

Effekten ved primær koloskopi versus kontrolkoloskopi i kolorektal cancer-screening

Rasmus Krøijer^{1,2} & Gunnar Baatrup^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitets-hospital
2) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V07180521

Det danske screeningsprogram for kolorektal cancer (KRC) blev initieret i marts 2014. Alle borgere i alderen 50-74 år tilbydes hvert andet år screening i form af indsendelse af en afføringsprøve til undersøgelse for okkult blod. Hvis prøven er positiv, tilbydes borgeren en koloskopi. Fundene ved koloskopien afgør, om der efterfølgende tilbydes endoskopisk kontrol. Et samlet KRC-screeningsprogram som det danske er påvist at reducere mortaliteten af KRC [1].

Indførelsen af screeningsprogrammet har umiddelbart medført en kraftig øgning i den endoskopiske aktivitet i Danmark. Det er derfor af største vigtighed, at de screeningsafledte koloskopier tilbydes de borgere, der har den største a priori-sandsynlighed for et signifikant patologisk fund, så færrest muligt udsættes for det ubehag og den risiko, der er forbundet med en koloskopi, kapaciteten udnyttes optimalt, og KRC-mortaliteten reduceres mest muligt.

I denne artikel fokuseres der på balancen mellem effekten af den primære screeningskoloskopi og effekten af endoskopisk kontrol i screeningspopulationen.

Screeningsprogrammet er indført mhp. at reducere KRC-mortaliteten i screeningspopulationen. Denne reduktion tilvejebringes igennem to mekanismer: detektion af tarmkræft i et tidligt stadie og fjernelse af polyper som forstadier til kræft. Begge mekanismer gør sig i princippet gældende ved både primær screeningskoloskopi og eventuel efterfølgende kontrol. I årsrapporten 2016 [2] fra Dansk Kolorektal Cancer Database tegner der sig allerede efter to års followup en stigning af tidlige tilfælde og en ganske betydelig bedre overlevelse hos screeningsdetekterede frem for hos ikke-screenings-

detekterede patienter med colon- og rectumcancer i alderen 50-74-år. Ca. 25% af de diagnosticerede tilfælde af kolorektal cancer i 2014-2015 var screeningsdetekterede. De resterende blev således fundet hos patienter, der ikke havde deltaget i screeningen eller havde intervalcancer, (cancer, der ikke er detekteret på trods af deltagelse i screeningen). Ifølge den nyeste årsrapport fra Dansk Tarmkræftscreenings Database (DTS) [3] kan man ud fra antallet af intervalcancer over to år anslå en sensitivitet for detektion af cancer i screeningsprogrammet på 75,4%.

I 2012, inden indførelsen af screeningsprogrammet, udgav Sundhedsstyrelsen en rapport med anbefalinger og beregninger af konsekvenserne af screeningsprogrammet [4]. Heri estimeredes det, at over halvdelen af de screeningsafledte koloskopier ville være kontroller efter ni år. Det estimeredes desuden, at de primære screeningskoloskopier ville have en KRC-incidens på 9,1%, hvorimod kontrollerne ville tegne sig for en incidens på 0,39-0,91% [5]. Prævalensen for KRC hos baggrundsbefolkningen beregnedes til 0,13% [6].

PRIMÆR SCREENINGSKOLOSKOPI

De primære demografiske risikofaktorer for udvikling af KRC er mandligt køn, høj alder og arvelig disposition. Der tages delvist højde for alder ved invitationsgrænserne på 50-74 år, men der stratificeres ikke for køn og alder på tærskelværdien for afføringsprøven.

Vi ved fra DTS's rapport, at 61-64% af de adspurgte deltog med indsendelse af afføringsprøven, og at 6,8-7,0% af prøverne var positive med en hæmoglobinkoncentration > 100 ng/ml fæces [3]. Af borgere med positive prøver blev 90% koloskoperet inden for to måneder. Her blev der fundet kræft hos 5,8-6,2% og mellem- eller højrisikopolyper hos yderligere 31-33%. Vi ved desuden, at der er en sammenhæng imellem mængden af blod i afføringsprøven og risikoen for et signifikant fund ved koloskopi. I den laveste ende med hæmoglobinkoncentrationer på 100-150 ng/ml fæces blev der fundet kræft hos 1,9% og avancerede adenomer hos 16,7%. Denne forekomst af betydende fund hos patienter i gruppen af positive med de laveste hæmoglobinkoncentrationer er vigtig, når man skal sammenholde med forekomsten af betydende fund ved kontrolkoloskopi.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Tarmkræftscreening skal reducere kolorektal cancer (KRC)-mortaliteten ved primær screeningskoloskopi og efterfølgende kontrol af risikogrupper.
- ▶ Internationale studier tyder på, at størstedelen af effekten af tarmkræftscreening opnås ved den primære koloskopi, mens kontrolkoloskopi har mindre effekt.
- ▶ Når de danske resultater om fundene ved kontrolkoloskopierne foreligger, må effekten af primær screeningskoloskopi ved en lavere grænseværdi på afføringsprøven afvejes imod en mindre intensiv kontrol, mhp. at øge screeningens omkostningseffektivitet og reducere KRC-mortaliteten yderligere.

KONTROLKOLOSKOPI

I forbindelse med polypfund ved en koloskopi kendes der yderligere risikofaktorer for senere udvikling af KRC, herunder højt antal og højresidig lokalisation af polyper. Desuden kendes risikofaktorer ved den enkelte polyp i form af adenomstørrelse > 10 mm, villøs arkitektur på min. 25% og svær dysplasi. Disse har en anslået årlig malign transitionsrate på hhv. 3%, 17% og 37% [7] og benævnes samlet avancerede adenomer.

Effekten af kontrol beror på detektion og fjernelse af polyper, der er overset, recideret eller nyttilkommet efter den primære koloskopi. Evidensen herfor er sparsom, hvilket også giver sig udslag i, at der er forskelle på rekommandationerne i Danmark, resten af Europa, Storbritannien og USA.

I et nyt hollandsk studie [8], der ganske vist bygger på computersimulerede data og fremskrivninger, konkluderedes det, at man med screening helt uden kontroller opnåede en reduktion i KRC-mortalitet på 50,4%, som øgedes til 52,1% med kontroller. Det giver en relativ additiv effekt på 3,4% af kontrol. Kontrollerne ville dog samtidig øge koloskopibehovet med 62%; altså samlet set en ganske beskedne gevinst i reduktion af KRC-mortalitet ved en betydelig stigning i screeningsafledte koloskopier. Det konkluderedes også i studiet, at kontrollerne som helhed ikke var omkostningseffektive set fra et hollandsk perspektiv.

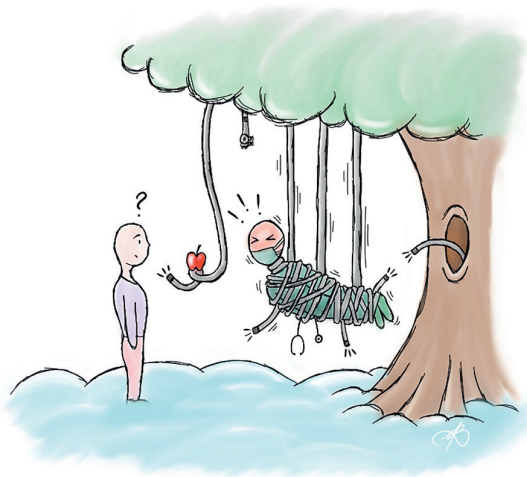
Atkin et al har, uden for screeningen, undersøgt effekten af kontrolkoloskopi hos knap 12.000 patienter i mellemrisikogruppen iht. de engelske guidelines [9]. Her konkluderes det, at der generelt er en positiv effekt af kontrol. Patienter, der ikke deltog i kontrol, og som ved indekskoloskopien havde en suboptimal udtømmning, proksimale polyper, svær dysplasi eller et adenom > 20 mm, havde en betydelig højere incidens af KRC efter knap otte års followup. Var disse faktorer ikke til stede, altså hvis der blot var et adenom på 10-20 mm eller 3-4 små adenomer uden tilstedeværelse af førnævnte ved indekskoloskopien, var incidensen lavere end i baggrundsbefolkningen.

I et spansk retrospektivt studie konkluderedes det ligeledes, at patienter med 3-4 små adenomer < 10 mm havde en lavere incidens af avancerede adenomer ved kontrolkoloskopi end patienter med store adenomer eller avanceret histologi [10].

Selvom risikostratificeringen er lidt forskellig, er incidensen af avancerede adenomer ved kontrolkoloskopi efter et år opgjort til 10% i Storbritannien og 11% i USA [11] og 0,6% har cancer ved fireårskontrolkoloskopi [12].

Desuden er der undersøgelser, der tyder på, at patienter med et avanceret adenom ved indekskoloskopien efter blot én kontrol har en KRC-risiko, der svarer til baggrundsbefolkningens [13, 14].

I det danske screeningsprogram registreres kontrol-



Der er mange faktorer, som afgør, hvorvidt den enkelte borger bør koloskoperes eller ej. Illustration: Musa Büyüksulu.

koloskopiene også i databasen. Deltagelsesraten ved kontrollerne er i den sidste DTS-rapport angivet til 64% ved etårskontrollen for højrisikogruppen og 50% ved treårskontrollen for mellemrisikogruppen. Hyppigheden af fund ved disse kontroller er ikke opgjort. I den nyligt publicerede monitoreringsrapport fra Sundhedsstyrelsen er effekten af kontrolkoloskopi følgelig heller ikke blevet behandlet [15].

DISKUSSION

Overordnet set kunne det på baggrund af internationale publikationer tyde på, at den primære screeningskoloskopi er væsentligt mere effektiv end kontrolkoloskopien til nedbringelse af KRC-mortaliteten på lang sigt. Hvis man antager, at enhver screeningsafledt koloskopi skal have den samme a priori-sandsynlighed for et signifikant fund, tyder data på, at balancen mellem primære undersøgelser og kontroller er skæv.

Set i lyset af den meget omkostningstunge indsats, der bliver gjort, bør man i screeningsøjemed have klare indikatorer for den forventede incidens af betydende fund, der er betydeligt højere end i baggrundsbefolkningen, ved screeningsafledt koloskopi. Herunder bør man også løbende justere programmet, efterhånden som populationens prævalens af KRC som følge af screeningen falder.

Borgere, hvis afføringsprøve har en hæmoglobin-koncentration på 51-100 ng/ml fæces udgør 3,3%. Hvis man også tilbød dem koloskopi, ville positivraten øges fra 6,8% til 10,1%, altså en relativ stigning i koloskopi-behovet på næsten 50% [3]. Dette ville formentlig medføre færre intervalcancer, men også flere unødvendige koloskopier, men de eksakte værdier er ukendte. Omvendt tilbydes der i dag som minimum to kontroller til patienter i mellemrisikogruppen og minimum tre kontroller til patienter i højrisikogruppen. Hvis man i stedet tilbød én kontrol efter tre år til en subpopulation af disse med den højeste risiko (≥ 5 adenomer, adenomer > 20 mm, adenomer med villøs

arkitektur eller svær dysplasi), ville andelen af kontroller reduceres, om ikke tilsvarende, så i hvert fald betragteligt.

Der er behov for både retrospektiv og prospektiv forskning på dette område i den danske population for at anskueliggøre, hvordan et øget optag til primær screeningskoloskopi igennem en sænket grænseværdi for afføringsprøven og et reduceret behov for kontrolkoloskopi udmønter sig fra et omkostningseffektivt og sundhedsfagligt synspunkt.

SUMMARY

Rasmus Krøijer & Gunnar Baatrup:

The effect of primary colonoscopy versus follow-up colonoscopy in screening for colorectal cancer

Ugeskr Læger 2018;180:V07180521

Balancing indications for primary and follow-up colonoscopy in screening is important. In the lowest faecal test positive range of 100-150 ng/ml the rate of cancer is 1.9%, and the rate of intermediate and high-risk adenomas is 16.7%. International studies suggest, that only selected groups have comparable rates of significant findings at follow-up, and the risk normalises after one colonoscopy. In this review it is found, that in the current Danish screening programme for colon cancer the indications of primary screening and follow-up colonoscopy seem to be off-balance, but no national data exist on follow-up.

KORRESPONDANCE: Rasmus Krøijer. E-mail: rasmus.kroejier@rsyd.dk

ANTAGET: 20. november 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 11. februar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
2. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/10/Aarsrapport_2016.pdf (13. dec 2018).
3. https://www.sundhed.dk/content/cms/45/61245_dts_%C3%A5rsrapport-2017_final.pdf (13. dec 2018).
4. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2012/~/media/1327A2433DDD454C86D031D50FE6D9D6.ashx> (13. dec 2018).
5. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002;51(suppl 5):v6-v9.
6. www.sst.dk/~/media/CE2CCF697AA14759909EA5DEEA9FBFC1.ashx (13. dec 2018).
7. Eide TJ. Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. *Int J Cancer* 1986;38:173-6.
8. Greuter MJE, de Klerk CM, Meijer GA et al. Screening for colorectal cancer with fecal immunochemical testing with and without post-polypectomy surveillance colonoscopy: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2017;167:544-54.
9. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:823-34.
10. Perez-Cuadrado-Robles E, Torrella-Cortes E, Bebia-Conesa P et al. Intermediate-risk patients with three to four small adenomas should be considered low risk for colorectal cancer screening. *Dig Endosc* 2016;28:450-5.
11. Martinez ME, Thompson P, Messer K et al. One-year risk for advanced colorectal neoplasia: U.S. versus U.K. risk-stratification guidelines. *Ann Intern Med* 2012;157:856-64.
12. Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009;136:832-41.
13. Brenner H, Chang-Claude J, Rieckert A et al. Risk of colorectal cancer after detection and removal of adenomas at colonoscopy: population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2012;30:2969-76.
14. Cottet V, Jooste V, Fournel I et al. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012;61:1180-6.
15. <https://www.sst.dk/da/nyheder/2018/~/media/A93CCB3DFBFB4E-5CAB1B3D956E51D0FB.ashx> (13. dec 2018).