

Új követési stratégia kidolgozásának szükségessége a vastag- és végbélrákos betegek követésére; a mikroRNS-ek (miRNS) mint a korai felismerés lehetséges új biomarkerei

Orosz Enikő¹, Ember István², Gombos Katalin², Tóth László¹,
Vámosi Nagy István¹, Tarpay Ádám¹, Pap Ákos¹, Ottó Szabolcs¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Budapest, ²PTE ÁOK Orvosi Népegészségtani Tanszék, Pécs

Ismeretes, hogy az európai országokban a vastag- és végbélrák a halálozási statisztika 2. helyét foglalja el, a tüdőrák mögött. Különösen kedvezőtlen a helyzet hazánkban, ahol a halálozási mutatók kiemelkedően rossz eredménnyel jelennek meg. A korai felismerés a beteg szempontjából tehát létkérdés, mind a daganat elsődleges felfedezése, mind pedig sikeres műtétet követő visszatérése esetén; utóbbi csak megfelelő betegkövetési stratégia keretén belül lehet eredményes. A szerzők a jelen összefoglaló közleményben elsősorban a daganat eltávolítása után esedékes betegkövetéssel (follow-up) kívánnak foglalkozni, különös tekintettel egy új biomarker-csoport (miRNS) esetleges értékével és kombinációs lehetőségével a hagyományos markerekkel, modellértékű munkát kialakítva a követési stratégiában, kockázatbecsléssel egybekötve. Mivel a követéssel kapcsolatos módszertani és stratégiai viták napjainkban is folytatódnak, nyilvánvaló, hogy új követési stratégia kidolgozása elkerülhetetlen. Magyar Onkológia 56:93-102, 2012

Kulcsszavak: vastag- és végbélrákok, betegkövetés, új biomarkerek

In the mortality statistics of European countries colorectal cancers are known to assume the 2nd place after lung cancer. The mortality indices are particularly unfavourable in Hungary. Early detection is therefore of vital importance to the patient either the detection of the primary or recurrence after successful surgery is concerned. The latter is only feasible within a proper follow-up strategy. The present review focuses on follow-up due after surgical removal of the tumour with special emphasis on the efficacy of a new biomarker group (miRNAs) and their potential combination with the traditional markers. It is a model in the follow-up strategy that considers the results of risk assessment, as well. Since the methodology and strategy of follow-up are still controversial matters it is obvious that the development of a new follow-up strategy is imperative.

Orosz E, Ember I, Gombos K, Tóth L, Vámosi Nagy I, Tarpay Á, Pap Á, Ottó S. Need for developing a new strategy in the follow-up of colorectal cancer patients; the micro RNAs (miRNAs), as potential new biomarkers of early detection. Hungarian Oncology 56:93-102, 2012

Keywords: colorectal cancer, follow-up, new biomarkers

Levelezési cím: Dr. Orosz Enikő, Országos Onkológiai Intézet, Budapest, 1122 Ráth György u. 7-9.,

Telefon: (06-1) 224-8600, Fax: (06-1) 224-8620, e-mail: oroseniko@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2011. november 28. • Elfogadva: 2012. február 15.

BEVEZETÉS

Az európai országokban a vastag- és végbélrák a halálozási statisztika 2. helyét foglalja el, a tüdőrák mögött (28). Népegészségügyi jelentősége tehát kiemelkedő, s mint általában jól operálható daganat, gyógyítása – korai felismerés esetén – igen eredményes lehet.

A nemzetközi irodalomban fellelhető 5 éves túlélési adatok igen változatosak, az átlagos értékek az USA-ban 65%-nak, míg Európában 55%-nak bizonyultak, de vannak ennél alacsonyabb és magasabb értékek is, az északi államok adatai kedvezőbb képet mutatnak (17, 28, 76). Sajnálatos módon az európai mortalitási statisztikában kiemelkedően rossz adatokkal jelenik meg Csehország és Magyarország, mivel az európai országok mortalitási rátája általában 17–20/100 000 férfi, valamint 10–13/100 000 nő között mozog. A csehországi ráta ezzel szemben 35,77/100 000 férfit, illetve 17,94/100 000 nőt jelent, s ennek hazai megfelelője 34,56/100 000, illetve 18,20/100 000, amely arra utal, hogy nőknél az első, férfiaknál pedig a második helyet foglaljuk el, bár az adatok között csak minimális különbséget lehet felfedezni (50).

Hazánkban általában évente kb. 5000 vastag- és végbélrákos beteg hal meg, kb. 9000 az évi új bejelentett esetek száma, s az 5 éves túlélés statisztikája is lehangoló. Az Országos Onkológiai Intézetben működő Nemzeti Rákregiszter és az Országos Tisztiorvosi Hivatal (OTH) becslése alapján a férfi 5 éves túlélési arányszám 42%, míg nőknél 50%; műtéti anyagból azonban a kép még kedvezőtlenebb lehet, a férfi-női túlélési átlag vastagbélrákosok esetében 40%-ot, míg végbélrákosoknál csak 22%-ot mutatott (1, 6), amelynek hátterében nagyrészt a hazai elkésett felismerés rejlik (30).

Ezt a rendkívül lesújtó helyzetet csak akkor lehet hosszútávú, kitartó munkával felszámolni, ha törlesztjük régi adósságunkat, elsősorban a hatásos, jól szervezett és tervezett szűrési program széleskörű elindításával, másrészt a sikeresnek minősíthető műtét utáni betegkövetés megfelelő kivitelezésével, amelynek lényeges alkotórésze a biomarkervizsgálatok beépítése a kontrollvizsgálatok rendszerébe. A szűrés és betegkövetés ugyanis a korai felismerés igényében találkozik egymással, mivel a szűrési munka csúcsa a korai stádiumú daganat felfedezése a tünetmentes egyénben, másrészt az operált, ugyancsak tünetmentes, rendszeresen követett beteg életkilátásai és túlélési esélyei is javulnak a visszatérő daganat (vagy áttét) minél korábbi, korszerű gyógykezelésével.

A biomarker-tumormarker elnevezéseket az utóbbi évtizedben gyakran szinonimaként is használták, míg mások elválasztották a két fogalmat egymástól, s „biomarker” címző alatt elsősorban a molekuláris markereket, genetikai bélyegeket emlegették. A „National Institute of Health's Biomarkers Definitions Working Group” azonban 2001-ben

a „biomarker” kifejezés fogalmát egységes rendszerbe foglalta (12); „a biomarkerek olyan jellegzetes indikátorok, amelyek normális biológiai vagy patológiai folyamatok során jelennek meg, objektíve mérhető és értékelhető formában...”. Ez a meghatározás ma már széles körben megerősített és elfogadott, s a daganatos megbetegedésekkel kapcsolatban magába foglalja a lakossági szűrésben és a klinikumban (diagnosztika, prognosztika, kockázat jelzés, betegkövetés) használatos jelzőrendszereket egyaránt (22, 25, 34, 66).

A daganatos megbetegedésekkel összefüggésbe hozható indikátorok igen változatosak lehetnek, s a széletben megjelenő vér, a „klasszikus” tumormarkerek, valamint a molekuláris biológia módszereivel vizsgálható genetikai bélyegek (pl. génmutációk, kópiaszám-variációk, egyes nukleotidpolimorfizmusok) is ide sorolhatók, s utóbbiak, mint „új biomarkerek” szerepet játszhatnak a különböző betegségekre való hajlam, valamint egy adott kezelésre adott válasz, illetve toxicitás megítélésében is (22, 25).

Az „Early Detection Research Network of the National Cancer Institute, USA” alapítvány ez elmúlt 10 év alatt több száz millió dollárt költött új biomarkerek felfedezésére, de ezek közül klinikai használatra egyet sem engedélyeztek. A világszerte elismert és mérvadó szervezet, a „Food and Drug Administration” eddig elfogadott, klinikai használatra alkalmasnak minősített „rák-biomarker” csoportja mellé azóta csupán egyetlen biomarkert (HE4 protein) fogadott be klinikai vizsgálatra – a petefészekrák kiújulása esetén monitorizálásra –, korai kimutatásra azonban nem tartotta alkalmasnak (22, 57).

A jelen közlemény elsősorban a daganat eltávolítása után esedékes betegkövetéssel kíván foglalkozni, különös tekintettel egy új biomarker-csoport (miRNS) esetleges értékével és kombinációs lehetőségével a hagyományos markerekkel, modellértékű mintát javasolva a követési stratégiában. Az Országos Onkológiai Intézetben diagnosztizált, kezelt és követett, viszonylag nagyszámú vastag- és végbélrákos betegcsoport hazánkban egyedülálló lehetőséget teremt egy későbbi klinikai validálásra, s így egy hatékony követési modell gyakorlati hasznosításának és kipróbálásának a feltételei is biztosítottak.

A rendkívül kedvezőtlen hazai halálozási és gyakorisági adatok ismeretében feltétlenül figyelmet és támogatást érdemel minden olyan törekvés, amely új betegkövetési stratégiát eredményezhet, növelve a túlélést és javítva az életminőséget.

A VASTAG- ÉS VÉGBÉLRÁKOS BETEGEK KÖVETÉSE - NEMZETI ÉS NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK

A korai diagnosztika és a hatékony betegkövetés a vastag- és végbélrákos betegek eredményes gyógykezelésének és kedvező túlélésének két sarkalatos pontja. A betegkövetés

további két csoportra osztható, a tumoros folyamat stádiumának és a gyógykezelés fajtájának megfelelően.

Az első csoportot az előrehaladott állapotú vastag- és végbélrákok alkotják, amelynek követési formája (monitoring) a sugár- vagy gyógyszeres kezelés eredményességének, vagy eredménytelenségének a megítélésére irányul, amelynek fő célja az élet meghosszabbítása, a tünetek kontrollálása és az életminőség javítása. Az irodalomban közölt számos marker (és kombinációik) közül még ma is a carcinoembryonalis antigén (CEA) a legértékesebb, s a markerszintből (és változásaiból) nemcsak a gyógykezelés eredményességéről, de a folyamat prognózisáról is nyerhetünk információkat (5, 10, 24, 57, 72).

A betegkövetés másik csoportja a nyomon követés vagy ellenőrzés (follow-up) olyan formája, amelynek sorozatvizsgálatai olyan betegek sorsát határozhatják meg, akik már valamilyen (rendszerint sebészi) kezelésben korábban részesültek.

A nyomon követő vagy ellenőrző „follow-up” elsősorban az olyan operált vastag- és végbélrákos betegek állapotának, sorsának követésére szolgál, akiknél a beavatkozást gyógyító jellegűnek minősítettük, s az ellenőrző periódusok időtartamának ésszerű meghatározása során, a klinikai kép, a laboratóriumi, valamint képalkotó, illetve eszközös vizsgálatok eredményeinek együttes értékelése után döntünk a további teendőkről (10, 51, 74).

Sajnálatos módon optimális stratégiát ma még nem lehet ajánlani a gyógyító műtéten átesett vastag- és végbélrákos betegek követésére. Bár a vizsgálati eredmények számos ellentmondástól terheltek, az összegyűjtött adatok alapján arra lehet következtetni, hogy az intenzív követés kedvezően hat a túlélésre. A meta-analízisben szereplő vizsgálatok azonban rendkívül sokszínűek, akár a módszereket, akár a betegszámot illetően (5), s ebből nehéz megállapítani, hogy melyik típusú „felügyelet” lenne követendő példa a klinikai gyakorlatban, megfelelő evidenciaszinttel. A teljesség igénye nélkül bemutatunk néhány követési mintát, stratégiai modellt, amelyek részben fedik egymást, részben azonban eltérő elemeket is tartalmaznak. A követés „primer markere” még ma is elsősorban a CEA. Kétségtelen, hogy a szérum-CEA-szintek mérése és a máj párhuzamos képalkotó vizsgálata jelentős javulást tud elérni a túlélésben (51), s a CEA-szint emelkedése gyakran elsőként jelzi a tumor kiújulását, amely már 1,5–6,0 hónappal előbb is felkeltheti a kiújulás gyanúját, mint a klinikai kép, vagy az eszközös vizsgálatok eredményei. Követésre azonban egyedül nem alkalmas, 7–16%-os álpozitivitása és kb. 40%-os álnegativitása miatt.

A követési módszereket és ezek kombinációját (klinikai, endoscopos, képalkotó, laboratóriumi) számos szerző vizsgálta ez elmúlt években, s igyekeztek optimális modellt kialakítani, elsősorban a recidívák minél korábbi felismerésé-

re (32, 38, 52) változatos eredménnyel, amelyek elsősorban az előrehaladottabb stádiumban felismert daganatokra vonatkoztak, s „kulcsmarkerként” mindegyik a CEA-t jelölte meg, korlátai ellenére.

Az egyik legígéretesebb prospektív tanulmány (32) keretében az operált betegek 3 havonta jelentek meg ellenőrző vizsgálaton (klinikai vizsgálat, UH, CT, tumormarkerek, rejtett bélvérzés (FOBT)), s az egyes kombinációs formák eredményességét elemezték, a szenzitivitás és specificitás tükrében. Egyértelművé vált, hogy a folyamatos ellenőrzés során a CEA+FOBT kombinációja volt a legeredményesebb a recidívák minél korábbi felismerésében, a metachron elváltozások felderítésénél pedig az FOBT kiemelkedő szerepet játszott, s bebizonyosodott, hogy a teljes colonoscopia ellenjavallata, vagy elutasítása esetén az FOBT+CEA kombináció együttes vizsgálata nélkülözhetetlen.

A követéssel kapcsolatos módszertani és stratégiai viták azután tovább folytatódtak, s napjaink egyik kiemelkedő problémáját jelentik továbbra is. Az egyik legnagyobb tekintélyű nemzetközi szervezet, az ESMO (European Society for Medical Oncology) az intenzív követés stratégiáját hirdette meg, s nemcsak a magas kockázatú, előrehaladottabb esetekre, hanem a korai stádiumú betegek felkutatására is vonatkoztatta (51,75), evidenciaszintek megjelölésével (1. táblázat).

1. táblázat. Az ESMO betegkövetési javaslata evidenciaszintekkel (I-V) és az ajánlás fokozataival (A-D) (51)

- A CRC-s betegek intenzív követésének a szükségessége (IA)
- A kórtörténet áttekintése, a fizikális vizsgálat és a CEA meghatározása 3–6 havonta az első évben, majd 6–12 havonta a műtétet követő 4., 5. évben (IIB)
- Colonoscopia a műtét utáni 1. évben, majd 3–5 évente, a metachron adenomák és rákok felkutatására (IIIB)
- CT (mellkasi és hasi) magas kockázatú betegeknél 6–12 havonta az első 3 évben (IIB)
- A CEUS kiválthatja a hasi CT-t (IIIC)
- Más laboratóriumi- vagy képalkotó eljárásokkal még nincs kellő tapasztalat, esetenként alkalmazhatók

CRC: colorectalis carcinoma; CEUS: kontrasztanyag-halmozó ultrahangos felvétel

Az evidenciára alapozott orvoslás terén nagy előrelépést jelent az amerikai és hazai sebésztársaságok azon törekvése, hogy figyelőszolgálatot hozzanak létre a kockázati tényezőkre, a diagnosztikára és a betegkövetésre is – nyilvános vita lehetőségével (61). A 2., 3. táblázatban két további figyelemre méltó követési stratégiát mutatunk be, e stratégiai javaslatok egyrészt választási lehetőséget kínálnak, másrészt vitaalapot jelentenek az elfogadottság vizsgálatához és további követési rendszerek kidolgozásához.

2. táblázat. A NCCN betegkövetési útmutatója a műtétet követő 5 évre (5, 63)

- A kórtörténet áttekintése, fizikális vizsgálat és CEA-meghatározás az első 2 évben 3–6 havonta, majd az ezt követő 3 évben 6 havonta
- CT (hasi, medencei) évente, 3 éven keresztül
- Colonoscopy évente, klinikai indikáció alapján

3. táblázat. A Svájci Gastroenterológiai Társaság (SGG) betegkövetési modellje (20, 77)

- Fizikális vizsgálat és CEA-mérések az 1. évben 3 havonta, a 2., 3. évben 6 havonta, a 4., 5. évben évenként
- CT (mellkasi, hasi) a 12., 24., 36., 48. és a 60. hónapban
- Colonoscopy a 12. és 48. hónapban, hosszú túlélés esetén 5 évenként

Józan kompromisszumot és különböző módszerek észszerű kombinációját képviseli az az ausztrál munkacsoport, amely a gasztroenterológia, informatika és egyéb szakterületek bevonásával 1736 olyan beteg folyamatos vizsgálatát végezte el, akiknek a családjában (vagy magában) már előfordult vastag- és végbélrákos megbetegedés (genetikai szindróma kizárásával), s a vizsgálati protokoll programozott colonoscopiát és az intervallumokban a széklethemogloblin kimutatására szolgáló immunológiai módszert (FIT) foglalt magába (52). A vizsgálatssorozat egy kanadai felmérés is indokolta, amely szerint a teljesnek látszó colonoscopya révén csökkenhet ugyan a bal oldali vastag- és végbélrákok halálozási aránya, jobb oldali lokalizáció esetén azonban ilyet nem lehetett megfigyelni (8).

Ismeretes továbbá, hogy a gyorsan növekvő vagy rejtve maradó elváltozások nem kutathatók fel idejében, s azzal az ismert ténnyel is számolni kell, hogy a rákos elváltozás az onkogenezis néhány útvonalán a szokottnál gyorsabban is ki tud fejlődni, a jelenlegi gyakorlatban tehát sem a túl gyakran, sem a túl ritkán elvégzett colonoscopya nem előnyös és nem kellő hatékonyságú (7, 8, 55).

Kiseb és nagyobb létszámú betegcsoportoknál egyaránt bebizonyosodott, hogy a colonoscopiás vizsgálatok közötti időben az „intervallum rejtett bélvérzés vizsgálatok” kétséget kizáróan segítenek a rejtve maradó, vagy gyorsan növekvő daganatok kimutatásában (7, 52), amelyek során ráknál 86%-os, míg előrehaladott adenománál 63%-os szenzitivitást találtak. A pozitív FIT-eredményű betegeknek a középidejű diagnózis 24–25 hónappal korábban született meg, s negatív FIT-eredmény esetén a rákok és adenomák kockázata kétszeresen csökkent azokhoz képest, akiknél ezt a vizsgálatot egyáltalán nem végezték el. Pozitív FIT-eredmény esetén az előrehozott colonoscopya mindenképpen javasolt. Mivel nem

lehet elkülöníteni, hogy az intervallumrákok és -adenomák a colonoscopiás vizsgálat alatt rejtve maradó, vagy valóban újonnan megjelenő, gyorsan növekvő elváltozások, kíváncsi lennénk a kutatások kiterjesztése e területekre is, „új biomarkerek” bevonásával, amelyek révén új információk nyerhetők a klinikai gyakorlat számára (35, 52).

A különböző követési ajánlások és módszerek egyes elemei, a régi és új markerek ésszerű tapasztalatakon alapuló kombinációja eredményezhet csak hatékony követési stratégiát.

MILYEN AZ EGYES KÖVETÉSI AJÁNLÁSOK ELFOGADOTTSÁGA A GYAKORLATBAN?

Ismeretes, hogy a kiújulás minél korábbi felfedezése a gyógyulási esélyeket tovább növeli, így a műtét utáni követés megfelelő tervezése és kivitelezése a beteg szempontjából létkérdés lehet. Az elfogadottságot, vagy az ajánlások különböző fokú mellőzését illetően a nemzetközi fórumokon mérvadó „National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) útmutatóit (2. táblázat) elemezték, amely munka rávilágít a betegkövetés általános és helyi (nemzetközi és nemzeti) problémáira (5, 39, 63).

A kiújult daganatok nagyobb részét jelentősen emelkedett CEA-értékek kísérik, függetlenül attól, hogy a műtét előtti érték alacsonyabb vagy magasabb volt, mivel a korábban nem szekretáló (negatív) esetek egy része a visszatérő daganatnál pozitívvá válhat. Kétségtelen, hogy a korai kiújulás felfedezése – korai daganatstádiumban – a CEA-meghatározás nem optimális módszer, de mindaddig, ameddig jobb módszereket nem igazolnak a klinikai gyakorlatban, a CEA-szintek sorozatos mérése prediktív értékű marad a kiújulások jelzésére a folyamatos ellenőrzés során, annál is inkább, mivel a műtéti technika fejlődése, s az újabb aktív kemoterápiás és célzottan ható biológiai szerek drámai javulást eredményezhetnek a túlélésben (3, 47), s azon követelmény alól, hogy a kiújulást minél hamarabb fel kell ismerni, az sem ad felmentést, hogy a betegkövetésnek még nincs kialakult egységes gyakorlata. Sajnálatos módon még a „komprehenzív” rákcentrumokban sem tartják be az útmutatók szempontjait, még az esetek 30%-ában sem, amely pl. a CEA-mérések mellőzése vagy rendszertelen alkalmazása esetében jelentősen csökkenti a beteg gyógyulási és túlélési esélyét (39).

Hasonló jellegű felméréseket végeztek svájci nemzeti ajánlásokkal kapcsolatban (3. táblázat), amelyek során a Svájci Gastroenterológiai Társaság (SGG) folyamatosan megújított betegkövetési modelljét vették alapul (20, 77). A műtétet követően a betegek 13,0%-ánál egyetlen vizsgálat sem történt, a teljes követési javaslatot csak a betegek 11,6%-ánál tartották be, s az operált, adjuváns kemoterápiában nem részesült csoportban a CEA-meghatározást is

csak 27%-ban végezték el. A svájci vizsgálat az első olyan munka, amelyben a colonoscopiás kontrollon kívül az egyéb vizsgálatokhoz történő „ragaszkodással” is foglalkoztak (77). Az idevágó, mérvadónak tartott közlemények ugyanis csak a műtét utáni colonoscopiával foglalkoznak, mint általuk elsőrendűnek tartott betegkövetési módszerrel (26, 36, 48, 62). Az ajánlások mellőzésének, illetve tökéletlen végrehajtásának az oka pontosan nem ismert, pedig a fejlett egészségügyi rendszerekben – így a svájciban is – a kötelező egészségbiztosítás garantálja a betegkövetés irányelvek szerinti gyors elvégzését és költségeinek térítését (37). A legvalószínűbb a lehetséges okok közül, hogy a kezelőorvosok nem voltak eléggé tudatában annak, hogy a követésnek döntő fontossága van a pontenciálisan életmentő tényezők között, amely arra utal, hogy javítani kell az orvosok ismereteit a szűréssel és betegkövetéssel kapcsolatban, s nem elegendő, ha csak a kezelőorvos „legjobb belátása” érvényesül, a beteg és orvos együttes felelőssége nélkül (20, 77).

Kétségtelen, hogy a betegkövetési rendszerek sem elvi, sem gyakorlati vonatkozásaiban nincs teljes egység, pedig már vannak olyan hitelt érdemlő vizsgálati adatok, amelyek szerint a műtét utáni betegkövetés feltétlenül indokolt, s ennek segítségével a halálozási arányt szignifikánsan lehet csökkenteni (45, 65). A követési javaslatok és elvárások megítélése számos egyéni felfogással is tarkított, s még az egyes országokon belüli véleménykülönbségek is hátráltatják az egységes, áttekinthető klinikai gyakorlat kialakítását. Az ajánlások nagyfokú mellőzésének nincs tehát elfogadható indoka, mivel a gyógykezelési eljárások jelentős fejlesztése számos élet megmentését jelentené! Ennek érvényre jutása azonban csak az orvos és a beteg szemléletének változása, együttes felelőssége esetén lehetséges.

ÚJ BIOMARKEREK AZONOSÍTÁSA ÉS HASZNOSÍTÁSA A VASTAG- ÉS VÉGBÉLRÁKOK KORAI FELKUTATÁSBAN ÉS KÖVETÉSÉBEN

Új biomarkerek felismerése és azonosítása a daganatkutatás egyik legfontosabb feladata, a diagnosztika hatékonysága, a prognózis megítélése és az eredményesebb gyógykezelés érdekében. Az igen nagyszámú „jelöltből” nehéz azoknak a markereknek a kiválogatása, amelyek statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatnak a vastag- és végbélrákok fontos klinikai jellemzőivel, s amelyek pontosabb működését további vizsgálatokkal tisztázni is lehet (46). 2009 augusztusáig a PubMedben „colorectal cancer biomarker” címszó alatt 11 500-nál több tétel jelent meg (11), s a számos kedvező híradás ellenére a K-ras az első olyan genetikai biomarker, amelynek elismert a klinikai jelentősége.

Nagyon nagy kihívás az olyan nem-invazív, hazai kimutatási módszerek keresése, amelyek a szűrésben és a gyógyí-

tó műtéten átesett, panaszmentes betegek követésében egyaránt felhasználhatók, s amelyek lehetővé teszik pl. az olyan polipok „kiválogatását”, amelyekből nagy valószínűséggel rosszindulatú daganat fejlődik ki (27). A következő összeállítás (4. táblázat) a nem-invazív lehetőségek néhány példáját

4. táblázat. A széklet, a vér és a vizelet lehetséges biomarkerei a vastag- és végbélrákok nem invazív kimutatására (2)

Széklet	Vér
Vérzés Hemoglobin Plazmafehérjék	Keringő tumorsejtekből RNS, DNS, fehérjék Keringő phagocytákból RNS, DNS, fehérjék
Szekrétumok Mucinok Metalloproteinek	Plazmából, szérumból DNS Mutáns gének Metilált gének
Exudátumok Leukocita-fehérjék Plazmafehérjék	Fehérjék
Exfoliátumok Széklet egész colonocyták DNS Mutáns gének Metilált gének Hosszú (nem apoptotikus) DNS RNS (génexpresszió) Tumorból származó fehérjék	Vizelet DNS Mutáns gének Nukleotidok Fehérjék

foglalja össze (2), az egyes biomarker-csoportok megnevezése és a kimutatás lehetősége testnedvek, testváladékok szerint, amely egyben a jövőbeni változás szükségességét is megjelöli. A szerzők általában molekuláris markerpaneleket ajánlanak, több összetevővel (46, 58, 73).

Ismeretes, hogy a DNS-metiláció jelentős szerepet játszik a daganatok kialakulásának korai szakaszában. A keringő metilált SEPT9 DNS értékes új biomarker lehet egy nem (vagy csak minimálisan) invazív korai kimutatási módszer számára, amely a perifériás vérből is elvégezhető, s a plazma-alapú SEPT9 tesztek kidolgozása és alkalmazása (kelő további igazolás után) egy régi (nem teljesített) óhaj is kielégíthet, nevezetesen a széklettel való közvetlen munkakapcsolat kiiktatását, amely úgy a szűrésben, mint a betegkövetésben rendkívül kívánatos lenne (21, 73, 78). A széklet-DNS-metilációs vizsgálatok szűrési eredményei azonban feltétlenül említésre méltók, mivel jobban „rák-specifikusak”, mint a rejtett bélvérzés vizsgálatok. Metilált vimentin

DNS kimutatásával 72,5%-os szenzitivitást és 86,9%-os specificitást is el lehet érni (44). Más szerzők tanulmányai szerint a vastag- és végbélrákos betegek székletében 75%-ban lehetett metilált DNS-t kimutatni, amely arány előrehaladott adenomáknál 44,4%-os, míg normális mucosa esetén 10,6%-os értéknek bizonyult (59). A fenti eredmények is bizonyítják, hogy ezt a módszert betegkövetés szempontjából is érdemes tovább vizsgálni.

A további nagyszámú, de gyakorlati használatra meg nem erősített új biomarker közül kiemelt figyelmet érdemelnek azok a kutatási eredmények, amelyekben hagyományos és új biomarkerek ötvöződnek egymással. Mivel legalább két, egymástól független biológiai és biokémiai hátterű jelzőrendszer több információt szolgáltathat a daganatos folyamatról, jövőbeni haszna is nagyobb lehet (27, 29, 44).

A keringő szabad DNS és a CEA párhuzamos meghatározása esetén a medián CEA-szintek Dukes' A–C stádiumban alacsonyabbak voltak, mint metasztatikus állapotokban, míg a szabad DNS-koncentrációk már a korai stádiumtól kezdve magasabbak voltak, s a daganatos betegekénél kb. ötszörös szabad DNS-szinteket mértek, mint egészséges donoroknál. A daganatra vonatkoztatott szenzitivitást (81,3%) és specifitást (73,3%) a CEA-val kombinálva 84%-ra, illetve 88%-ra lehetett növelni, amelyet lehetséges alternatívának tartanak az invazív colonoscopia eseti kiváltására, s ez a kombináció hasznos diagnosztikus eszköz lehet a korai rákok felkutatásában (29). A követési stratégia egyszerűsítése, a hatékony, nem-invazív módszerek keresése napjainkban is tart, amelynek egyik fontos irányvonala a multiplex szerológiai biomarker-csoportok (panelek) felhasználása, pl. szérumszűrő-antitest-profilok kombinált kimutatása „coloncarcinomához társult” antigénpanellel szemben (15). Az 5 antigénre reagáló antitestek kimutatását szérumszűrő-CEA-meghatározásokkal társítva jelentős szenzitivitásjavulást (65,9%) lehetett elérni a korai rákok felkutatásában.

Egyértelművé vált, hogy a régi biomarkerek (az egyéb hagyományos módszerekkel együtt) már nem, az új biomarkerek pedig még nem alkotnak hatékony követési modellt a korai felkutatásra. Új biomarkerek kiválasztása és gyakorlati hasznosítása elengedhetetlen.

A MIKRORN-S-EK (MIRNS), MINT A VASTAG- ÉS VÉGBÉLRÁKOK ÚJ BIOMARKEREI

A szérumban és más testfolyadékokban nem csak sejten kívüli, szabad DNS-, hanem RNS-molekulákat is ki lehet mutatni. 2008-ban mutatták ki először a testnedvekben (így a szérumban is) szabad mikroRNS-t (miRNS), amely igen ellenállóan bizonyult több fiziko-kémiai tényezővel szemben (pl. pH-változás, fagyasztás-olvasztás, hosszabb tárolás). E tulajdonságok nagyfokú stabilitást eredményeztek,

amely az enzimatis bontásra is vonatkozott, a miRNS-szintek meghatározása során jelentős reprodukálhatóságot eredményezve (31, 53).

Mivel a miRNS-ek speciális mintázatának jellegzetes változása bizonyos kóros folyamatokat jellemezhet, s remény van arra, hogy a miRNS-profilok kiértékelése során a daganatkiújulás, -terjedés és -áttétképződés tendenciái is jósolhatók, a klinikai gyakorlat értékes biomarkere lehet, több szerzőcsoport kiterjedtebb vizsgálatait és ezek értékelése után (31, 54).

Előzetes eredmények szerint a szöveti miR-92 szenzitivitása és specificitása (89% és 70%) kedvezőbb volt, mint a rejtett bélvérzés hasonló paraméterei, s egy másik tanulmányban az adenomákat az egészséges kontrolloktól 73%-os szenzitivitással és 79%-os specificitással tudták elkülöníteni plazma-miRNS-profilok összehasonlításával (40).

Kérdéses azonban, hogy a különböző típusú tumorok esetén észlelt miRNS-profil átfedések mennyire fogják befolyásolni pl. a tünetmentes tumorok felismerését, esetleges prognosztikus értékét (14), mivel a kedvezőtlen prognózisú, nagy kockázatú betegek felismerése a hatékonyabb gyógykezelés záloga. Ezen a területen a szöveti miR-21 és miR-155 expressziós vizsgálatok is kedvező eredményről számolnak be (69).

A miRNS-adatbázisból kb. 900–1000 olyan „rövid” RNS-molekula ismert, amelyekből számos alkalmas lehet arra, hogy speciális mintázatának változása révén bizonyos kóros folyamatokat jellemezzen (54, 67). Gyakorlati hasznosításuk azonban számos nehézségbe ütközik; a vérben található miRNS-ek expressziós profilja ugyanis az egyes kockázati tényezők miatt is változhat, másrészt az is számít, hogy a vérmintákat a kezelés előtt vagy után vették le, s az sem közömbös, hogy milyen terápiás beavatkozás történt a betegnél (49, 67). Továbbá, elfogadott endogén miRNS-kontroll hiányában a biológiai változások hatásai nehezebben értékelhetők. Indokolt tehát az a törekvés, hogy minden vizsgált miRNS-re meg kellene állapítani az átlagos expressziós szinteket, a technikai variációk csökkentése érdekében (49, 60).

Ismeretes, hogy a keringő miRNS-ek elemzése csak nagyon rövid múltra tekinthet vissza (53), az értékelési nehézségek ellenére azonban vannak olyan jelzések, amelyek arra utalnak, hogy egy ígéretes, új biomarker-csoport van a kezünkben, amelynek részvétele a sejtek transzformálásában nem vitatható. Ennek a biológiai szerepnek a mélyebb megismerése azonban elengedhetetlen ahhoz, hogy a klinikai gyakorlatban is hatékony diagnosztikus, prognosztikai és prediktív biomarkerré válhassanak, amelyre alkalmassá teheti őket az a szoros kapcsolat, amely szabályozó mechanizmusuk zavara és a rák kifejlődése, valamint progressziója között fennáll.

Miután az egészséges emberek vérében több mint 100 keringő miRNS-t lehet azonosítani, s eddig legalább 69 olyan miRNS-t mutattak ki a vastag- és végbélrákos betegek szé-

rumából, amelyek az egészségesek vérében nem fordulnak elő (16), kívánatos lenne egy egyszerű vérteszt kidolgozása, amely megfelelő vizsgálati modell részeként a miRNS-szintek emelkedése alapján jelezhetné a kóros állapot súlyosbodását és a daganat aktuális stádiumát. Egy ilyen jellegű modell a magas kockázatú polipok felügyeletére, követésére is alkalmas lehetne. A reménykeltő eddigi adatok ellenére önmagukban azonban nem alkalmasak arra, hogy megfelelő érzékenységgű, tumorspecifikus biomarkerek legyenek a klinikai gyakorlatban, de a vérből kimutatható, életkorhoz igazított miRNS-profilok létrehozása (egészséges emberek és különböző stádiumú CRC-s betegek számára) pontosabb értékelést tenne lehetővé (16, 60).

A molekuláris és hagyományos biomarkerek kombinációja jelentősen növelheti a prognosztika és a betegkövetés hatékonyságát. A vastagbélrákra specifikus, vér-alapú miRNS-kimutatásnak és mennyiségi meghatározásnak a CEA-mérésekkel történő kombinációja hatékonyabb kórjóslást és betegkövetést eredményezhet (4).

Mivel a miRNS meglehetősen stabil formában van jelen a szövetekben, s kis mérete miatt nagyon jól védett az endogén degradációval szemben (16, 60), nemcsak a szérumban, hanem egyéb testnedvekben, így a székletben megjelenő formáinak kimutatása is ígéretes lehet a vastag- és végbélrák korai felkutatásában, bár erről ma még csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre (19).

Mindenesetre az FIT és colonoscopiás szűrés, valamint az operált, panaszmentes betegek követésével kapcsolatban „paradigmaváltásnak” is tanúí vagyunk, amely a széklet-DNS-vizsgálatokkal kezdődött, s felöleli egyes genetikai bélyegeket (APC, p53 és K-ras) végbemenő bizonyos változások kimutatását is (43). Mivel a stabilabb miRNS a székletből könnyebben és reprodukálhatóan kimutatható, mint újabb, nem-invazív módszer ugyancsak a „paradigmaváltás” része, bár még jóval kevesebb adattal. Frissen gyűjtött székletből, a teljes RNS kivonását követően, a miRNS-profilokban a miR-21 és miR-106 expressziója magasabb volt rákoknál és adenomáknál, mint egészséges egyéneknél. Kétségtelen, hogy a székletben jelentős számú, daganatokról levált colonocyta jelenhet meg, s így a tumoros változással kapcsolatos specifikus miRNS-expresszió esetenként könnyebben kimutatható, mint a vérből, a széklettel történő tevékenység azonban számos hátránnyal jár, esztétikai szempontokat is figyelembe véve, az adatgyűjtéshez a vér-alapú vizsgálatok kifejlesztése mellett ma még mindkét fajta vizsgálatot tovább kell fejleszteni, mind az adatgyűjtést, mind pedig a módszertani szempontokat illetően (16, 19).

Mivel a szenzitivitásban nincs különbség a korai és késői esetek között, a reszekabilis tumorok felismerésében is lehet jelentősége a miRNS-vizsgálatoknak, amely a szűrésben és a betegkövetésben egyaránt felhasználható, így

mortalitáscsökkentő hatása is érvényesülhet. Természetesen a további anyaggyűjtés és módszertani munka elengedhetetlen, s egyéb markerek (régebbiek és újabbak) párhuzamos alkalmazása a hatékonyságot emelheti.

A vizsgálati mintákban (testnedvekben) külső behatásokra igen ellenálló, mérésekben jól reprodukálható miRNS-expressziós profilok, illetve ezek speciális mintázata ígéretes lehet az új és hagyományos biomarkerek kombinációjában. Az egymástól független rendszerek jól kiegészíthetik egymást, más erények és más hiányosságok eredőjeként eredményesebb szűrési és követési modell hozható létre.

A VASTAG- ÉS VÉGBÉLRÁKOS BETEGEK KÖVETÉSÉNEK HAZAI JELENTŐSÉGE

A vastag- és végbélrákok kiemelkedően magas hazai halálozási aránya és előfordulási gyakorisága – társulva a kedvezőtlen túlélési adatokkal – eleve indokolja, hogy e daganatok hazai felkutatását, rendszeres követését népegészségügyi feladatként kezeljük. Mint korábban már említettük, a gyógykezelési eljárások fejlődése ellenére a hazai halálozási arány alig változik, esetleg évről évre enyhe hullámozást mutat, az EU-s államok többségével ellentétben. Ennek egyik fő oka a betegkövetés számos hiányossága, amely a kockázatbecslést, a daganat visszatérésének vagy áttétképzésének korai felismerését egyaránt érinti.

Az idevágó – ugyancsak ismertetett – nemzetközi felmérések szerint a javaslatok és stratégiai ajánlások rendkívül sokszínűek, nem nélkülözve bizonyos nemzeti jelleget, illetve egyéni elképzelést sem, amely az ajánlások különböző mértékű betartását foglalja magába, érintve az orvosi gyakorlatot és szemléletmódot, valamint a betegek részvételi hajlandóságát egyaránt. A fentiekkel összefüggő külföldi felmérésekhez (20, 33, 39, 77) hasonló hazai tanulmányt nem sikerült fellelni, s az elfogadottsággal, az ajánlásokhoz való „ragaszkodással” kapcsolatos hazai közleményt sem ismerünk. Az Országos Onkológiai Intézet munkacsoportja csokorba szedett néhány stratégiai jellegű ajánlást (10), de ennek hazai fogadtatásával nem foglalkozott. Kétségtelen, hogy országos jellegű, hiteles hazai felmérésnek jelenleg nincs meg a feltétele, akár a hazai egészségügy jelenlegi helyzete, akár pedig a benne uralkodó szemléletmód miatt. Folyamatban van az Országos Onkológiai Intézet beteganyagából egy retrospektív, 1000 beteg kórtörténetét felölelő, 6 évre visszatekinthető tanulmány, amely a laboratóriumi, endoscopos és képalkotó eljárásokat egyaránt figyelemmel kísérő felmérésként fog jelentkezni.

Ismeretes, hogy a korai felismerés az eredményes gyógykezelés eljövendő záloga. Nem hanyagolható el azonban minden egyes beteg kockázatbecslése sem, mivel a nagy kockázatú betegeknél a kiújulási arány igen magas (69–73%),

míg alacsony kockázat esetén ez az arány jóval kedvezőbb (17–41%), de ez is elfogadhatatlan. A kockázatbecslés leggyakrabban használt módszerét már korábban közölték, s bár zömmel a preoperatív CEA-szinttel, a klinikai képpel, a lokalizációval és bizonyos klasszikus patológiai ismérvekkel kapcsolatos, még ma is alapmunkaként tartják számon (5, 68). A kockázatbecslés korszerűsítése azonban különösen fontos a jövő gyakorlata számára, mivel a fiatal esetek aránya aggasztóan emelkedik, amelyhez viszonylag nagy számban társul invazívabb megjelenés és rövidebb túlélési idő (18, 30).

A genetikai háttér jobb megismerése jegyében fogant tanulmány (41) keretében – nagy beteg- és kontroll anyagon – 4 új kockázati locust azonosítottak, amelynek jövőbeni gyakorlati értéke valószínűsíthető.

Mivel nincs olyan széles körben elfogadott követési stratégia, amely nemcsak elfogadható, hanem be is tartható, a külföldi és hazai felmérések egyaránt segítséget jelenthetnek egy új stratégia kialakításához, ha ismerjük, hogy az egyes vizsgálati módszereket hogyan vették figyelembe (vagy mellőzték) a betegkövetés során, amelyben a korai felismerés mellett a kiújulás kockázatának a pontosabb meghatározása is szerepet játszik. Az új biomarkerek bevonása a kockázatbecslésbe nélkülözhetetlen, amely egyénre szabott követési stratégiát is feltételez a jövőben (66).

ÚJ MODELLÉRTÉKŰ KÖVETÉSI STRATÉGIA KIDOLGOZÁSÁNAK IGÉNYE, HAZAI AJÁNLÁS

Kétségtelen, hogy bár nincs széles körben elfogadott követési stratégia, s az új modellértékű követési módszerünk kísérleti stádiumban van, a jelen számára szükséges azonban egy olyan hazai követési javaslat, amely elfogadható és betartható. Jelen összeállításunkban elsősorban az Országos Onkológiai Intézetben meghonosított vizsgálati rendszer lehetőségeit vesszük alapul, a nemzetközi ajánlásokat és a hazai lehetőségeket is figyelembe véve. A betegkövetés során a CEA, CRP és TPA meghatározását mindenképpen elvégezzük, utóbbi kettő a tumoros-gyulladásos differenciáldiagnosztikában is eredményesen használható.

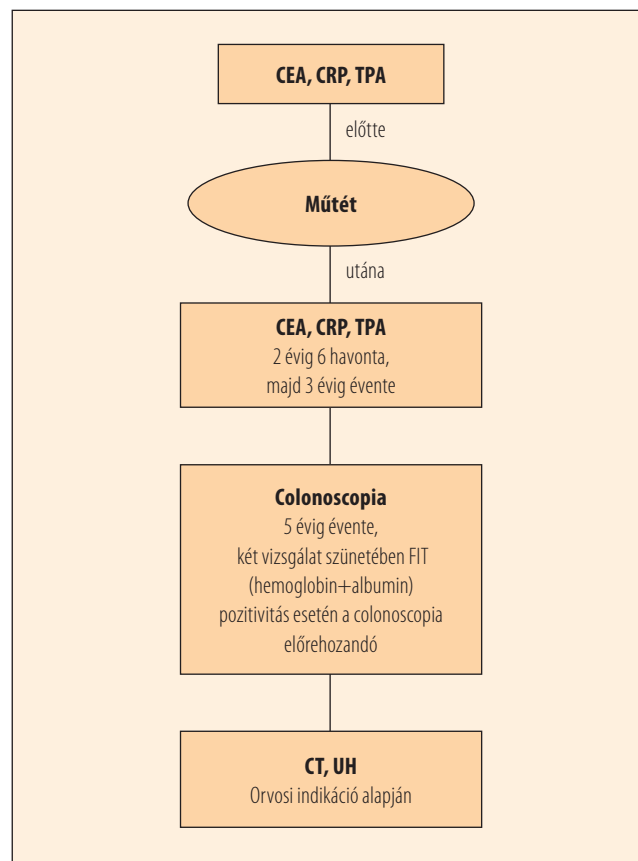
Újabb – egyelőre kísérleti céllal – az S100B fehérje szérumkoncentrációját is mérjük vastag- és végbélrákos betegeknél, s előzetes eredményeink szerint megállapítható, hogy a CEA-tól teljesen független mechanizmus alapján változik a koncentráció, a tumoros folyamat mozgását egy másik biológiai útvonalon képes követni. A közelmúltban mutatták ki immunhisztológiai módszerrel retrospektíven vizsgált paraffinos metszetekből, hogy UICC II. és III. stádiumú vastag- és végbélrákos betegeknél az S100B protein posztoperatív expressziója a korai daganatvisszatérés prediktora, s így segít annak az eldöntésében, hogy kinél kell fokozott figyelmet fordítani a betegkövetésre és a terápiás tervre (42). Továbbá,

a szerzők felhívják a figyelmet annak a szükségességére, hogy a vastag- és végbélrákos betegek követése során prospektív tanulmányok szülessenek a szérum-S100B-szintek sorozatvizsgálatára is, mert ez a biomarker lényeges eleme lehet a korai visszatérés és a prognózis megítélésének. Mivel az S100B-meghatározás eredményei és tapasztalatai Intézetünkben melanoma malignum esetében (igen nagy beteganyagon) is rendelkezésünkre állnak, beépítése egy másik rendszerbe könnyen megvalósítható (9, 42).

Az új ígéretes biomarker-csoporttal (miRNS) kapcsolatos kísérleteink 2012 elején indulnak, ismert vastag- és végbélrákos betegek és egészséges kontrollak bevonásával. E vizsgálataink egy eredményesebb követési kombinációnak az alapját teremthetik meg, korábban ismert és újabb markerek bevonásával.

Egyre megfontolandóbb azon szerzők álláspontja is, akik a szűrési és betegkövetési rendszerbe egy nagyobb hatású, rejtett bélvérzést kimutató FIT módszer bekapcsolását is előnyösnek tartják, akár biomarkerekkel (32), akár endoscopos vizsgálatokkal együtt (7, 52). Olyan hazai fejlesztésű kettős széklefkehérje (hemoglobin + albumin) kimutatásra alkalmas módszer van a birtokunkban, amely népegészségügyi

1. ábra. Betegkövetési modell ajánlása



szűrőprogramban már bizonyított (23, 64, 70), kellő szenzitivitással és specifitással rendelkezik (13, 23, 56, 64, 70, 71), s amelynek automatizált változata akkreditáció alatt áll. A kettős fehérjekimutatás kiemelkedő értékét – velünk egyezően – kínai szerzők is megerősítették (56). A hazai és külföldi munkákban egyaránt nyomon követhető, hogy a második fehérje (albumin) mellőzése esetén a (főleg korai) rákok és rákelőző adenomák kb. 50–60%-át elveszítenénk.

A követés során elsősorban a „CEA-negatív” esetekre szükséges koncentrálnunk, mert ezek kb. egyharmada az észlelés folyamán soha nem válik pozitívvá a daganat visszatérése, vagy áttét megjelenése esetén sem (10, 35). Ezek a betegek tehát „védtelenek” a daganat visszatérésének és áttét megjelenésének korai felismerését illetően, mivel az állapotváltozás biokémiai indikátorok hiányában megfelelő módon nem követhető.

Végezetül, nem szabad megfélekezni arról, hogy a betegkövetés már a műtét előtt elkezdődik, s egy összefüggő folyamatot képez a műtét utáni történésekkel, amely a mellékelt 1. ábrában foglalható össze. A biomarkerszinteket ugyanis csak egyedi módon lehet figyelembe venni és követni, minden beteg kezdeti „egyéni értéke” alapján. Bár a képalkotó eljárásokkal és a colonoscopiával kapcsolatos eltérő követési eljárások (5, 7, 39, 51, 63, 77) ellentmondásai teljességgel nem oldhatók fel, álláspontunk ebben a kérdésben a korábban már említett „józan kopromisszum” jegyében született, a hazai lehetőségek figyelembevételével.

IRODALOM

1. A vastag- és végbéldaganatok szűrésének vitatott kérdései. Az Egészségügyi Miniszter 2838-1/2208-0003EGP számú utasítása nyomán készült tanulmány. Vezetői összefoglalás, 2008
2. Ahlquist DA. Molecular detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 138:2127–2139, 2010
3. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2343–2351, 2004
4. Aslam MI, Taylor K, Pringle JH, et al. MicroRNAs are novel biomarkers of colorectal cancer. *Br J Surg* 96:702–710, 2009
5. Baca B, Beart RW, Etzioni DA. Surveillance after colorectal cancer resection: A systematic review. *Dis Colon Rectum* 54:1036–1048, 2011
6. Balogh Á. A sebészti daganatgyógyításról a harmadik évezred küszöbén. *Magyar Onkológia* 54:101–115, 2010
7. Bampton PA, Sandford JJ, Young GP. Applying evidence-based guidelines improves use of colonoscopy resources in patients with a moderate risk of colorectal neoplasia. *Med J Aust* 176:155–157, 2002
8. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 150:1–8, 2009
9. Bánfalvi T, Gergye M, Beczassy E, et al. Az S100B protein marker szerepe rosszindulatú daganatokban és más kórképekben. *Magyar Onkológia* 48:71–74, 2004
10. Beczassy E, Ottó Sz, Vámosi Nagy I. A tumormarkerek szerepe a vastag- és végbélrákos betegek követésében és ellenőrzésében. *Magyar Onkológia* 48:57–61, 2004
11. Bertagnolli MM. The forest and the trees: pathways and proteins as colorectal cancer biomarkers. *J Clin Oncol* 27:5866–5867, 2009

12. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69:89–95, 2001
13. Boncz I, Németh M, Orosz E, et al. FIT performance in early-stage colorectal cancer – Letter. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:1562, 2011
14. Brase J, Wuttig D, Kuner R, et al. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer* 9:306, 2010
15. Chan C-C, Fan C-W, Kuo Y-B, et al. Multiple serological biomarkers for colorectal cancer detection. *Int J Cancer* 126:1683–1690, 2010
16. Chen C, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 18:997–1006, 2008
17. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, et al. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* 21(Suppl 3):iii21–iii29, 2010
18. Chou C-L, Chang S-C, Lin T-C, et al. Differences in clinicopathological characteristics of colorectal cancer between younger and elderly patients: an analysis of 322 patients from a single institution. *Am J Surg* 202:574–582, 2011
19. Cortez MA, Calin GA. MicroRNA identification in plasma and serum: a new tool to diagnose and monitor diseases. *Expert Opin Biol Ther* 9:703–711, 2009
20. Cribblez D. Revidierte Konsensus-Empfehlungen zur Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie und nach kurativ operiertem kolorektalem Karzinom. *Schweiz Med Forum* 7:994–999, 2007
21. De Vos T, Tetzner R, Model F, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem* 55:1337–1346, 2009
22. Diamandis EP. Cancer biomarkers: Can we turn recent failures into success? *J Natl Cancer Inst* 102:1462–1467, 2010
23. Döbrössy L, Kovács A, Budai A, et al. A népegészségügyi vastag- és végbélszűrés helyzete Magyarországon: a mintaprogramok tanulságai. *Orvosi Hetilap* 38:1787–1793, 2007
24. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer. European Group on Tumour Markers (EGTM) Guidelines. *Eur J Cancer* 39:718–727, 2003
25. Dunn BK, Wagner PD, Anderson D, et al. Molecular markers for early detection. *Semin Oncol* 37:224–242, 2010
26. Elston Lafata J, Simpkins J, Schultz L, et al. Routine surveillance care after cancer treatment with curative intent. *Med Care* 43:592–599, 2005
27. Ember Á, Budán F, Ghodrattollah N, et al. Molekuláris biomarkerek alkalmazása a colorektális carcinómás betegeken, a műtéti hatás monitorozására követéses vizsgálattal. *Egészségtudomány* 53:50–59, 2009
28. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18:581–592, 2007
29. Flamini E, Mercatali L, Nanni O, et al. Free DNA and carcinoembryonic antigen serum levels: an important combination for diagnosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 12:6985–6988, 2006
30. Fuszek P, Horváth H CS, Speer G, et al. A colorektális rákok lokalizációjának változása Magyarországon 1993 és 2004 között. *Orvosi Hetilap* 147: 741–746, 2006
31. Gócze K, Gombos K, Pajkos G, et al. Mikro-RNS-ek jelentősége a molekuláris epidemiológiában. *Orvosi Hetilap* 152:633–641, 2011
32. Griesenberg D, Nürnberg R, Bahlo M, et al. CEA, TPS, CA 19-9 and CA 72-4 and the fecal occult blood test in the preoperative diagnosis and follow-up after resective surgery of colorectal cancer. *Anticancer Res* 19:2443–2450, 1999
33. Grossmann I, de Bock GH, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) measurement during follow-up for rectal carcinoma is useful even if normal levels exist before surgery. A retrospective study of CEA values in the TME trial. *EJSO* 33:183–187, 2007
34. Gutman S, Kessler LG. The US Food and Drug Administration perspective on cancer biomarker development. *Nat Rev Cancer* 6:565–571, 2006

35. Hara M, Kanemitsu Y, Hirai T, et al. Negative serum carcinoembryonic antigen has insufficient accuracy for excluding recurrence from patients with Dukes C colorectal cancer: analysis with likelihood ratio and posttest probability in a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 51:1675–1680, 2008
36. Harewood GC, Rathore O, Patchett S, et al. Assessment of adherence to published surveillance guidelines – opportunity to enhance efficiency of endoscopic practice. *Ir Med J* 101:248–250, 2008
37. Herzlinger RE, Parsa-Parsi R. Consumer-driven health care: lessons from Switzerland. *JAMA* 292:1213–1220, 2004
38. Hohnbec L Jr, Topolcan O, Pikner R, et al. The significance of CEA, CA19-9 and CA72-4 in the detection of colorectal carcinoma recurrence. *Anticancer Res* 20:5237–5244, 2000
39. Holt A, Nelson RA, Lai L. Surveillance with serial serum carcinoembryonic levels detect colorectal cancer recurrences in patients who are initial nonsecretors. *Am Surg* 76:1100–1103, 2010
40. Huang Z, Huang D, Ni S, et al. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 127:118–126, 2010
41. Houlston RS, Cheadle J, Dobbins SE, et al. Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33. *Nat Genet* 42:973–977, 2010
42. Hwang C-C, Chai H-T, Chen H-W, et al. S100B protein expression as an independent predictor of early relapse in UICC Stages II and III colon cancer patients after curative resection. *Ann Surg Oncol* 18:139–145, 2011
43. 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* 351:2704–2714, 2004
44. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:111–117, 2007
45. Jeffrey M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002200, 2007
46. Jung Y, Lee S, Choi H-S, et al. Clinical validation of colorectal cancer biomarkers identified from bioinformatics analysis of public expression data. *Clin Cancer Res* 17:700–709, 2011
47. Kabbavar FF, Hambleton J, Mass RD. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23:3706–3712, 2005
48. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. *Gastroenterology* 135:380–399, 2008
49. Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci* 101:2087–2092, 2010
50. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 21:1323–1360, 2010
51. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(Suppl5):v70–v77, 2010
52. Lane JM, Chow E, Young GP, et al. Interval fecal immunochemical testing in a colonoscopic surveillance program speeds detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 139:1918–1926, 2010
53. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 141:672–675, 2008
54. Lendvai G, Kiss A, Kovalszky I, et al. Eltérések a májbetegségek mikro-RNS-expressziós mintázatában. *Orvosi Hetilap* 151:1843–1853, 2010
55. Levin B, Liberman DA, McFarland B, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multy-Society Task Force on colorectal cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 134:1570–1595, 2008
56. Li SY, Zhang CL, Xu ED, et al. Evaluation of combined test of sequential fecal occult blood and albumin in the screening of colorectal neoplasia. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 17:381–383, 1995
57. Ludwig JA, Weinstein J. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat Rev Cancer* 5:845–856, 2005
58. Marshall KW, Mohr S, El Khettabi F, et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. *Int J Cancer* 126:1177, 2010
59. Matsubara N. Epigenetic regulation and colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 55:96–104, 2012
60. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci* 105:10513–10518, 2008
61. Morris AM, Gryfe R, Thorson AG, et al. Canadian Association of General Surgeons, the American College of Surgeons, the Canadian Society of Colorectal Surgeons, and the American Society of Colorectal Surgeons: evidence based review in surgery – colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 54: 1598–1600, 2011
62. Mulder SA, Van Leerdam ME, Ouwendijk RJ, et al. Attendance at surveillance endoscopy of patients with adenoma or colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 42:66–71, 2007
63. NCCN colon cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 1:35, 2010
64. Ottó S, Eckhardt S. Early detection for colorectal cancer: new aspects in fecal occult blood screening. *J Surg Oncol* 75:220–226, 2000
65. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 11:426–436, 2011
66. Secco GB, Fardelli R, Rovida S, et al. Is intensive follow-up really able to improve prognosis of patients with local recurrence after curative surgery for rectal cancer? *Ann Surg Oncol* 7:32–37, 2000
67. Shibuya H, Linuma H, Shimada R, et al. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology* 79:313–320, 2010
70. Sz Németh M, Ottó Sz. Két antigént felismerő immunszérum előállítása és vizsgálata a rejtett bélvérzés immunkémiai kimutatásához. *Magyar Onkológia* 48:45–47, 2004
71. Tarpay Á, Szabadosné Németh M, Orosz E, et al. Székletmegglobin és -albumin kettős immunkémiai vizsgálat colorectalis szűrésnél. Szenzitivitás és specifitás. *Magyar Onkológia* 55:268–273, 2011
72. Thirunavukarasu P, Shyamsunder S, Sathiaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst* 103:689–697, 2011
73. Tóth K, Galamb O, Spisák S, et al. Szabad DNS-alapú vastagbél-daganat-szűrés perifériás vérből: a metilált septein-9 génmarker lehetőségei. *Orvosi Hetilap* 150:969–977, 2009
74. Újszászy L. A vastagbélrák prevenciója és korai felismerése. *Eur J Gastroenterol Hepatol* magyar kiadás 1:3–8, 2001
75. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20(Suppl 4): iv49–iv50, 2009
76. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: A 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 8:784–796, 2007
77. Viehl CT, Ochsner A, von Holzen U, et al. Inadequate quality of surveillance after curative surgery for colon cancer. *Ann Surg Oncol* 17:2663–2669, 2010
78. Weiss G, Schatz P, Heiden E, et al. P-0326. Early detection of colorectal cancer in blood plasma: clinical evidence supporting use of septein9 DNA methylation in laboratory routine. *Ann Oncol* 21(Suppl 6):vi 118, 2010