

Autoreferat av avhandlingen:

Post-koloskopi kolorektal cancer hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom

Titel: Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease - Aspects on Post-colonoscopy Colorectal Cancer

Länk: <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/48677>

Avhandlingen försvarades 27 oktober 2023.

Huvudhandledare: Docent Anna Forsberg, Karolinska Institutet (KI).

Bihandledare: Framlidne Professor Rolf Hultcrantz, KI. Professor Peter Thelin Schmidt, Uppsala.

Postkoloskopi kolorektal cancer (PCCRC, från engelskans post-colonoscopy colorectal cancer) är en cancer som upptäcks inom en viss tid (vanligen 3 år) efter en koloskopi som inte visade på någon cancer. Det tidigare mer använda begreppet intervallcancer (en cancer som upptäcks efter en koloskopi vid vilken ingen cancer upptäcktes, och innan nästan planerade undersökning), är en subtyp av PCCRC, där PCCRC inkluderar alla koloskopier oavsett indikation. PCCRC är ett centralt kvalitetsmått för koloskopi då majoriteten bedöms härröra från missade eller inkomplett resecerade lesioner vid indexkoloskopin. PCCRC har visats korrelera till andra kända kvalitetsindikatorer för koloskopi så som ADR, cecal intubationsfrekvens och inspektionstid. Nationella PCCRC-nivåer har rapporterats ligga mellan 6–9%¹ och det har föreslagits att denna siffra kan minska till 1–2% med förbättrad koloskopikvalitet². Kända riskfaktorer för PCCRC är högersidig CRC, kvinnligt kön, hög ålder, divertikulosis, tidigare polypektomi, samt att skoperas av en icke-gastroenterolog.

När det här avhandlingsarbetet påbörjades hade enstaka analyser av subgrupper av IBD-patienter antytt att IBD kunde vara en riskfaktor för PCCRC men i de flesta studier av PCCRC hade denna grupp exkluderats. Koloskopikvalitet vid IBD har historiskt utvärderats genom singel-centerstudier av intervallcancer. Dock genomgår IBD-patienter ofta flertalet koloskopier på varierande indikationer, och koloskopin behöver inte alltid leda till ett rekommenderat "intervall". Vidare är en cancer som upptäcks vid nästa planerade undersökning inom surveillanceprogram att räkna som

en "lyckad" indexkoloskopi även om den kan vara resultatet av en missad lesion vid den föregående undersökningen. Därför är sannolikt PCCRC ett bättre sätt att utvärdera koloskopikvalitet även vid IBD. När World Endoscopic Organization (WEO) 2018 kom med sitt konsensusdokument kring en benchmarkmetod för att beräkna PCCRC nivåer (Figur 1) på en populationsnivå och algoritmer för subkategorisering av PCCRC och bedömning mest troliga orsak till PCCRC, påtalade man även behovet av ytterligare studier av PCCRC i IBD gruppen³.

Syftet med den här avhandlingen var därför att studera PCCRC hos den svenska IBD-populationen. Vi ville dels kvantifiera PCCRC-nivåer, dels undersöka om riskfaktorerna är de samma hos IBD- som icke-IBD populationen samt göra en subkategorisering och bedömning av mest troliga orsak hos en subgrupp med extra hög risk.

I avhandlingens **första arbete**, en registerbaserad kohortstudie, identifierades via patientregistret 348 000 koloskopier som genomfördes på 271 000 individer i Sverige 2001–2010, varav ca 80 000 (23%) utför-

des på 41 000 patienter med IBD-diagnos i registret⁴. Från cancerregister fram till 2013, identifierades ca 14 000 CRC inom 36 månader från en koloskopi, av dessa var drygt 400 CRC hos IBD-patienter. PCCRC-nivån hos icke-IBD gruppen var 6,3%, hos CD-gruppen 23% (RR jämfört med non-IBD 3.8, 95% CI 2.9–5.0) och hos UC-gruppen 41% (RR 5.9, 95% CI 5.1–6.8). Riskfaktorer för PCCRC var väsentligen de samma som de tidigare kända hos icke-IBD gruppen men dessa verkade inte vara riskfaktorer hos IBD-gruppen. Här var istället låg ålder hos patienter med UC och rektal cancer hos patienter med CD en riskfaktor, där den senare gruppen hade en PCCRC-nivå på 67%.

I det andra arbetet, en deskriptiv populationsbaserad kombinerad register- och journalstudie, sökte vi en förklaring till de höga PCCRC-nivåerna hos patienter med CD och rektal cancer⁵. Patienter med CD-diagnos i patientregistret och en diagnosticerad rektalcancer 2001–2015, med en registrerad koloskopi inom 36 månader innan diagnos identifierades och en journalgranskning genomfördes utifrån WEOs rekommendationer. Tjugosju patienter identifierades,

Figur 1. Beräkning av PCCRC-nivå enligt WEO. En CRC som registreras inom 6 månader från indexkoloskopi bedöms som en upptäckt cancer (dCRC från "detected") och koloskopin benämns som sant positiv (TP från "true positive"). En cancer som registreras 6–36 månader efter en koloskopi bedöms som en PCCRC, och indexkoloskopin som falskt negativ (FN)

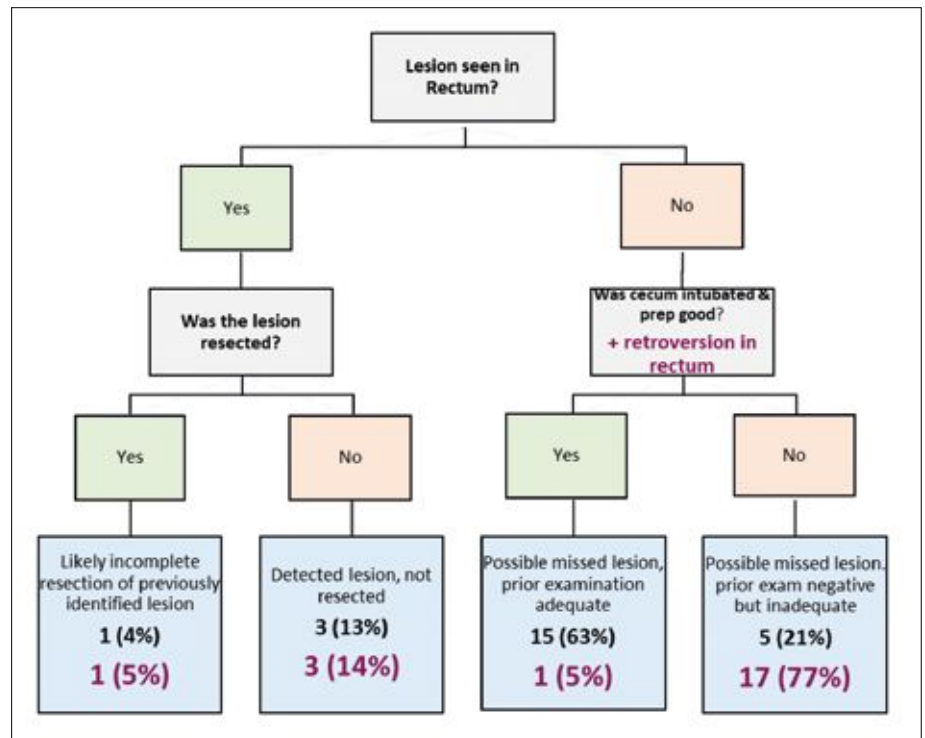
$$\text{PCCRC nivå} = \frac{\text{Falskt negativa koloskopier (FN)}}{\text{(FN + Sant positiva koloskopier (TP))}} \%$$

varav 24 hade en PCCRC varför studien fick bli deskriptiv då jämförelsegruppen var för liten. Av de 24 patienterna med rektal PCCRC, var 78 % män, de hade en medianålder på 50 år (IQR 45–59) och hade en lång sjukdomsduration (median 21 år, IQR 19–30 år). En klar majoritet av PCCRC var lokaliserade i distala (0–5 cm) rektum och när vi inkluderade retroversion i rektum vid indexkoloskopin för att bedöma denna som adekvat bedömdes 77 % av PCCRC ha ”sannolikt missad lesion med föregående inadekvat undersökning” som mest sannolika förklaring (Figur 2). Vid subkategoriseringen var majoriteten av dessa non-intervall PCCRC typ C – där ingen uppföljande koloskopi fanns planerad, följt av typ B – upptäckt senare än planerad nästa undersökning. Ingen PCCRC var av intervalltyp (Figur 3).

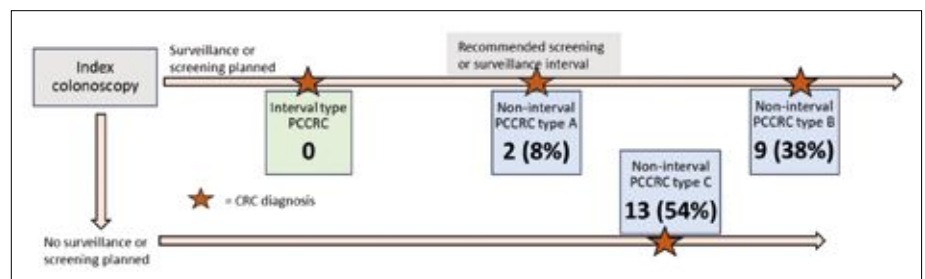
IBD-patienter som genomgått kolektomi med kvarvarande rektum i form av ileorektal anastomos (IRA) eller har en kvarlämnad rektumstump med ileostomi har en kvarvarande indikation för endoskopisk övervakning av rektum. Dessa undersökningar registreras oftast som en sigmoideoskopi och räknas därför inte med i registerbaserade studier av postkoloskopiscancer. Därför ville vi i avhandlingens tredje arbete introducera begreppet postendoskopi kolorektal cancer, PECRC⁶. Från patient- och cancerregistret identifierades 2500 IBD-patienter som genomgått kolektomi med kvarvarande rektum med en registrerad koloskopi eller sigmoideoskopi 2001–2012. Av dessa fick 33 patienter en CRC diagnos 0–36 månader från endoskopin, och 22 av dessa var en PECRC (6–36 mån efter endoskopin). Vi kunde se att kortare tid mellan kolektomi och indexkoloskopin (<10 år) och att lägre ålder var riskfaktorer för PECRC. Ingen skillnad i risk för PECRC kunde ses mellan kön, IBD-typ eller mellan IRA och kvarvarande rektumstump. PECRC-nivån var 51 %, i nivå med PCCRC-nivåerna från den första studien.

Sammanfattningsvis är PCCRC-nivåerna i IBD-populationen betydligt högre än i icke-IBD populationen och riskfaktorerna verkar inte vara samma som hos normalbefolkningen. De höga nivåerna konfirmeras i senare publicerade danska och brittiska studier, och till viss del även skillnader i riskfaktorer⁷⁻⁹. Vilka nivåer som är rimliga och huruvida 3-årsgränsen är optimal för PCCRC vid IBD är områden för vidare

Figur 2. Mest troliga PCCRC-orsak enligt WEO (svart) och med modifiering (lila) där dokumentation av retroversion i rektum inkluderas för att bedöma indexkoloskopin som adekvat.



Figur 3. Subkategorisering av PCCRC. PCCRC av intervall typ: cancer upptäckt innan planerad nästa undersökning. PCCRC non-intervall typ A: upptäckt vid planerad nästa undersökning. Typ B: upptäckt efter planerad undersökning (varav 56 % bedömdes vara patientrelaterad försening och 33 % vara vårdrelaterad försening). Typ C: där ingen vidare undersökning fanns planerad (varav 38 % borde varit inkluderade i surveillance)



studier givet att dessa patienter har en annan cancerbiologi med mer snabbväxande tumörer och oftare genomgår täta koloskopier. Resultaten från granskningen av en subgrupp med de högsta PCCRC-nivåerna i den andra studien antyder dock att PCCRC till hög grad är undvikbart även hos IBD-patienter. Utrymme för förbättring identifierades när det kommer till inklusion i surveillance och compliance till planerad uppföljning liksom kvaliteten på själva koloskopierna, oavsett vad indikationen för undersökningen är. Man bör ha den snabba utvecklingen inom endoskopin i åtanke när dessa studier tolkas och studier

som reflekterar dagens och morgondagens koloskopianvändning är nödvändiga. Att framöver genomföra subkategorisering och bedöma mest trolig orsak till all PCCRC skulle kunna ge värdefull information kring hur vi ännu bättre kan förebygga och/eller upptäcka cancer vid tidigare skede hos våra IBD patienter framöver.

Jessica Stjärngrim
 PhD, Institutionen för Medicin, Huddinge, Karolinska institutet.
 Biträdande överläkare, Gastroenheten, Ersta sjukhus.
 Email: jessica.stjarngrim@ki.se

Referenser

1. Kang JH, Evans N, Singh S, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the prevalence of post-colonoscopy colorectal cancers using the World Endoscopy Organization nomenclature. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 1232-1242. 2021/09/30. DOI: 10.1111/apt.16622.
2. Anderson R, Burr NE and Valori R. Causes of Post-Colonoscopy Colorectal Cancers Based on World Endoscopy Organization System of Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1287-1299 e1282. 2020/01/12. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.031.
3. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, *et al.* World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2018; 155: 909-925.e903. 2018/07/01. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.038.
4. Stjärngrim J, Ekblom A, Hammar U, *et al.* Rates and characteristics of postcolonoscopy colorectal cancer in the Swedish IBD population: what are the differences from a non-IBD population? *Gut* 2019; 68: 1588-1596. 2018/12/17. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316651.
5. Stjärngrim J, Ekblom A, Widman L, *et al.* Post-colonoscopy rectal cancer in Swedish patients with Crohn's disease 2001-2015: a population-based case review study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023; 35: 1334-1340. 2023/11/09. DOI: 10.1097/meg.0000000000002658.
6. Stjärngrim J, Widman L, Schmidt PT, *et al.* Post-endoscopy colorectal cancer after colectomy in inflammatory bowel disease patients: a population-based register study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023; 35: 288-293. 2023/01/29. DOI: 10.1097/meg.0000000000002514.
7. Burr NE, Derbyshire E, Taylor J, *et al.* Variation in post-colonoscopy colorectal cancer across colonoscopy providers in English National Health Service: population based cohort study. *BMJ* 2019; 367: l6090. 2019/11/15. DOI: 10.1136/bmj.l6090.
8. Schönfeldt Troelsen F, Sørensen HT, Pedersen L, *et al.* Risk of a post-colonoscopy colorectal cancer diagnosis in patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Endoscopy* 2021; 53: 1023-1033. 2020/11/27. DOI: 10.1055/a-1322-6574.
9. Troelsen FS, Sørensen HT, Crockett SD, *et al.* Characteristics and Survival of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Post-colonoscopy Colorectal Cancers. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2021. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.039.