

Screening colorectal cancer

อาจารย์ผู้บรรยาย อ.นพ.ประพนธ์ กาญจนศิลป์

อาจารย์ผู้ควบคุม อ.นพ.สุภกิจ ฉัตรไชยพฤษ

พญ.กัญญรัตน์ อัครลาวัณย์

Outline

1. Incidence and mortality rate
2. In guideline: Who when how
3. How to achieve good screening
4. Current status for risk prediction
5. CRC screening in Thailand

1. Incidence and mortality rate

พบว่ามีความถี่ของมะเร็งลำไส้เพิ่มขึ้นเมื่ออายุ 50 ปี

Adenoma พบมากขึ้นเมื่อประชากรมีอายุ 45 ปี โดยร้อยละ 90 วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งในผู้ป่วยอายุช่วง 50 ปี

โดยในประเทศไทย พบว่ามีผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งลำไส้มากถึง 10.9 : 100,000 ในผู้ชาย และ 7.3 : 100,000 ในผู้หญิง และมะเร็งลำไส้ยังเป็นมะเร็งที่พบได้อันดับสองในประเทศไทย และอันดับสามในประเทศไทยอีกด้วย

เนื่องจากผู้ป่วยที่พบ adenoma ซึ่งมีโอกาสที่จะกลายเป็นมะเร็งได้ในอนาคตเมื่อมีการ accumulate abnormal gene มากขึ้นตาม adenoma carcinoma sequence จึงทำให้เราต้องการที่จะ early detect ผู้ป่วยก่อนที่ผู้ป่วยจะมีมะเร็งลำไส้เกิดขึ้น

ASA and the Ad-Carc Sequence

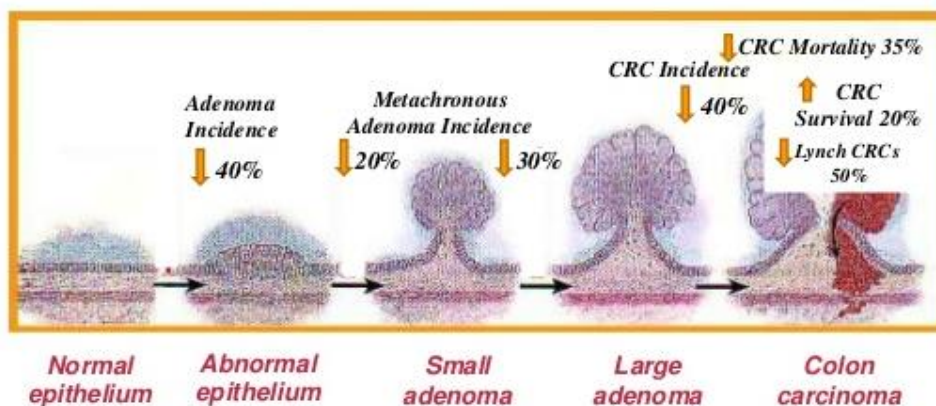


Fig. 1 Adenoma carcinoma sequence

2. Guideline recommendation for CRC

มี research ที่ screening ด้วย flexible sigmoidoscopy ส่องให้ขึ้นไปประมาณ 60 cm พบว่าการ screening ด้วยวิธีนี้ มี risk reduction 21 percent และ ลด mortality rate > 26 percent

ในอเมริกาแนะนำให้เริ่มการตรวจ screening colorectal cancer ในประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ในกลุ่มประชากร average risk factor

Colorectal cancer screening strategies

- Stool-based tests
 1. gFOBT: peroxidase-like activity ของ hematin (false positive: อาหารเนื้อแดง, วิตามินซี, ผลไม้สีแดง, NSAIDS ดองอย่างน้อย 3 วันก่อนตรวจ) sensitivity 13-35%
 2. FIT (fecal immunochemical test): ทำปฏิกิริยาระหว่าง antibodies ที่จำเพาะต่อ globin, albumin และ ส่วนประกอบของเลือด ไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร จำเพาะต่อทางเดินอาหารส่วนล่าง มี sensitivity and specificity มากกว่า gFOBT
 3. stool DNA: หาความผิดปกติของเซลล์ที่ติดออกมาทางอุจจาระ ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยที่มี adenoma มี sensitivity 50-75%
- Direct visualization test
 1. Colonoscopy: sensitivity 95% (มีโอกาาส่องไม่พบ polyp ได้มากถึง 14-30% ขึ้นกับขนาดของ polyp โดยตรวจไม่พบ polyp ขนาด >1 ซม 1-8%, 5-9 มม 8-20%, 1-5 มม 21-30%)
 2. CT colonoscopy: สร้างภาพแบบ 3 มิติ ต้องมีการเตรียมลำไส้ และทำให้ลำไส้ใหญ่โป่งพองด้วยการใส่ลมผ่านสายสวนทางทวารหนัก
 3. Flexible sigmoidoscopy: ไม่จำเป็นต้องเตรียมลำไส้ sensitivity 67-80% แนะนำว่าหากทำแล้วพบ polyp ที่มีขนาดตั้งแต่ 1 ซม ขึ้นไป จะมีเพียง 1 อันหรือมากกว่าแนะนำให้ส่ง colonoscope ต่อไป
 4. Double contrast barium enema: สามารถ detect polyp ที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 cm (sensitivity 33-53% ใน polyp <0.6-1 cm, 27-48% ใน polyp > 1 cm อาจตรวจไม่พบ polyp 0-9 มม ที่บริเวณ rectosigmoid 87% , อาจตรวจไม่พบ polyp >9 มม ในบริเวณเดียวกัน 67%

โดยการ screening ด้วยวิธีต่างๆ มี sensitivity ดังแสดงในตารางด้านล่างนี้

Table 1 Screening test sensitivity for colorectal cancer (NEJM 2009;361;1:79-87)

	Cancer (%)	Advance adenoma (%)
gFOBT	30-50	11
FIT	60-85	20-50
Stool DNA	>80	40
F. sigmoidoscopy	>95 (distal colon)	70
CT colonoscopy	Probability >90	90 (if polyp>1cm)
Colonoscopy	>95	88-98

Table 2 Screening test recommendation

Screening test	ACP2015	USPSTF 2016	NCCN 2016	CTFPHC 2016	EU 2010	Japan	Asia-pacific
gFOBT	1 yr	1 yr	1 yr	2 yr	Q 1-2 yr	NR	NR
FIT	1 yr	1yr	1 yr	2 yr	< 3 yr	2 days FOBT age >40 1-2 yr	FIT 92 percent 1-2 yr
sDNA	NR	1 yr or 3 yr	3 yr	NR	NR	NR	NR
DCBE	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FSIG	Q 5 yr / q5yr +stool q 3 yr	Q 5 or 10 yr+FIT q1	Q 5 -10 +FOBT q 3 yr	Q 10 yr	< 10 yr	Combined with DCBE	Recommend
CTC	NR	5 yr	5 yr	NR	NR	NR	NR
CSPY	Q 10 yr	Q 10 yr	Q 10 yr	NR	< 10 yr	Dx investigation	Recommend

ACP: American collage of physicians, USPSTF: U.S. preventive service task force, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, CTFPHC: Canadian task force for preventive health care, NR= not recommend)

DCBE = double contrast barium enema, FSIG = flexible sigmoidoscopy, CTC = CT colonography, CSPY = colonoscopy

โดยในประชากรทั่วไปที่ไม่มีอาการ จะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม increase risk เมื่อ

- มีประวัติ adenoma/SSP
- CRC/polyp FDR age <60 ปี
- ≥ 2 CRC/polyp FDR any age
- CRC/polyp FDR age > 60 ปี
- ≥ 2 SDR with CRC
- IBD

(FDR: first degree relative, SDR: second degree relative, CRC: colorectal cancer)

Table 3 Screening recommendation for CRC

Screening	ACS-MSTF-ACR 2008	NCCN 2 2016
Personal hx of adenoma/SSP	Low risk 5-10 yr High risk within 3 yr then q 5 yr	Low risk within 5-10 yr then q 10 yr, High risk within 3 yr then q 6 yr
IBD	5-10 after onset of symptom then q 1-2 yr	5-10 yr after onset of symptom Low risk 2-3 yr High risk 1 yr
Positive Family Hx: FDR+CRC+age <60 2FDR+CRC	Age 40 10 yr early then q 5 yr	Age 40 10 yr early dx then q 5 yr
Positive family hx FDR+CRC+age 40 SDR+CRC=age <50 FDR+advanced adenoma	Age 40 then q 5-10 yr	Age 50 then 5-10 yr

(ACS-MSTF-ACR: American Cancer Society –Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer – American College of Radiology)

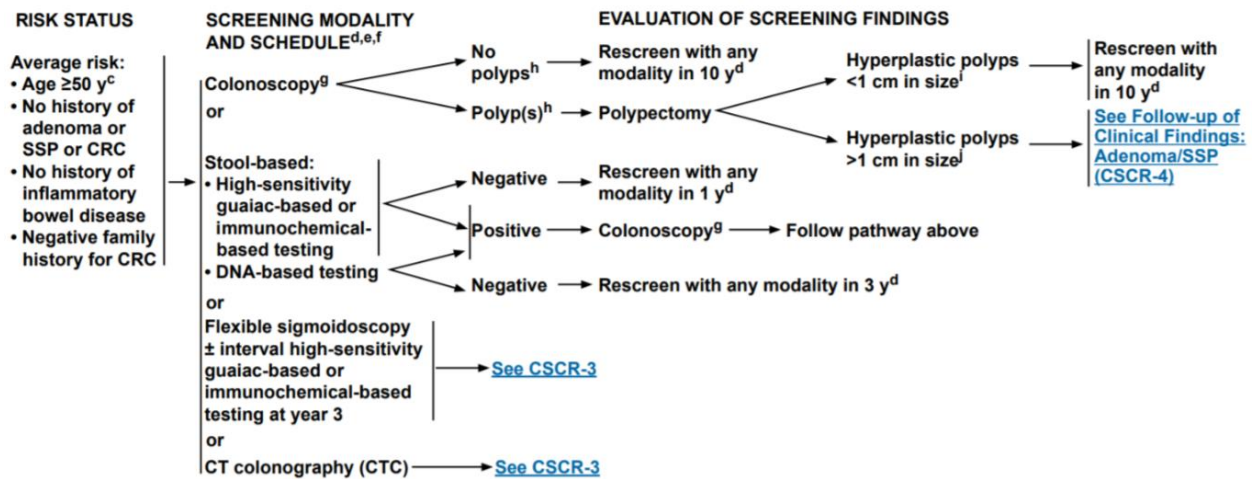


Fig. 2 NCCN guideline for screening CRC depended on risk status (Average risk)

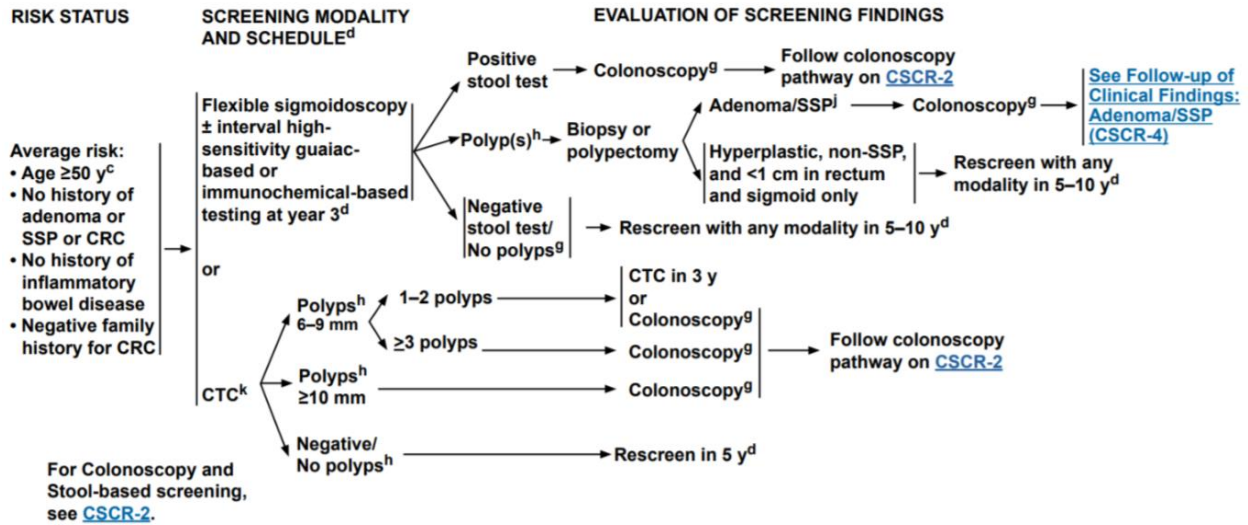


Fig. 3 NCCN guideline for screening CRC depended on risk status (Average risk cont.)

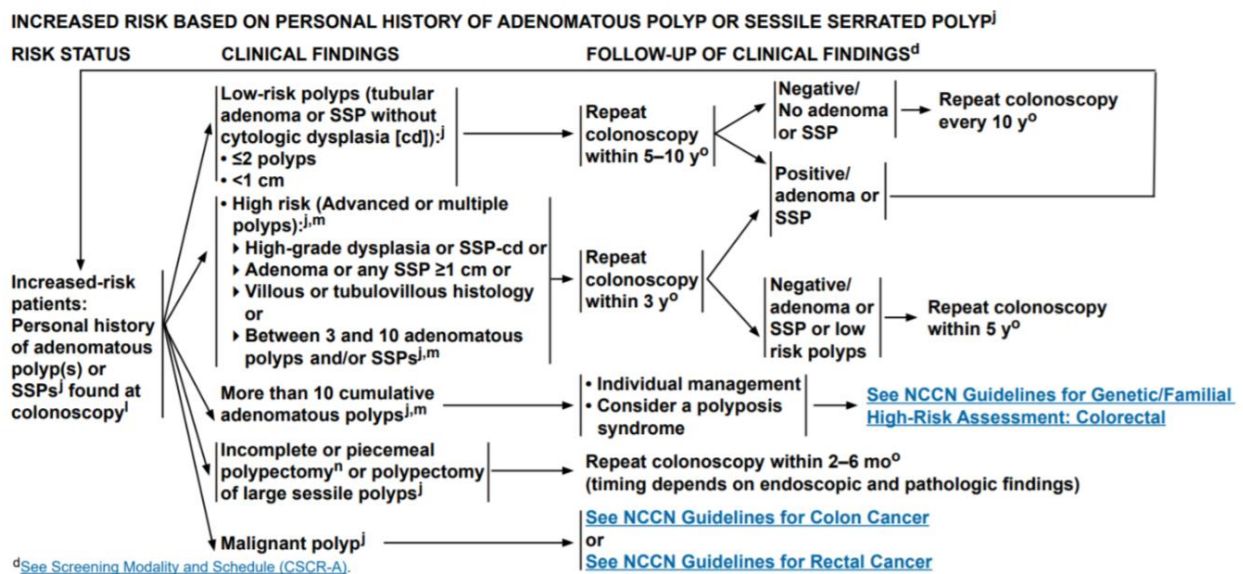


Fig. 4 NCCN guideline for screening CRC depended on risk status (Increase risk)

Table 4 Risk classification

Average risk	Increase risk
Age >50 year	Personal hx
No hx of adenoma or SSP or CRC	Adenoma or SSP
No hx of IBD	CRC
Negative family hx of CRC	IBD (UC, Crohn's ds)
	Family history

In high risk FAP/HNPCC

ในช่วงหลังจะมีการ concern ถึงเรื่อง lynch syndrome(HNPCC): วินิจฉัยตาม Amsterdam II criteria และ revised Bethesda guidelines

- Amsterdam II criteria
 - All criteria must be met:
 1. Three or more relatives with histologically confirmed colorectal cancer or cancer of endometrium, small bowel, ureter or renal pelvis, one affected relative being a first-degree relative of the other two; FAP should be excluded
 2. Two or more successive generations are affected
 3. At least one relative was diagnosed before age of 50 years
- Revised Bethesda criteria
 - One or more of the following criteria must be met:
 1. Colorectal cancer before the age of 50 years
 2. Synchronous or metachronous colorectal cancer or other HNPCC-related tumor, regardless of age
 3. Colorectal cancer with MSI-high morphology before the age of 60 years
 4. Colorectal cancer (regardless of age) and a first degree relative with colorectal cancer or an HNPCC-related tumor before the age of 50 years
 5. Colorectal cancer (regardless of age) and two or more first- or second-degree relatives diagnose with colorectal cancer or an HNPCC-related tumor (regardless of age)

* HNPCC-related tumors include colorectal, endometrial, stomach, ovarian, pancreas, ureter and renal pelvis, biliary tract, and brain (usually glioblastoma as seen in Turcot syndrome) tumor, sebaceous gland adenoma and keratoacanthomas in Muir-Torre syndrome, and carcinoma of the small bowel

** Presence of tumor infiltrating lymphocytes, Crohn's like lymphocytic reaction, mucinous/signet ring cell differentiation, or medullary growth pattern

FAP = Familial adenomatous polyposis

HNPCC = Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

MSI = Microsatellite instability

Table 5 Recommendation for screening CRC in high risk group

Screening test	ACS-MSTF-ACR 2008	NCCN2 2016
FAP	Start age 10-12	Start 10-15 then q 1 yr until age 24 q 2 yr until age 24 q 3 yr until age 44 then q 3-5 yr AFAP: start age 20 then q 5 yr
HNPCC	Start age 20-25/ 10 yr before youngest case	Start age 20-25/ 2-5 yr before earliest colon cancer if dx before age 25 then q 1-2 yr

3. How to achieve good screening

- ทำให้ complete
- Adenoma detection rate (acceptable) 20 percent detection rate

(high quality bowel preparation, enough withdrawal time, improve technique for colonoscope -เข้า cecum ส่องรอบ, wide angle/HD endoscope/monitors – improve contrast/color, improve visualization behind fold, chromocolonoscopy, cap-fitted colonoscopy)

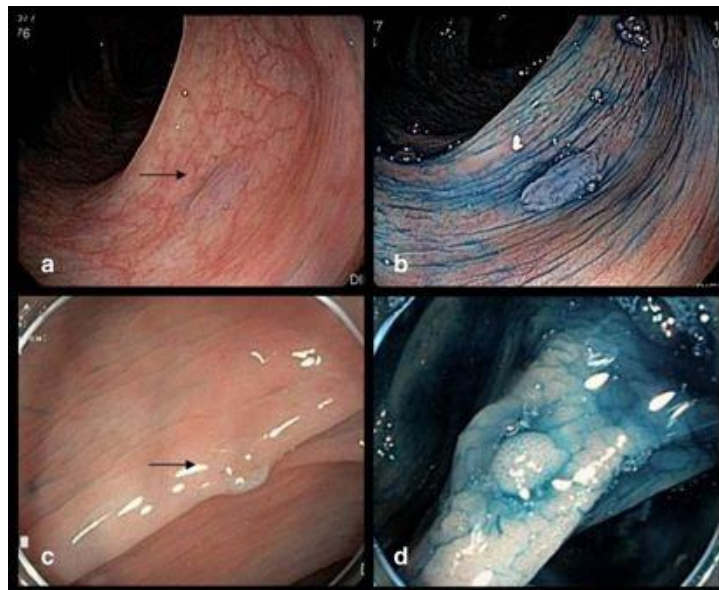


Fig. 5 Specific imaging in colonoscopy

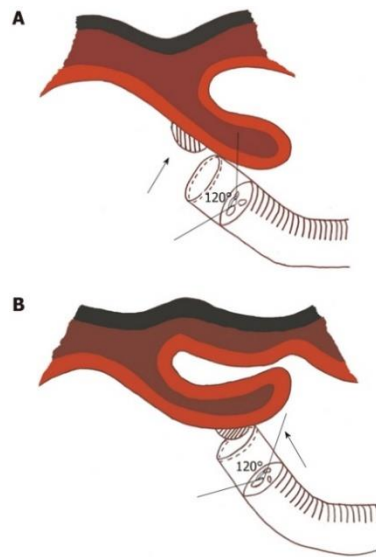


Fig. 6 Method for collected difficult polyp

Withdrawal time ใช้เวลากับการส่องกล้อง

- Complete removal of adenoma
- sessile serrated polyp มักมีปัญหาในการตัดไม่หมด เนื่องจากอาจจะเห็นขอบไม่ชัด หากก้อนขนาดใหญ่ >1.5 cm มีโอกาสตัดไม่หมด หรือเป็นซ้ำมากกว่า 50 percent

โดยมีปัจจัยที่ทำให้ตัดไม่หมด 1. กล้อง หากเห็นในกล้องตัดหมดก็แปลว่าตัดหมด 94.5 percent ผล histopatho จะเชื่อถือได้ หากในขนาดมี magnified endoscopy จะมีประโยชน์มาก

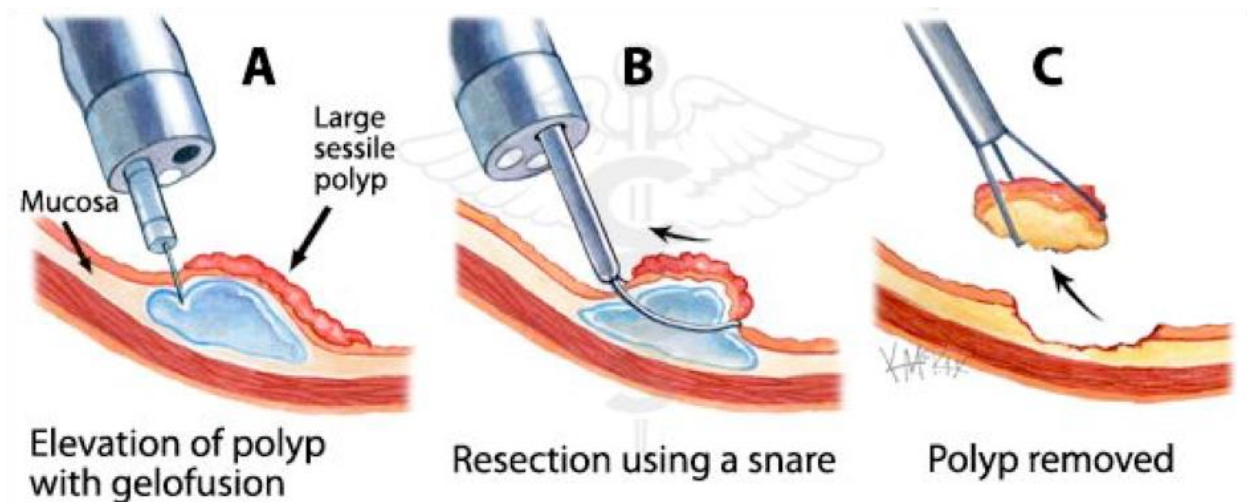


Fig. 7 EMR method (Endoscopic mucosal resection)

ฉีดย้ำ แล้วยกลอกขึ้นตัดได้หมด ถ้ายกไม่ได้ แสดงว่าอาจมีความเสี่ยงที่ lesion นั้นอาจเป็นมะเร็ง

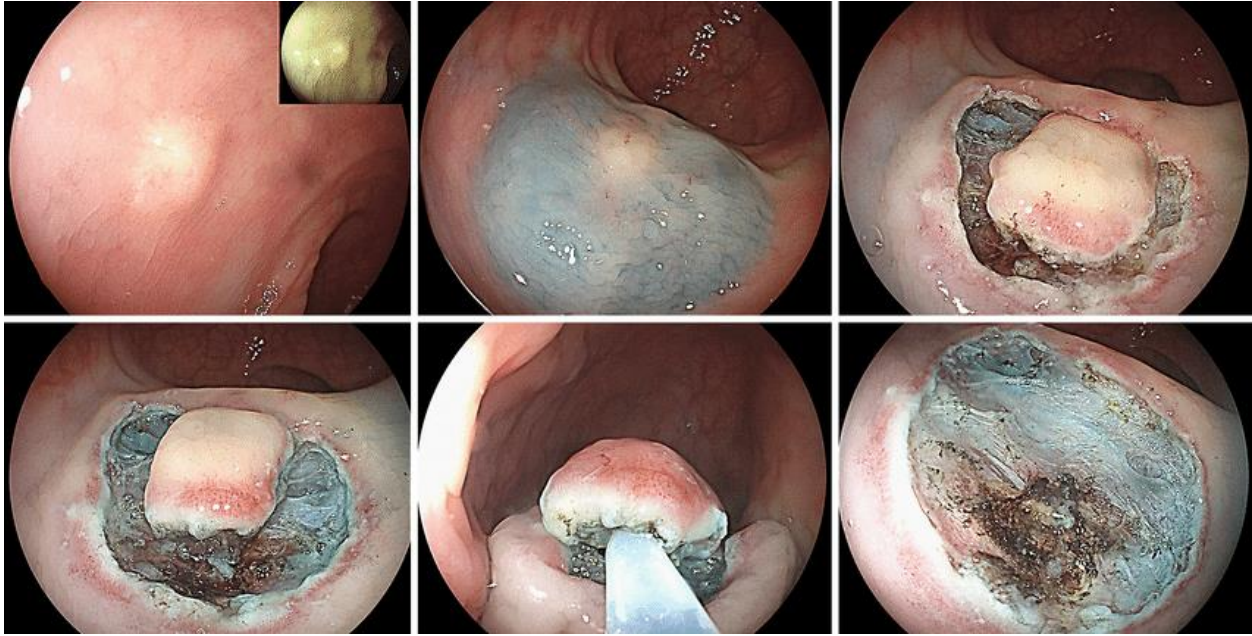


Fig. 8 ESD method (Endoscopic submucosal dissection)

4. Current risk prediction for CRC

ความคุ้มค่ากับการทำ colonoscopy ในคนไข้

โดยถ้าจะ detect คนไข้ 1 คนที่เป็นมะเร็ง จะต้องใช้ค่า colonoscopy > 1 ล้านบาท

โดยงานวิจัย พบว่า เราจะพบ advanced adenoma ได้ 30 percent , cancer 13 percent

- ทาง รพ.จุฬาฯ ได้ทำวิจัย crc screening test

design โดยใช้ FITz test sensitivity 50 ng/ml detect (เพื่อ include number ใน population (normal FITz test detection ที่ 100-200)

โดยพบว่า เจอ polyp 27 percent CA 1.3 percent และ ใน polyp ที่พบนั้นเป็น malignant polyp ถึง 21 percent

- เนื่องจาก ค่าใช้จ่ายในการ colonoscopy นั้นมีมูลค่าสูง และ FITz test นั้นเสียค่าใช้จ่ายเพียง 25 บาท

CA ใน CRC ตรวจร่างกาย detect ได้น้อย จึงแนะนำให้ทำ immunochemical test ในผู้ป่วย average risk