

Sju procent av cancerfallen hade »missats« vid kolonundersökning

22 AV 307 PATIENTER I VÄSTERBOTTEN HADE FÅTT KOLON UNDERSÖKT 5 ÅR–3 MÅNADER FÖRE DIAGNOSEN KOLOREKTAL CANCER

Hilda Falk, läkarstuderande termin 11, Umeå universitet

Mårten Werner, med dr, överläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus

Håkan Olsson, överläkare, institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, Umeå universitet; Kirurgcentrum, Norrlands universitetssjukhus

Pontus Karling, med dr, överläkare, lektor, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus; samtliga Umeå

● pontus.karling@umu.se

Kolorektal cancer är den tredje vanligaste cancersjukdomen i världen [1], och mer än 6 000 patienter får årligen diagnosen i vårt land [2]. Tillväxten av kolorektal cancer sker i de flesta fall långsamt (under flera år) och som regel utan symtom [1]. Flertalet fall av kolorektal cancer utvecklas från dysplastiska adenom, och det är visat att både incidens och mortalitet av kolorektal cancer kan reduceras om adenom identifieras och avlägsnas vid koloskopi [3]. Vid studier av undersökningskvaliteten vid koloskopi har visats att en betydelsefull andel av adenom missas. Det finns ett omvänt samband mellan andelen funna adenom och utvecklingen av kolorektal cancer [4]. Vid studier av tandemkoloskopier (två koloskopier efter varandra vid samma undersökningstillfälle) har man sett att ju mindre ett adenom är, desto större är risken att det missas (2 procent vid adenom ≥ 10 mm, 13 procent vid adenom 5–10 mm och 26 procent vid adenom 1–5 mm stora) [5].

Screening för kolorektal cancer kan utföras genom testning för ockult (osynligt) blod i avföringen (F-Hb), sigmoideoskopi eller koloskopi [6]. Program för kolorektal cancer-screening finns på flera håll i Europa. I Sverige har Stockholm–Gotland sedan 2008 ett etablerat screeningprogram för kolorektal cancer baserat på fekalt immunkemiskt test för hemoglobin (FIT) och koloskopi vid positivt utfall [7]. I vårt land pågår en multicenterstudie (SCREESCO) med syfte att jämföra FIT med direktkoloskopi och samla erfarenheter inför nationellt införande av screening för kolorektal cancer. Kolonundersökning med DT-kolografi används i varierande utsträckning i landet, och särskilt där endoskopiresurserna är otillräckliga. DT-kolografi har liknande sensitivitet som koloskopi för att upptäcka kolorektal cancer och större adenom (≥ 10 mm), men är sämre på att upptäcka mindre förändringar [8]. Huvudsyftet med denna studie var att undersöka i vilken omfattning kolon hade undersökts med antingen sigmoideoskopi, koloskopi eller DT-kolografi inom 5 år innan diagnosen kolorektal cancer ställts. Dessutom undersökte vi om ockult gastrointestinal blödning (positivt FIT) eller anemi förelåg mer än 3 månader före diagnos.

METOD

Journalsökning i samtliga länets medicin- och kirurgjournaler gjordes för patienter som fått någon av ICD-koderna C18–21 och D37.4–5. Alla patienter som diagnostiserats första gången med kolorektal cancer mellan 1 januari 2016 och 14 september 2017 och var

skrivna i Västerbottens län inkluderades. Diagnosdatum för kolorektal cancer var det datum då tumören påvisades med antingen koloskopi eller röntgen. 6 patienter deltog i övervakningsprogram för kolorektal cancer under studietiden (3 patienter deltog i SCREESCO, 2 patienter kontrollundersöktes på grund av tidigare polyper och 1 patient för hereditär cancer), och alla dessa patienter inkluderades i studien. Två patienter hade tidigare diagnostiserats med inflammatorisk tarmsjukdom, men ingen av dessa deltog i ett övervakningsprogram.

Patienternas journaler granskades för eventuella genomförda endoskopiska eller radiologiska undersökningar av kolon från 5 år före diagnosdatum och fram till diagnos. Om en patient hade genomgått mer än en koloskopi valdes den första koloskopin i intervallet som var fullbordad till cekum. Om ingen koloskopi var komplett till cekum så inkluderades den första koloskopin. I koloskopiberättelserna noterades om koloskopin var komplett till cekum, om polyper var identifierade och borttagna samt skopistens bedömning av renhetsgraden i kolon. För gradering av tarmrengöring användes BBPS (Boston bowel preparation scale) i modifierad form med en skala 0–3, där 0 indikerar sämst och 3 bäst renhet [9]. Från patienternas dokumentation noterades värden för Hb, ferritin, C-reaktivt protein (CRP), karcinoembryonalt antigen (CEA) och alla FIT under perioden. För patienter med anemi noterades när denna först upptäcktes. Tidigare kortvariga anemiperioder som bedömdes ha varit relaterade till infektioner bortsåg vi från.

Vi valde att definiera »missad cancer/missat första-

HUVUDBUDSKAP

- Studiens syfte var att undersöka kvaliteten i diagnostiken av kolorektal cancer i sjukvården i hela Västerbottens läns landsting.
- Frekvensen patienter som fått hela eller delar av kolon undersökt någon gång 5 år till 3 månader innan diagnostisering av kolorektal cancer var 7 procent.
- 29 procent av patienterna hade antingen anemi eller ett positivt fekalt immunkemiskt test, FIT (F-Hb) i tidsintervallet 5 år till 3 månader innan diagnos.
- Vår studie belyser vikten av att utföra högkvalitativa koloskopier i väl rengjord tarm samt att ha uppmärksamhet på objektiva tecken på ockult gastrointestinal blödning.

dium till cancer» som de fall där patienten hade genomgått en kolonundersökning (inklusive sigmoideoskopi) 5 år till tre månader innan diagnosen kolorektal cancer ställdes. De fall av kolorektal cancer som missades vid kolonundersökning under de 3 månaderna närmast före den diagnostiska undersökningen inkluderades inte med tanke på att den undersökande läkaren i de flesta av dessa fall hade beställt en kompletterande undersökning. Ett enstaka positivt FIT taget mer än 3 månader före diagnos klassificerades som ett »missat FIT«. Anemi definierades enligt WHO:s rekommendationer (<119 g/l för kvinnor och <129 g/l för män).

Dataanalys gjordes (med IBM SPSS version 24); för att jämföra proportioner användes χ^2 -test och för kontinuerliga data Mann-Whitney-test. P-värde $<0,05$ ansågs statistiskt signifikant.

RESULTAT

Sammanlagt ingick 307 patienter med kolorektal cancer i analysen; Fakta 1 visar bakgrundsinformation om dessa. 119 patienter (39 procent) hade fått diagnosen inom en vecka efter sin första kontakt med sjukvården. För övriga patienter var mediantiden från remittering till diagnos 19 dagar (25:e-75:e percentilen 12-32 dagar). För endast 8 patienter var tiden från remiss till diagnos längre än 3 månader.

Kolonundersökningar före diagnos

22 patienter (7 procent) hade fått kolon eller delar av kolon undersökt någon gång mellan 5 år och 3 månader (mediantid 33 månader) före tidpunkten då diagnosen kolorektal cancer ställdes (Tabell 1). 14 patienter hade undersökts med koloskopi/sigmoideoskopi, 4 patienter hade genomgått en radiologisk kolonundersökning och 4 patienter både en endoskopisk och en radiologisk undersökning. I Tabell 1 visas möjliga orsaker till varför kolorektal cancer hade missats hos dessa patienter. Av de patienter som hade högersidig kolorektal cancer var 10 procent undersökta någon gång 5 år-3 månader före diagnos, jämfört med 6 procent av patienterna med icke-högersidig kolorektal cancer ($P = 0,169$). I 16 av de 22 fallen hade man undersökt den del av kolon där tumören sen upptäcktes. Hos 2 av dessa patienter var tarmen inte ren (BPSS 0 eller 1) och hos 2 andra patienter togs en polyp bort i området där tumören sedan dök upp. Det förelåg ingen skillnad mellan de tre sjukhusen avseende förekomst av »missad cancer«.

FIT och anemi före diagnos

49 patienter (16 procent) hade ett positivt svar på FIT någon gång i tidsspannet 5 år till 3 månader innan diagnos (mediantid 294 dagar) (Figur 1). 172 patienter (56 procent) hade anemi vid diagnos. Denna anemi var känd i mediantid 50 dagar före diagnos, och 2 av 5 ($n = 73$) hade en känd anemi mer än tre månader före diagnos (Figur 1). Av samtliga män i studien hade 31 procent anemi som var känd mer än 3 månader före diagnos. Hos kvinnorna var andelen med känd anemi 3 månader före diagnos signifikant lägre (16 procent; $P = 0,003$). Patienterna med känd anemi mer än 3 månader före diagnos var signifikant äldre än patienterna utan anemi (medianålder 79 år vs 72 år; $P < 0,001$). Vid exklusion av de patienter som hade kolonunder-

FAKTA 1. Bakgrundsinformation om alla patienter med nydiagnostiserad kolorektal cancer mellan 1 januari 2016 och 14 september 2017 i Västerbottens läns landsting (N = 307).

KÖN

- Kvinnor: 49 procent ($n = 152$)
- Män: 51 procent ($n = 155$)

ÅLDER

- Medelålder vid diagnos 73,0 år (SD 10,3 år)

SJUKHUS

- Norrlands universitetssjukhus, Umeå: 49 procent ($n = 152$)
- Skellefteå lasarett: 31 procent ($n = 94$)
- Lycksele lasarett: 20 procent ($n = 60$)

TUMÖRLOKALISATION

- Höger kolon: 32 procent ($n = 99$)
- Transversum: 6 procent ($n = 19$)
- Vänster kolon: 23 procent ($n = 72$)
- Rektum: 29 procent ($n = 88$)
- Ej specificerad: 10 procent ($n = 29$)

LABBVÄRDEN VID DIAGNOS

- Proportioner räknade utifrån de patienter där analysen gjordes.
- Anemi: 56 procent ($n = 172$)
- MCV < 82 fl: 27 procent ($n = 81$)
- Ferritin < 30 $\mu\text{g/l}$: 50 procent ($n = 71$)
- CRP (mätt med högkänslig metod) > 3 mg/l: 69 procent ($n = 185$)
- CEA (karcinoembryonalt antigen) > 5 $\mu\text{g/l}$: 42 procent ($n = 117$)

sökts 5 år till 3 månader före diagnos (Tabell 1) hade sammanlagt 88 patienter (29 procent) antingen anemi eller ett positivt FIT i tidsspannet 5 år till 3 månader före diagnos.

DISKUSSION

Huvudsyftet med studien var att se om diagnosen kolorektal cancer fördröjs på grund av missade polyper/tumörer vid kolonundersökningar eller om eventuella objektiva tecken på ockult gastrointestinal blödning och/eller anemi förbises. Den uppskattade incidensen av »missad cancer» vid kolonundersökningar var i vår studie 7 procent. Inkluderas endast patienter där tumörer/polyper förbisets vid en fullständig koloskopi blir antalet »missade fall» av kolorektal cancer lägre (4 procent). Bland de »missade» tumörerna förelåg en blandning av både tidiga och mer avancerade tumörstadier.

I screeningstudier anges incidensen av intervallcancer (det vill säga fall av kolorektal cancer diagnostiserade mellan undersökningstillfällena) till mellan 3 och 9 procent [10-15]. I dessa studier har ett kortare tidsspänn använts (6-36 månader) för att definiera intervallcancer. 9 av de 22 fallen av intervallcancer i vår studie kopplades till att tumören/polypen missats vid sigmoideoskopi eller radiologisk undersökning. Det är

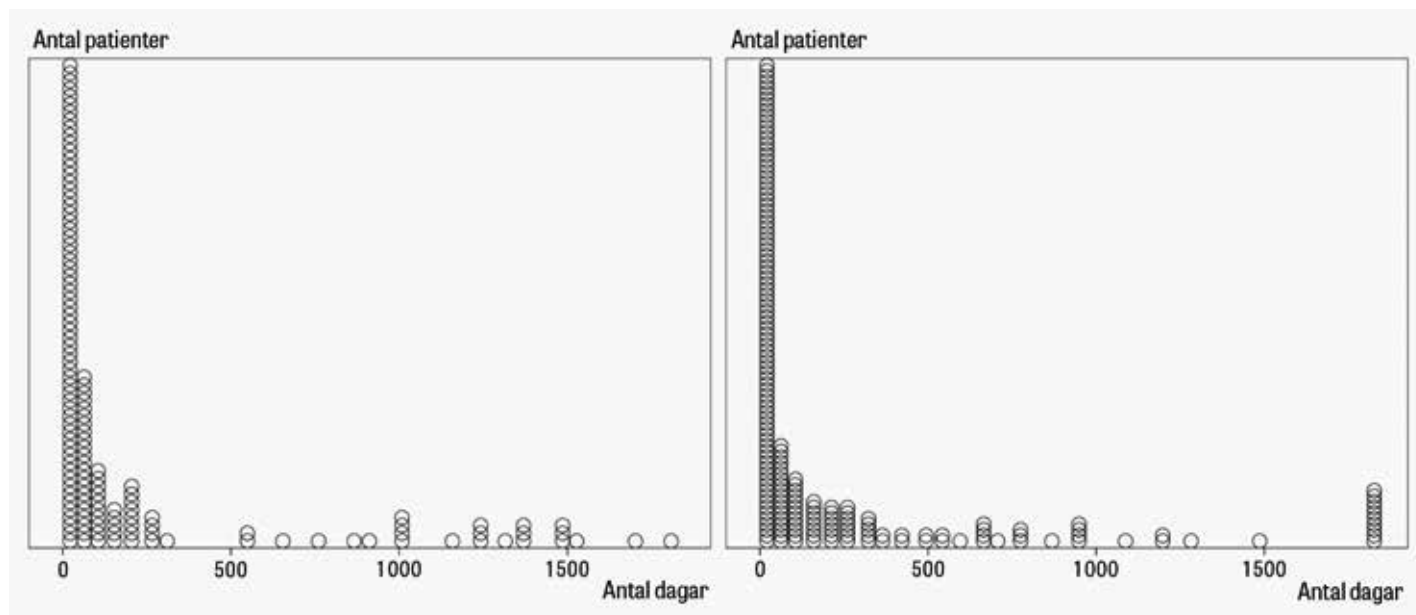
TABELL 1. Möjliga orsaker till att kolorektal cancer missats hos 22 patienter som fick sin kolon undersökt.

Kön	Ålder vid diagnos (år)	Antal månader före diagnos som undersökningen genomfördes	Undersökning	Tumörlokal och tumörklassifikation (TNM)	BBPS	Möjlig orsak till att tumören missades
● Kvinna	36	5	Sigmoideoskopi	Colon ascendens T3cN1M0	1	Tumörlokal ej undersökt
● Kvinna	57	6	DT-kolografi	Cekum T1NOM0	-	Polyp missades
● Man	62	13	DT-kolografi	Rektum T2NOM1	-	Polyp missades
● Kvinna	78	15	Koloskopi till cekum	Cekum T4N2M0	NA	Polyp missades
● Kvinna	76	22	Koloskopi till cekum	Colon ascendens T2NOM0	1	Polyp missades
● Kvinna	69	23	Koloskopi till cekum	Colon ascendens T2NOM0	3	Polyp missades eller togs ej helt bort
● Kvinna	82	25	Ofullständig koloskopi	Colon ascendens Ingen uppgift	1	Tumörlokal ej undersökt
● Man	86	26	Sigmoideoskopi	Ej specificerad T2NOM0	NA	Tumörlokal ej undersökt
● Man	80	28	Koloskopi till cekum	Rektum Ingen uppgift	2	Polyp missades eller togs ej helt bort
● Kvinna	71	31	Ofullständig koloskopi samt DT-kolografi	Colon ascendens Ingen uppgift	NA	Polyp missades
● Kvinna	87	33	Koloskopi till cekum samt DT-kolografi	Colon descendens T3cN2M0	NA	Polyp missades
● Man	81	34	Koloskopi till cekum	Colon ascendens T1NOM0	3	Polyp missades
● Kvinna	78	36	Koloskopi till cekum	Colon transversum T1NOM0	3	Polyp missades
● Man	71	36	Sigmoideoskopi	Colon ascendens T1NOM0		Tumörlokal ej undersökt
● Man	83	38	Sigmoideoskopi	Colon transversum T2NOM0	NA	Tumörlokal ej undersökt
● Kvinna	64	41	Koloskopi till cekum	Sigmoideum T4NOM0	NA	Polyp missades
● Kvinna	87	44	Koloskopi till cekum samt DT-kolografi	Rektum T1NOM0	3	Polyp missades
● Kvinna	58	44	DT-kolografi	Colon descendens T3bNOM0	3	Polyp missades
● Kvinna	80	47	Ofullständig koloskopi samt DT-kolografi	Colon ascendens T2N1M0	NA	Polyp missades
● Man	83	47	Koloskopi till cekum	Colon descendens T2NOM0	NA	Polyp missades
● Kvinna	84	50	Dubbel kontrastkolonröntgen	Colon descendens Ingen information		Polyp missades
● Man	79	55	Sigmoideoskopi	Colon transversum T2NOM0	2	Tumörlokal ej undersökt

BBPS (Boston bowel preparation scale) använder en skala 0–3, där 0 indikerar sämst och 3 bäst renhet. NA = Information saknas. TNM = tumörklassifikation, där T anger tumörens lokala infiltration, N anger spridning till lymfkörtlar och M eventuella metastaser.

känt att polyper/tumörer i högerkolon oftare förbises jämfört med dem som är lokaliserade mer distalt [10, 15, 16]. Vi såg samma tendens i vår studie, men skillnaden var inte signifikant trots att även sigmoideoskopier räknades in. Däremot missades signifikant fler

tumörer i högerkolon jämfört med övriga kolon om även undersökningar utförda i intervallet 0–3 månader före diagnos inkluderades. Ca 1 av 4 »missade cancerfall« i vår studie kan förklaras med antingen att man inte kom ända fram till cekum vid koloskopin



Figur 1. Antal patienter och den tid före diagnos (dagar) som det var känt att patienterna hade ett positivt F-Hb-prov (FIT) (diagrammet till vänster) respektive anemi (diagrammet till höger).

eller att endast sigmoideoskopi utfördes. Övriga fall berodde sannolikt på att polypen/tumören inte hade hunnit utvecklas, att den inte var synlig eller att den inte hade tagits bort adekvat. Det är känt sedan tidigare att missade polyper är den vanligaste orsaken till intervallcancer men att även icke-adekvat resektion av polyper eller dålig tarmrengöring sannolikt bidrar [15]. I vår studie identifierade vi 2 fall av »missad cancer« på lokalen för polypektomi. I 4 fall angavs undermålig tarmrengöring i koloskopiberättelserna. Dessutom saknades uppgift om grad av tarmrengöring för nästan hälften av koloskopierna.

Dessa resultat talar för vikten av att undersökning avseende eventuell tarmtumör utförs som komplett koloskopi i väl rengjord tarm.

Studien påvisar också en fördröjning eller ouppmärksamhet avseende tecken på ockult gastrointestinal blödning och anemi hos patienter med kolorektal cancer före diagnos. Till exempel hade var sjätte patient lämnat ett positivt FIT i tidsspannet 5 år till 3 månader före diagnos, och nästan 1 av 4 patienter hade anemi längre än 3 månader före diagnos. Om de fall som definierades som »missad cancer« (Tabell 1) exkluderas kvarstår det faktum att nästan var tredje patient (29 procent) antingen hade ett positivt FIT eller anemi mer än 3 månader före diagnos.

Anemi är vanligt förekommande vid högre åldrar och alla fall av anemi hos patienterna var inte tydligt kopplad till gastrointestinal blödning (järnbristanemi), men data från vår studie indikerar att tröskeln för koloskopi vid bestående anemi oavsett orsak bör vara lägre än vad som var fallet. Anemi vid kolorektal cancer kan uppträda redan 2 år före diagnos [17] och även en sänkning av Hb inom det normala referensintervallet kan vara orsakad av kolorektal cancer [18]. En studie utförd i Jämtlands län visade att 1 av 4 patienter med positivt F-Hb-prov inte följdes upp adekvat och att anemi var vanligt förekommande

före diagnos [19]. Lite förvånade fann vi att långvarig känd anemi före diagnos var vanligare hos de manliga patienterna än hos de kvinnliga. Möjligen kan de gränsvärden för Hb som rekommenderas av WHO och som skiljer sig mellan kvinnor och män delvis spela in i den könsskillnad vi fann i vår studie, där patienterna har en hög medelålder jämfört med populationen i stort.

Denna studie inkluderade samtliga fall av kolorektal cancer i Västerbottens län under nämnd tidsperiod. Att alla tre sjukhus i Västerbotten inkluderats gör att studien speglar vägen till diagnos i både glesbygd och stad. Studien visar också på generellt acceptabla ledtider mellan remittering och diagnos. Vi har där-

»... frekvensen av kolorektal cancer som missas vid kolonundersökningar är relativt låg. Undersökning som bör utföras för att ställa diagnosen är högkvalitativ koloskopi i väl rengjord tarm. Koloskopi är att föredra framför sigmoideoskopi eller DT-kolografi.«

emot inte analyserat hur andra symtompresentationer (till exempel färskt blod i avföringen eller vikt-nedgång) har påverkat vägen till diagnos.

Vi konkluderar att frekvensen av kolorektal cancer som missas vid kolonundersökningar är relativt låg. Undersökning som bör utföras för att ställa diagnosen

är högkvalitativ koloskopi i väl rengjord tarm. Koloskopi är att föredra framför sigmoideoskopi eller DT-kolografi. Uppmärksamheten på objektiva tecken på ockult gastrointestinal blödning behöver ökas. Tiden till diagnos hade kunnat förkortas för flertalet patienter

om man reagerat snabbare på anemi och/eller positiva F-Hb-prov. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:E9YX*

REFERENSER

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014; 383(9927):1490-502.
2. Svensk gastroenterologisk förening. Endoskopisk uppföljning efter kolorektal polypektomi. Nationell riktlinje 2016 [citerad 12 sep 2017]. http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/Riktlinjer_polypborttagning_SGF_Finall_161107.pdf
3. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-96.
4. Corley DA, 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.
5. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):343-50.
6. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*. 2015;64(10):1637-49.
7. Törnberg S, Lundström V, Gustafsson S, et al. Första året med screening för kolorektal cancer i Stockholm. Noggrann övervakning och kvalitetskontroll av hela vårdkedjan nödvändig. *Läkartidningen*. 2010;107(26-28):1709-11.
8. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection – systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393-405.
9. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):620-5.
10. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96-102.
11. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, et al. Prevalence and predictors of interval colorectal cancers in medicare beneficiaries. *Cancer*. 2012;118(12):3044-52.
12. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, et al. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with post-colonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(1):65-72.
13. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, et al. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):950-60.
14. le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut*. 2014;63(6):957-63.
15. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut*. 2012;61(11):1576-82.
16. Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2588-96.
17. Edegren G, Bagnardi V, Bellocchio R, et al. Pattern of declining hemoglobin concentration before cancer diagnosis. *Int J Cancer*. 2009;127(6):1429-36.
18. Goldshtein I, Neeman U, Chodick G, et al. Variations in hemoglobin before colorectal cancer diagnosis. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(5):342-4.
19. Höglberg C, Asplund R. Många feces-Hb-test till liten nytta. Immunkemisk metod ger dålig diagnostik, visar primärvårdsstudie. *Läkartidningen*. 2010;107(21):1372-5.

SUMMARY

How many patients had their colon investigated within five years prior to colorectal cancer diagnosis?

We aimed to investigate the prevalence of patients who had their colon investigated five years to three months before their colorectal cancer (CRC) was diagnosed. All patients diagnosed between January 1st 2016 and September 14th 2017 in the county of Västerbotten, Sweden were included (n=307). The proportion of patients with CRC who had their colon investigated before diagnosis was 7% (n=22). The median time from the index examination to the date of diagnosis of CRC was 1013 days (IQR 639 days). In addition, 16% of the patients had a positive FIT test (F-Hb) and 23% had anemia that was known more than three months prior to diagnosis. A long duration of anemia before diagnosis was significantly more common in men than in women (31% vs 16%; p=0.003). We conclude that the incidence of "missed" CRC are low but may be improved by a thorough adherence to colonoscopy guidelines. We found that a positive iFOBT and anemia often were detected more than three months prior to diagnosis.