

# Är koloskopi rätt metod för att screena för kolorektalcancer?

## STUDIE VÄCKER OVÄNTADE FRÅGOR OM KOLOSKOPI SOM PRIMÄR METOD

En aktuell studie i New England Journal of Medicine, Northern-European initiative on colorectal cancer (Nord-ICC), rapporterar att screening med koloskopi som primär metod inte är så effektiv som de flesta tidigare trott [1]. Det har funnits stora förväntningar på att koloskopi skulle vara en effektiv primär screeningmetod för kolorektalcancer. Denna uppfattning har baserats på bland annat fyra randomiserade studier med fler än 450 000 individer



**Henrik Thorlacius**, professor, överläkare, kirurgkliniken, Skånes universitetssjukhus Malmö  
• henrik.thorlacius@med.lu.se



**Ervin Toth**, docent, överläkare, Gastrosektionen, Skånes universitetssjukhus Malmö

(50-74 år) som visat att screening med sigmoideoskopi minskar kolorektalcancerincidensen (18-23 procent) och -dödligheten (26-31 procent) [2-5]. Det unika med Nord-ICC-studien är att den är en populationsbaserad randomiserad studie som jämför screening med koloskopi mot ingen screening med avseende på insjuknande och mortalitet i kolorektalcancer. Eftersom Nord-ICC-studien har fått stor uppmärksamhet i medierna ansåg vi att det är viktigt att kommentera den i Läkartidningen. Som med alla studier finns det begränsningar och kvarstående frågor som vi försöker belysa i den här artikeln.

Det är i detta sammanhang viktigt att påpeka att koloskopi som primär screen-

ingmetod används framför allt i USA. De flesta länder i Europa använder test av förekomst av blod i avföringen som primär metod. Ett undantag är Polen, som använder koloskopi som primär screeningmetod. Den pågående implementeringen i Sverige använder fekal immunkemiskt test [6].

Nord-ICC-studien inkluderade 84 585 män och kvinnor (55-64 år) från Polen, Norge och Sverige. Patienterna randomiserades 1:2 till antingen koloskopi

eller ingen screening. 28 220 deltagare erbjöds koloskopi och 56 365 personer fungerade som kontroller. 11 843 (42 procent) av de tillfrågade genomgick en koloskopi. Efter 10 års uppföljning fann studien att incidensen av kolorektalcancer minskade med 18 procent, men ingen minskning av mortalitet observerades. Det är noterbart att 58 procent av dem som randomiserades till koloskopi aldrig genomgick någon koloskopi.

### Deltagandefrekvens är avgörande

En förutsättning för framgångsrik screening är högt deltagande i populationen [6]. Begränsat deltagande minskar den skyddande effekten av screening. I den aktuella studien deltog bara 42 procent av de inbjudna patienterna. Det ska nämnas att deltagandet i de andra randomiserade studierna av sigmoideoskopi var mycket högre (60-90 procent) [2-5]. Den aktuella studiens huvudupplägg var »intention-to-screen«, det vill säga att man beräknade effekten av koloskopiscreening på kolorektalcancerincidens och mortalitet på alla inbjudna patienter, det vill säga även de 58 procent som inte genomförde någon koloskopi. Det är då inte så konstigt att effekten blir ganska blygsam. Det låter självklart att koloskopi bara kan utöva en skyddande effekt om den genomförs. När författarna i stället gjorde en per protokoll-analys, det vill säga som om alla inbjudna skulle genomfört koloskopi, så blev effekten mycket större: 31 procents minskning av incidensen av kolorektalcancer och 50 procents minskning av mor-

taliteten. De siffrorna ligger i linje med andra studier som haft högre deltagande i screeningen. Detta understryker betydelsen av deltagarfrekvens när man analyserar screeningstudier och vid planerandet av implementering av screening. Det är också känt att selektionsbias kan bli ett problem när deltagandet är lågt, det vill säga att mer friska personer tenderar att delta, medan mindre friska patienter avstår i större utsträckning. Sedering an-

»Det är noterbart att 58 procent av dem som randomiserades till koloskopi aldrig genomgick någon koloskopi.«

vändes sparsamt i Nord-ICC jämfört med andra studier, vilket kan hjälpa till att förklara det låga deltagandet i den aktuella studien. Andra sätt att öka deltagandet är informationskampanjer till befolkningen, vilket inte genomfördes i den aktuella studien.

### Tillräcklig uppföljningstid

Nord-ICC-studien har som ambition att följa deltagarna upp till 15 år, vilket är mycket viktigt. Den aktuella studien har en uppföljningstid på bara 10 år, vilket också kan hjälpa till att förklara den låga effekten på kolorektalcancerincidens och -mortalitet. Vid alla typer av införande av screening ökar antalet fall med cancer i början, eftersom man hittar fler fall och det tar tid innan den skyddande effekten kristalliserar sig. I den aktuella studien kan man också se att antalet fall med kolorektalcancer är högre bland dem som genomgått koloskopi jämfört med dem som inte gjort koloskopi upp till 6 år efter studiens start. Det är ju självklart så att koloskopi i sig inte ökar antalet cancerfall utan bara att metoden per se identifierar

### HUVUDBUDSKAP

- En aktuell studie som randomiserat nästan 85 000 patienter till koloskopi eller ingen screening har visat en 18-procentig minskning av kolorektalcancerincidens, men ingen effekt på kolorektalcancerrelaterad dödlighet.
- Tolkningen av resultaten försvåras av ett lågt deltagande (58 procent gjorde aldrig någon koloskopi), kort uppföljningstid och osäker koloskopikvalitet.
- Mer evidens behövs för att belysa koloskopins betydelse vid screening, men om resultaten håller trots frågorna i den här studien blir det svårt att motivera koloskopi som primär screeningmetod för kolorektalcancer.



En aktuell studie som randomiserat nästan 85 000 patienter till koloskopi eller ingen screening har visat 18 procents minskning av kolorektalcancerincidens, men ingen effekt på kolorektalcancerrelaterad dödlighet.

nya presymtomatiska fall av kolorektalcancer. Detta leder till att effekten på insjuknandet i kolorektalcancer späds ut ju kortare uppföljningstid man studerar. Dessutom tar utvecklingen av cancer från benigna polyper minst 5-10 år. Därför är en längre uppföljningstid, till exempel 15 år som planerat, viktig innan man tolkar resultaten från den aktuella studien. Det är först när läkemedlet börjat verka som effekten kan studeras.

## Koloskopikvalitet en förutsättning

Högkvalitetskoloskopi är en förutsättning för effektiv screening, vilket tidigare beskrivits i Läkartidningen [7]. En av de absolut viktigaste kvalitetsindikatorerna är detektionsfrekvensen av adenom (ADR, adenoma detection rate). En studie från 2010 visade att risken för intervallcancer var 10 gånger högre då koloskopister med en ADR mindre än 20 procent gjort undersökningen, jämfört med koloskopister som hade en ADR högre än 20 procent [8]. En annan studie har visat att cancerincidens minskade med 3 procent och cancermortalitet med 5 procent för varje procentenhet högre ADR hos endoskopisterna [9]. Baserat på dessa studier rekommenderas en ADR på lägst 25 procent. Koloskopister med ADR lägre än 25 procent bör vidta åtgärder för att förbättra sin koloskopistandard. En svårighet med tolkningen av resultaten i Nord-ICC-studien är att variationen i ADR bland koloskopisterna var stor [10]. Faktum är att nästan 30 procent av koloskopisterna i studien hade en ADR på mindre än 25 procent [10]. Denna observation är inte unik för Nord-ICC-studien. Även den svenska screeningstudien Screesco visar att det finns en stor variation i detektionsfrekvensen av adenom bland endoskopister; i den studien var median-ADR endast 20 procent [11]. Förutom att detta understryker behovet av kvalitetsarbete inom koloskopi i de nordiska länderna försvårar problemen med ADR

tolkningen av den låga effekten av koloskopi som primär screeningmetod i den aktuella studien.

## Cancerincidens och onkologisk behandling

För att screening ska vara effektiv krävs också att sjukdomen är vanligt förekommande i populationen. Faktum är att förekomst av kolorektalcancer som helhet, och framför allt hos personer äldre än 50 år (samma ålder som screeningpopulationen), har minskat i Europa under den aktuella studiens gång [12]. Huruvida denna minskning är ett resultat av den införda screeningverksamheten i Europa är svårt

## »Om resultaten står sig ... blir det svårt att motivera koloskopi som primär metod.«

att säkert säga. Faktum är ändå att screeningeffekten minskar i populationer där sjukdomsincidensen minskar, vilket kan bidra till den låga effekten av koloskopi på kolorektalcancerincidens och mortalitet som observerades i den aktuella studien. En annan viktig förändring som skett under studiens gång är att den onkologiska behandlingen har förbättrats avsevärt med en minskad mortalitet bland kolorektalcancerpatienter. Till exempel var fallmortaliteten i den aktuella studien bara 30 procent, medan litteraturen visar att fallmortaliteten var 50-60 procent när Nord-ICC-studien startade för 10-15 år sedan. Eftersom fler patienter överlever sin cancersjukdom med bättre onkologisk behandling minskar effekten av screening på cancerrelaterad mortalitet.

## Mer evidens behövs

Det har funnits stora förväntningar på koloskopi som screeningmetod, och tidigare studier har visat minskningar av mortaliteten upp till 80 procent. Inga andra screeningprogram som inkluderade bröst- och cervixcancer har uppvisat så stora minskningar av mortaliteten.

Koloskopi är inte en perfekt undersökningsmetod. Flera studier har visat att ett signifikant antal både små och stora polyper missas även av experter. Till exempel missas 2 procent av alla polyper större än 10 mm och 13 procent av alla polyper mellan 6 och 9 mm i storlek [13]. Dessutom är kvaliteten på borttagandet av polyper kritisk för ett effektivt screeningprogram. Kvaliteten på polypresektionerna i Nord-ICC-studien framgår inte och kan påverka resultatet. En annan aspekt är ju att nya polyper och senare cancer förstås uppstår även hos dem som genomgått en koloskopi, vilket väcker frågan om en enstaka koloskopi är tillräckligt effektiv.

Nord-ICC-studien är en viktig studie, och resultaten utgör en grund för diskussion om koloskopi som primär metod för kolorektalcancerscreening. Om resultaten står sig även med högre deltagande, längre uppföljningstid och bättre kvalitet (högre ADR) blir det svårt att motivera koloskopi som primär metod. Det pågår tre andra randomiserade studier - Colonprev (Spanien), Confirm (USA) och Screesco (Sverige) - som jämför koloskopi och fekalt immunkemiskt test som primära screeningmetoder [14-16] och som också kan hjälpa till att belysa betydelsen av koloskopi som primär screeningmetod i framtiden. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2023;120:22132

## REFERENSER

- Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, et al; NordICC Study Group. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *N Engl J Med.* 2022;387(17):1547-56.
- Holme Ø, Løberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(6):606-15.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al; PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2345-57.
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al; SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial - SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1310-22.
- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1095-105.
- Thorlacius H, Toth E. Screening för kolorektal cancer - evidensläge, metoder och utmaningar. *Läkartidningen.* 2018;115:E3PI.
- Thorlacius H, Wurm-Johansson G, Nemeth A, et al. Koloskopier måste kvalitetssäkras. *Läkartidningen.* 2017;114:EHD7.
- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1795-803.
- Corley D, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1298-306.
- Bretthauer M, Kaminski MF, Løberg M, et al; Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC) Study Group. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):894-902.
- Hake CM. Brister i kvalitet inom svensk koloskopi. *Dagens Medicin.* 22 juni 2016. <http://www.dagensmedicin.se/artiklar/2016/06/22/brister-i-kvalitet-inom-svensk-koloskopi/>
- Loomans-Kropp HA, Umar A. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults. *J Cancer Epidemiol.* 2019;2019:9841295.
- American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS); American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE); Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES); Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a Task Force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc.* 2006;20(7):1161.
- Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2012;366(8):697-706.
- Clinicaltrials.gov. Colonoscopy vs fecal immunochemical test in reducing mortality from colorectal cancer (CONFIRM). NCT01239082. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239082>.
- Clinicaltrials.gov. Colonoscopy and FIT as colorectal cancer screening test in the average risk population. NCT02078804. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078804>.

## SUMMARY

### A new study raises unexpected questions about colonoscopy as primary screening method

Convincing data in the literature demonstrate that screening reduces mortality in colorectal cancer. A recent study (NordICC) randomising nearly 85 000 healthy men and women drawn from population registries in Norway, Poland and Sweden to either colonoscopy or no screening reported 18 % reduction in incidence of colorectal cancer but no effect on mortality at 10-year follow-up. This finding is in contrast to previous randomised studies on sigmoidoscopy and cohort studies on colonoscopy showing clear-cut effects on both colorectal cancer incidence and mortality. There could be several explanations for these discrepancies. In the NordICC study, only 42 % of the invited individuals performed a colonoscopy compared to 60–90 % in the other studies. Moreover, the follow-up time was only 10 years, and longer follow-up times will clarify the results better especially considering the fact that the number of colorectal cancer cases increases in the colonoscopy arms during the first year due to detection of presymptomatic cancers. Finally, adenoma detection rate varied a lot and nearly 30 % of the colonoscopists in the NordICC study had an adenoma detection rate below the recommended level of 25 %. Nonetheless, this is an important study that raises critical questions about colonoscopy as a primary screening method for colorectal cancer.