale Antikörper
- spezifisch für menschliches Hämoglobin
- keine Änderung der Ernährung notwendig
- einfache Durchführbarkeit

Wie sicher findet man mit dem Stuhl Immunotest (FIT) ein CRC?

Lee Ann Intern Med. 2014;160:171-181

Meta-Analyse von 19 Studien (111'125 pts, 442 CRC)



Sensitivität für die Entdeckung eines CRC:

25% - 100%

Spezifität: > 90%

Immuno Stuhlteste im Vergleich

Brenner European Journal of Cancer (2013) 49, 3049-3054

2235 Personen: Coloskopie & g-FOBT und 3 FIT (u.a. OC Sensor)

	G FOBT	FIT 1	FIT 2	OC Sensor
Sensitivität CRC	33%	60%	53%	73%
Adv. Adenom	9%	23%	20%	26%
Adenome	6%	12%	10%	12%
Spezifität	>95%	>95%	>95%	>95%

FAZIT: FIT (OC Sensor) besser als Hämo occult aber für CRC auch nur 73%

Immunotest in der Schweiz

In der Schweiz:

- Hexagon OBT
- INTEX FOB
- iColo Rectal

Keine Studien!

Keine Standards im Labor

In allen grossen prospektiven Studien:

OC-Sensor (Eiken Chemical)

Jetzt im KS Luzern und ein Labor in Lausanne

Screening

seit Juni 2013: Colonkarzinom Screening
50 – 69 jährige

Stuhltest 1 x alle 2 Jahre



Koloskopie 1 x alle 10 Jahre



- Kolonoskopie
- (Sigmoidoskopie)
- (Kapselendoskopie)

Darmkrebsvorsorge: Sigmoidoskopie

Elmunzer BJ, Schoenfeld PS, et al. (2012) PLoS Med 9(12): e1001352. doi:10.1371/journal.pmed.1001352

5 kontrollierte Studien (Meta-Analyse): 1 x Sigmoidoskopie (50-59)

Characteristics	Shoen et al. 2012 (US) (11)	Segnan et al. 2011 (Italy) (12)	Atkin et al. 2010 (UK) (9)	Hoff et al. 2009 (Norway) (10)	Thils-Evensen et al. 1999 (Norway) (40)
Screening strategy	FS at baseline, and another screening 3 or 5 y later. Patients with findings on FS were referred to their primary physician for follow-up.	Once-only lifetime FS with polypectomy of diminutive polyps; full colonoscopy surveillance for patients with high-risk findings.	Once-only lifetime FS and polypectomy of small polyps; full colonoscopy for patients with high-risk endoscopic findings.	FS with or without fecal occult blood testing, full colonoscopy with polypectomy for adenomatous polyps or any polyp >10 mm.	FS; full colonoscopy surveillance for patients with polyps.
Follow-up duration (median)	11.9 y	10.5 y for incidence, 11.4 for death	11.2 y	7 y for incidence, 6 y for death	13 y
n in the control arm	77,455	17,144	113,195	41,913	400
n in the screening arm	77,445	17,148	57,237	13,823	399

Bei Teilnahme am Screening:

Reduction CRC incidence **32%** (p,0.001)
Reduction CRC-related mortality by **50%** (p,0.001)

192 Patienten 1x Sigmoidoskopie = 1 CRC verhindert!

Darmkrebs Inzidenz / Mortalität nach Koloskopie oder Sigmoidoskopie

Nishihara et al N Engl J Med 2013;369:1095-105

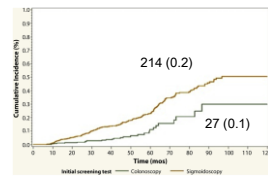
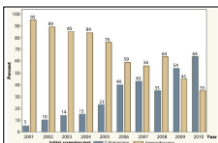
Nurses'Health Study and the Health Professionals Follow-up Study
22 Jahre / 88'902 Personen (nicht randomisiert, 2/3 wurden endoskopiert)

	Negative Sigmoidoscopy	Negative Colonoscopy
Weniger Risiko für CRC:	40%	56%
Weniger Mortalität für CRC:	41%	68%

Darmkrebs-Screening: Koloskopie vs. Sigmoidoskopie

Bechien et al. GIE 2014 80:852 (USA)

- Retrospective longitudinal cohort study
- KPSC health plan
- 2000 – 2010
- Patients 50 to 75 years
- Negative colonoscopy = 42,938
- Negative sigmoidoscopy = 95,359



adjusted hazard ratio (HR) 0.42
(95% confidence interval [CI], 0.28-0.64; P<.0001)

Colorectal Cancer Screening with Colonoscopy

Manser...Marbet, Gastrointest Endosc 2012;76:110-7

2000-2001:
1912 patients screening colonoscopy (50-80)
20,775 controls

6 years follow-up

12 CRC Screening group
213 CRC Control group

1 death Screening group
51 death Control group

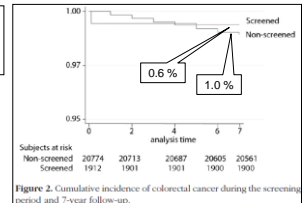


Figure 2. Cumulative incidence of colorectal cancer during the screening period and 7-year follow-up.

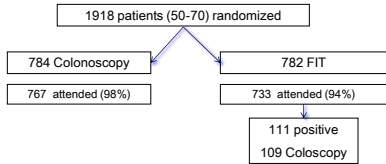
69% reduction in colorectal cancer incidence
88% reduction in colorectal cancer mortality

due to polypectomy

Darmkrebs Screening in Personen mit positiver FA mit FIT

Quintero Gastroenterology 2014;147:1021-1030

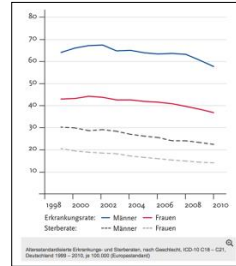
1xJ 3 Jahre
OC-Sensor (Eiken Chemical)
Cut off 50 ng/ml



5 Carcinoma (0.7%)
38 advanced Adenome (5.1%)
148 non advanced Adenome (19.8%)
11 non neoplastic Polyps (5.5%)
515 Normal (69%)

4 Carcinoma (3.7%)
24 advanced Adenome (22%)
38 non advanced Adenome (34.9%)
11 non neoplastic Polyps (6.4%)
36 Normal (33%)

Zeigt das Screening Wirkung? Epidemiologie kolorektales Karzinom



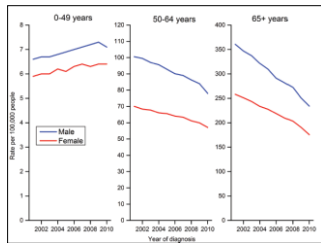
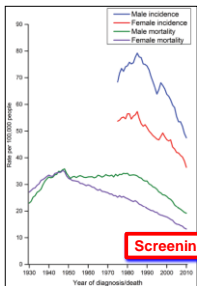
Robert Koch Institut Deutschland

Zeigt das Screening Wirkung? Epidemiologie kolorektales Karzinom

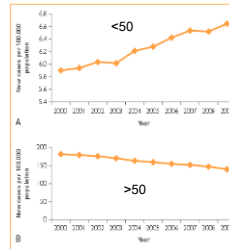
Siegel CA Cancer J Clin 2014;64:104-117

Vermehrtes Auftreten von CRC bei jungen Patienten (>50 J)

Ahnen et al., Mayo Clin Proc. 2014;89(2):216-224



CRC Incidence / 100'000



- 20% familiär-genetisch
- Distales Colon/Sigma
- Wenig differenziert/Siegelringzellartig
- Mortalität-Outcome gleich

- Ursachen:**
- Adipositas
 - Diabetes
 - Bewegungsmangel
 - Screening erst ab 50

Qualität des Screening-Koloskopie

Qualität des Screening-Koloskopie

Ziel der Screening-Koloskopie = Karzinom VERHINDERN
d.h. «gefährliche Polypen ENTDECKEN und ENTFERNEN

1. Der Darm muss sauber sein
2. Der Untersucher muss gut schauen (Zeit und Übung)

Wie kann man das messen (überwachen)?

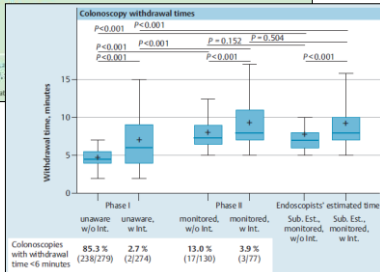
1. «Rückzugzeit»
2. Adenom Detektionsrate

Qualität des Screening-Koloskopie

Monitoring colonoscopy withdrawal time significantly improves the adenoma detection rate and the performance of endoscopists

Authors: Stephan R. Vavricka, Christoph Beglinger
Institutions: Institutions are listed at the end of the article

Adenoma detection rate (ADR):
21.4 %
36.0 % (offen überwacht)



Akzeptanz des Screenings

Studie im Kanton Uri: 12%
Screeningprogramm in D: < 20%

Adler et al. BMC Gastroenterology 2014, 14:183

172 Personen wurde ein Darmkrebscreening offeriert:

Koloskopie → 37%

Septin9 Blut-test } 63% → 90 (83%)

Stuhl-Test } → 16 (15%)

3 Kein Test

Vielen Dank !

Qualität des Screening-Koloskopie

Quantification of Adequate Bowel Preparation for Screening or Surveillance Colonoscopy in Men

Brian T. Clark, Petr Prohazka, Anil Nagar, Avin Imaeda, Maria M. Chiariglio, Yanhong Deng, and Loren Laine

Individual endoscopist adenoma detection rate	
Endoscopist A	57/76 (75.0%)
Endoscopist B	65/95 (68.4%)
Endoscopist C	81/120 (67.5%)
Endoscopist D	99/147 (67.3%)

Withdrawal time, min, mean ± SE: 23.8 ± 0.5

Zusammenfassung Screening-Kolonkarzinom

- Screening = Untersuchung beim Gesunden
- Keine Symptome, keine Risikogruppen
- 1 positiver Test genügt
- Positiver nicht invasiver Test = Koloskopie
- FIT Test ist nicht gleich FIT Test
- Eine „gute“ Koloskopie schützt etwa 70% der Patienten vor einem Kolonkarzinom

Kapsel-Koloskopie

PillCam® COLON



Safe. Non-Invasive. Accurate.

PillCam COLON uses a miniaturized camera contained in a disposable capsule that naturally passes through the digestive system, allowing physicians to directly view the entire colon, without sedation or radiation. For patients who have had an incomplete colonoscopy which was not due to poor prep, PillCam COLON can be used to non-invasively complete the colon exam.

Undergoing a complete colon evaluation is extremely important for the detection of polyps, small clumps of cells that form in the lining of the colon that can become cancerous over time. PillCam COLON is the only accurate, non-invasive test that directly visualizes the colon to detect polyps, which is the first step in preventing colorectal cancer.

Kapsel-Kolonoskopie

Rex Gastroenterology 2015; 148:948-957

Gesunde Testpersonen:
Colonkapsel-Endoskopie
danach
Koloskopie

884 Personen
695 ausgewertet

Capsule per entire colon analysis	
Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)
87 (82-90)	94 (92-96)
85 (77-92)	97 (96-99)

2 Tage vorher: 4 senna tablets
11 Tag vorher: clear liquids; 2 L of sulfate-free PEG
Morgens: 2 L of sulfate-free PEG

Kapsel-Einnahme

Nach der Magenpassage: 180 ml Sulfatlösung und 1500 ml Wasser
Eventuell: 10 mg metoclopramide
Eventuell: 10-mg bisacodyl suppository

Conclusion:
"Capsule performance seems adequate for patients who cannot undergo colonoscopy or who had incomplete colonoscopies. Additional studies are needed to improve capsule detection of serrated lesions"

Kapsel-Kolonoskopie

Spada C, et al. Gut 2015;64:272-281

100 Patienten mit unvollständiger Koloskopie :
1. Virtuelle CT Colonographie
2. Kolon Kapsel (98%)

polyps ≥ 6 mm: Capsule : 24 patients (24.5%)
CT: 12 patients (12.2%)
polyps ≥ 10 mm: Capsule: 5.1%
CT: 3.1%

f/u 20 Monate: kein Karzinom

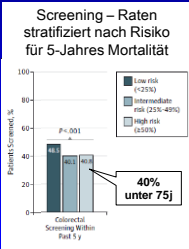
Bis zu welchem Alter Screening ?

Trevor JAMA Intern Med. August 18, 2014.

27 404 Patienten (>65 yrs, median)

Cancer	Organization	Recommendation
Colorectal	USPSTF	Age >85 y (for ages 76-85 y, recommend individualized decisions)**
	ACP	Age >75 y or <10-y life expectancy†

Mortality index:
(NHIS)
low (<25%)
intermediate (25%-49%)
high (50%-74%)
very high (75%)
risks of 9-year mortality
risks of 5-year mortality



Wie beliebt ist der Stuhltest (FIT)?

E Quintiero: N Engl J Med 2012; 366: 697-706

Eine randomisierte Bevölkerungsstudie in Südspanien: 50'000 Personen ohne Darmkrebsrisiko:

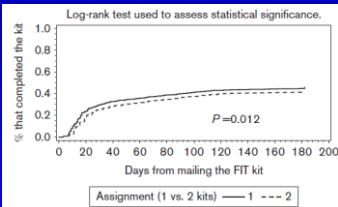
	FIT	Koloskopie
Teilnehmerrate	34.2%	24.6%

Wie beliebt ist der Stuhltest (FIT)?

Mosen European Journal of Cancer Prevention 2014; 23:516-523

3081 Personen (50-75):

Randomisiert: 1 FIT Test
2 FIT Test



Group	Cumulative FIT completion rate†
1-FIT	40.2%
2-FIT	39.8%
P-value‡	0.912

FIT, fecal immunochemical test.
†FIT completion is defined as completion and return of a one-sample test by patients in the 1-FIT group or of both sample tests by those in the 2-FIT group.
‡Differences in cumulative FIT completion rates between 1-FIT and 2-FIT groups, assessed using a log-rank test.

Screening Test für Darmkrebs/ Polypen im Blut

Septin9 Test (Viollier)

2 Vorstudien (N 518):

Sensitivität für CRC: 74 bzw 69%
Spezifität: 92.7%



Church TR, et al. Gut 2014;63:317

1510 Personen >50 Jahre
53 mit CRC
Koloskopie
+ Septin9

Sensitivität: 48.2%
Spezifität: 91.5%

Test Sets	Sample Size*	MMMC	MMMC-P
Total	Sensitivity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	
n	%	%	
Large Adenomas	42	54.8 (39-70)	52.4 (37-69)
1-2 cm	23	56.5 (35-77)	52.2 (31-73)
>2cm	19	52.6 (29-76)	52.6 (31-79)
CRC	52	75.0 (61-86)	75.0 (61-86)
Stages I-III	23	60.9 (39-80)	56.5 (35-77)
Stages III-IV	29	86.2 (68-96)	89.7 (73-98)
Stages I-II-III	41	75.6 (60-88)	70.7 (55-84)
Test Sets 1+2+3			
Large Adenomas	65	55.4 (43-68)	52.3 (40-65)
CRC	73	79.3 (68-88)	78.1 (67-87)