



Medical University of Gdańsk
Faculty of Medicine

Doctoral Thesis

Epidemiology and diagnostics of colorectal cancer and its precursor lesions based on data from Polish Colonoscopy Screening Program.

(pol.) Epidemiologia i diagnostyka raka jelita grubego oraz zmian prekursorowych raka jelita grubego na podstawie danych z Programu Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego.

Piotr Spychalski, MD
Department of General, Endocrine and Transplant Surgery,
Medical University of Gdańsk

Thesis supervisor: Jarosław Kobiela, MD, PhD
Department of General, Endocrine and Transplant Surgery,
Medical University of Gdańsk

Study was carried out in cooperation with Polish Colonoscopy Screening Program managed at the Department for Cancer Prevention at The Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw.

Gdańsk 2020

Acknowledgments

I would like to thank:

Prof. Reguła and Prof. Kamiński for the possibility of working together on the tremendous material of the PCSP and for guidance along the way.

Paulina Wieszczy, for the thought-provoking and fruitful discussions and for the analysis of the material.

My supervisor and a true mentor – Jarek Kobiela – for all of the opportunities and for the lasting creative friendship. It is a real pleasure.

My wife Agata, my parents Kasia and Janusz, my grandfather Władek, and my family and friends – for support and for forming me into the researcher, physician and man that I became, wherever it may lead me.

Table of contents

TITLE PAGE	1
ACKNOWLEDGMENTS	3
TABLE OF CONTENTS	5
ABBREVIATIONS	6
KEYWORDS	6
ABSTRACT	7
INTRODUCTION	7
AIMS.....	8
MATERIAL AND METHODS	8
RESULTS	9
CONCLUSIONS.....	10
STRESZCZENIE (POL.)	11
.....	11
WSTĘP	11
CELE	12
MATERIAŁ I METODY	12
WYNIKI	14
WNIOSKI	14
INTRODUCTION	15
AIMS OF THE STUDIES	17
CONCLUSIONS	17
LIST OF PUBLICATIONS AND BIBLIOMETRICS	18
LITERATURE	19

Abbreviations

AADR, advanced adenoma detection rate;
ADR, adenoma detection rate;
AE, adverse event;
AJCC, American Joint Committee on Cancer
BMI, body mass index;
CRC, colorectal cancer;
ICD, International Classification of Diseases;
ITT, intention-to-treat;
NFZ, National Health Fund Registry;
OR, odds ratio
PCSP, Polish Colonoscopy Screening Program;
PESEL Registry, Population Registry;
PP, per-protocol.
TNM, The TNM (Tumor, Nodes, Metastases) Classification of Malignant Tumors
WHO, World Health Organization

Keywords

Colorectal cancer, colon cancer, detection, risk of death, complication, injury colonoscopy, screening, obesity, colorectal cancer epidemiology

Abstract

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent and fatal cancers both in Poland and worldwide. Due to that fact many countries, including Poland have established national screening programs for colorectal cancer. Recently, it has been proven that screening in colorectal cancer lowers the prevalence and improves survival¹. In Poland asymptomatic individuals between 50 and 66 years old are either invited to participate or participate in an opportunistic manner in Polish Colonoscopy Screening Program (PCSP) which facilitates colonoscopy as a screening tool.

An accepted paradigm states that most of colorectal cancers (CRC) develop from precursor lesions, i.e. colorectal adenomas². The phenomenon is called adenoma-to-carcinoma sequence. This model assumes that natural history of CRC follows a certain pathway. Once initial mutations appear normal epithelium of colon and rectum transforms into colorectal adenoma. Following this, adenomas transform into advanced adenomas. After crucial mutations, advanced adenoma transforms into colorectal cancer, which if not detected and treated progresses through stages, from stage I to, finally, stage IV as defined by American Joint Committee on Cancer (AJCC)³.

Screening for CRC is crucial as it enables diagnosis of less advanced disease and therefore offers the possibility of curing patients⁴. However, colonoscopy-based screening, offers even more as it enables not only detection of early CRCs but also the removal of precursor lesions – colorectal adenomas. Latter is especially of interest. On one hand it may greatly reduce both CRC incidence and mortality. On the other removal of precancerous lesions is associated with the need of performing endoscopic procedures, such as polypectomies which may lead to a greater number of adverse events (AEs) when compared to standard diagnostic colonoscopy.

As mentioned, use of colonoscopy as a diagnostic and therapeutic modality for CRC and its precursor lesions is increasing both in Poland and worldwide^{5,6}. It is however associated with sever periprocedural adverse effects among others including bleeding and bowel perforation. These may lead not only to unplanned hospitalization of patients undergoing colonoscopy but also mortality. Data from literature on rates of these events are not robust, and it is yet to be determined whether colonoscopy is safe as a screening tool on populational level.

Increased body mass, most often expressed with use of body mass index (BMI) is a known risk factor both for the development of CRC and its precursor lesions^{7,8}. Some researchers indicated that obesity enhances the rate of normal to adenoma sequence, but not adenoma to early carcinoma sequence⁹. It therefore possible that the dynamics of CRC formation and CRC progression are both influenced by obesity, but do not follow the same pattern of change. This could lead to an altered distribution of CRC stages in obese individuals, what however has not been explored to date.

This doctoral thesis consists of two original studies which analyze the data from Polish Colonoscopy Screening Program. First of the two entitled "Mortality and Rate of Hospitalization in a Colonoscopy Screening Program From a Randomized Health Services Study" assess the safety of colonoscopy as a screening tool on populational level. Second, entitled "Clinical stages of colorectal cancer diagnosed in obese and overweight individuals in the Polish Colonoscopy Screening Program" assess the distribution of stages of colorectal cancer in patients diagnosed with colorectal cancer during screening colonoscopy in relation to BMI category.

Aims

Publication 1

The aim of this study was to compare mortality and hospitalization rate 6 weeks before and 30 days after the actual or virtual date of colonoscopy in the screening or control group of the PCSP.

Publication 2

Primary the aim of this study was to assess whether the stage of CRC detected in overweight and obese individuals in a screening setting differs from individuals with normal body weight. A secondary aim of this study was to elucidate whether overweight and obesity influence the overall survival (OS) of patients diagnosed with CRC.

Material and methods

Publication 1

This was a randomized health services study nested in a registry of population of present and future participants of the PCSP, RHS registration number: 007_2015_1_RHS. Persons 55–64 years old living in the area covered by the PCSP from 2012 through 2015 were assigned in a 1:1 ratio to a group invited for screening colonoscopy (n=338,477) or a matched group that would be invited 5 years later (controls, n=338,557). All subjects in the screening group were assigned proposed screening colonoscopy dates (actual dates when invitees confirmed or rescheduled colonoscopy) and those in the control group were assigned virtual dates corresponding to the matched individuals from the screening group. In the screening group, 55,390 subjects (16.4%) underwent screening colonoscopy. Mortality and hospitalization data were obtained from National Registries. We compared mortality and rate of hospitalization between the groups for defined intervals before and after colonoscopy date. Hospitalizations were divided into related and unrelated to colonoscopy based on ICD codes by 3 specialists. Continuous data were described by using means, standard deviations, medians, and interquartile ranges and compared by using t-test or Wilcoxon rank-sum test. Categorical data were described by using frequencies and compared by using chi-

squared test or Fisher exact test. All tests were two-sided. P-value <0.05 was considered to denote statistically significant differences.

Publication 2

This study was a cross-sectional analysis performed on data from a prospectively maintained database of the Polish Colonoscopy Screening Program on 163,129 individuals who underwent screening colonoscopy between January 2007 and December 2011. Chi-squared test and tests for trend were used to investigate differences between CRC stage distribution stratified by BMI and by BMI and gender. Univariable and multivariable logistic regression models were used to investigate the associations between advanced CRC and patient's BMI, gender, age, and family history of CRC. Probability of overall survival stratified by stages and BMI was estimated using the Kaplan–Meier method. Survival curves were compared using log-rank test. Univariable and multivariable Cox proportional hazard models were used to estimate hazard ratios of death according to CRC stage, patient's BMI, gender, age, and family history of CRC. Forward stepwise selection at the 0.1 significance level was used for variable selection in multivariable models. BMI was included in all multivariable models regardless of its significance. All tests were two-sided. P-value <0.05 was considered to denote statistically significant differences.

Results

Publication 1

In the intention to treat analysis, there were no significant differences in mortality between the colonoscopy group and control group (0.22% vs 0.22%; risk difference less than 0.01%; $p=0.913$). The overall rate of unplanned hospitalization was significantly higher for the colonoscopy group (2.39% vs 2.31% for the control group; risk difference, 0.08%; 95% CI, 0.01%–0.15%; $p=0.026$) for the entire observation period. This was due to the higher rate of hospitalizations after screening (1.10% vs 1.01% for the control group; risk difference, 0.09%; 95% CI, 0.04%–0.14%; $p<0.001$) including higher proportion of hospitalizations that were assessed as related to colonoscopy (0.24% vs 0.22% for the control group; risk difference, 0.02%; 95% CI, 0.00%–0.05%; $p=0.046$). In the per-protocol analysis, the overall rate of hospitalizations did not differ significantly between control and screening colonoscopy groups (1.87% vs 1.90%; $p=0.709$). However, screening colonoscopy did increase rates of related hospitalizations after the date of screening (from 0.14% to 0.31%; $p<0.001$).

Publication 2

Overweight and obese individuals presented with a less advanced CRC in the screening setting ($p=0.014$). This trend was the most pronounced in males ($p=0.001$). Univariable and multivariable analyses revealed that obesity was a negative predictor of detection of advanced CRC with odds ratio 0.72 (95% confidence interval 0.52–1.00; $p=0.047$). Furthermore, overweight and obesity were not statistically significant predictors of risk of death ($p=0.614$ and $p=0.446$, respectively).

Conclusions

Presented studies provide novel insight into the field of diagnostics and epidemiology of colorectal cancer and its precursor lesions. The first publication provides high quality evidence that colonoscopy is safe as a screening tool on a populational level. Second publication provides new evidence that obese screenees, especially males, present with a less advanced colorectal cancer, when compared to non-obese.

In conclusion, considering the populational safety of colonoscopy and distinct prevalence and stage distribution of CRC in obese individuals it should be feasible to introduce additional public health campaigns encouraging participation in screening programs. These campaigns could especially focus on people with obesity.

Wstęp

Rak jelita grubego (RJG) jest jednym z najczęstszych i najbardziej śmiertelnych nowotworów złośliwych zarówno w Polsce jak i na świecie. Z tego względu wiele Państw, włączając w to Polskę, wdrożyło narodowe programy badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. W ostatnim czasie udowodniono, że badania przesiewowe w przypadku raka jelita grubego zmniejszają częstość występowania tej choroby i poprawiają przeżywalność¹. W Polsce bezobjawowe osoby między 50 a 66 rokiem życia są zapraszane lub zgłaszają się samodzielnie do Programu Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego (PBP RJG), który wykorzystuje kolonoskopię jako narzędzie przesiewu.

Powszechnie uznany paradygmat stanowi, że raki jelita grubego rozwijają się ze zmian prekursorowych, tj. gruczolaków jelita grubego². To zjawisko nazywane jest sekwencją gruczolak-rak. Model ten zakłada, że naturalna historia rozwoju raka jelita grubego przebiega według określonej ścieżki. Po zaistnieniu początkowych mutacji prawidłowa śluzówka okrężnicy i odbytnicy przekształca się w gruczolaka. Następnie gruczolaki zamieniają się w zaawansowane gruczolaki. Gdy dojdzie do kolejnych mutacji zaawansowany gruczolak przekształca się w raka jelita grubego, który, jeżeli nie zostanie wykryty i leczony odpowiednio szybko, rozwija się w kolejnych stadiach zawansowania – od stadium I do IV zgodnie z definicją American Joint Committee on Cancer (AJCC)³.

Prowadzenie przesiewu w kierunku RJG jest kluczowe, gdyż pozwala na wykrycie mniej zawansowanej choroby i w efekcie wyleczenie pacjenta⁴. Programy wykorzystujące kolonoskopię do prowadzenia przesiewu umożliwiają nie tylko wykrycie wczesnych zmian nowotworowych, ale również usuwanie zmian prekursorowych – gruczolaków jelita grubego. Z jednej strony umożliwia to zmniejszenie częstości występowania oraz śmiertelności z powodu RJG. Z drugiej, usuwanie zmian prekursorowych związane jest z koniecznością wykonywania procedur endoskopowych, takich jak polipektomie, które mogą spowodować większą ilość zdarzeń niepożądanych w porównaniu z diagnostyczną kolonoskopią.

Jak wspomniano, wykorzystanie kolonoskopii jako narzędzia diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku raka jelita grubego wzrasta zarówno w Polsce jak i na świecie^{5,6}. Kolonoskopia związana jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych, takich jak krwawienie oraz perforacja jelita. Mogą one prowadzić nie tylko do nieplanowanych hospitalizacji, ale również być przyczyną śmierci pacjentów. Dane literaturowe dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych po kolonoskopii powodujących hospitalizację lub zgon są ograniczone. Wciąż brak jest przekonujących dowodów na bezpieczeństwo kolonoskopii jako narzędzia skринingowego na poziomie populacyjnym.

Zwiększona masa ciała, najczęściej wyrażana przy pomocy indeksu masy ciała (en. body mass index, BMI) jest znanym czynnikiem ryzyka zarówno dla rozwoju raka jelita grubego jak i zmian prekursorowych raka jelita grubego^{7,8}. Niektórzy badacze wskazywali, że otyłość może zwiększać tempo powstawania gruczolaków z prawidłowego nabłonka jelit, nie mając jednocześnie takiego samego wpływu na tempo transformacji nowotworowej z gruczolaka w raka⁹. W związku z tym możliwe jest, że otyłość wpływa zarówno na dynamikę powstawania raka jelita grubego jak i na dynamikę progresji raka jelita grubego, jednak w różny sposób. Taka sytuacja może doprowadzać do zmienionej dystrybucji stadiów zaawansowania raka jelita grubego u osób z otyłością, co dotychczas nie było badane.

Ten przewód doktorski składa się z dwóch badań oryginalnych analizujących dane z Programu Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego. Pierwsza praca pt. "Mortality and Rate of Hospitalization in a Colonoscopy Screening Program From a Randomized Health Services Study" ocenia bezpieczeństwo kolonoskopii jako narzędzia skringowego na poziomie populacyjnym. Druga pt. "Clinical stages of colorectal cancer diagnosed in obese and overweight individuals in the Polish Colonoscopy Screening Program" ocenia dystrybucję stopni zaawansowania raka jelita grubego u pacjentów zdiagnozowanych z rakiem jelita grubego podczas przesiewowej kolonoskopii w relacji do kategorii BMI pacjentów.

Cele

Publikacja 1

Celem tego badania było porównanie śmiertelności oraz częstości hospitalizacji 6 tygodni przed i 30 dni po faktycznej i wirtualnej dacie kolonoskopii w przesiewowym oraz kontrolnym ramieniu badania osadzonego w PBP RJG.

Publikacja 2

Pierwszorzędowym celem badania była ocena czy stopień zaawansowania raka jelita grubego wykrytego u osób z nadwagą i otyłością podczas badania przesiewowego różni się od osób z prawidłową masą ciała. Drugorzędowym celem pracy była ocena czy nadwaga i otyłość wpływają na przeżycia całkowite pacjentów zdiagnozowanych z rakiem jelita grubego.

Materiał i metody

Publikacja 1

Badanie to było randomizowanym badaniem usług medycznych (RHS, randomized health services study) osadzonym w rejestrze dotychczasowych i przyszłych pacjentów PBP RJG. Numer rejestracyjny RHS 007_2015_1_RHS. Osoby w wieku 55-64 lat mieszkające w rejonie, w którym prowadzony był PBP w latach 2012-2015 były przypisane w stosunku 1:1 do grupy zaproszonej na badanie przesiewowe (gr. Kolonoskopową, n=338,477) oraz grupy z zaplanowanym zaproszeniem na datę o 5 lat późniejszą (gr. kontrolna, n=338,557). Wszystkim pacjentom z ramienia

przesiewowego przypisano datę kolonoskopii (uwzględniając ewentualną zmianę daty na życzenie pacjenta). Pacjentom z grupy kontrolnej przypisano datę kolonoskopii wirtualnej korespondującą do daty faktycznej kolonoskopii dla sparowanej osoby z grupy przesiewanej, jednak o 5 lat późniejszą. W ramieniu przesiewowym 55,690 (16.4%) pacjentów zostało poddanych kolonoskopii. Dane dotyczące śmiertelności i częstości hospitalizacji zostały pobrane z Rejestrów Krajowych. Porównano śmiertelność i częstość hospitalizacji pomiędzy grupami w zdefiniowanych interwałach dla okresów przed i po dacie kolonoskopii. Hospitalizacje zostały zakwalifikowane jak związane lub niezwiązane z kolonoskopią na podstawie kodów ICD przez 3 lekarzy specjalistów. Dane ciągłe zostały opisane przy pomocy średnich, odchyłeń standardowych, median oraz rozstępów międzykwartylowych i porównane przy pomocy testu t-studenta oraz testu Wilcoxa. Dane katégoryczne zostały opisane przy pomocy częstości i porównane przy pomocy testu chi-kwadrat oraz testu Fishera. Wszystkie testy były dwustronne. Wartość $p < 0.05$ wskazywała na istotność statystyczną różnic.

Publikacja 2

Badanie to było przekrojową analizą wykonaną na danych z prospektywnie utrzymywanej bazy danych 163,129 pacjentów PBP RJG którzy poddani zostali przesiewowej kolonoskopii między Stycznem 2007 a Grudniem 2011. Test chi-kwadrat i test dla trendu zostały wykorzystane do określenia różnic pomiędzy dystrybucją stopni zawansowania RJG w zależności od kategorii BMI oraz kategorii BMI i płci. Jedno- i wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej została wykorzystana do określenia związku pomiędzy zawansowanym RJG a BMI, płcią, wiekiem i pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku występowania RJG pacjentów. Prawdopodobieństwa całkowitego przeżycia w zależności od stopnia zawansowania i kategorii BMI zostały oszacowane przy pomocy metody Kaplana-Meiera. Krzywe przeżywalności zostały porównane przy pomocy testu log-rank. Jedno- i wieloczynnikowe modele proporcjonalnego hazardu Coxa zostały wykorzystane do oszacowania stosunku ryzyka (hazard ratio, HR) śmierci w zależności od stopnia zawansowania RJG, kategorii BMI, płci, wieku i wywiadu rodzinnego w kierunku RJG. Postępująca selekcja krocząca na poziomie istotności 0.1 została wykorzystana do oceny zmiennych w modelach wieloczynnikowych. BMI zostało włączone do wszystkich analiz wieloczynnikowych niezależnie od osiągniętej istotności. Wszystkie testy były dwustronne. Wartość $p < 0.05$ wskazywała na istotność statystyczną różnic.

Wyniki

Publikacja 1

W analizie intencji leczenia (ITT, intention-to-treat) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kolonoskopową a kontrolą (0.22% vs 0.22%; różnica ryzyka < 0.01%; p=0.913). Całkowita częstość nieplanowanych hospitalizacji była statystycznie istotnie większa dla grupy kolonoskopowej (2.39% vs 2.31% dla kontroli; różnica ryzyka, 0.08%; 95% CI, 0.01%–0.15%; p=0.026) dla całego okresu obserwacji. Wynikało to z wyższej częstości hospitalizacji po wykonaniu badania przesiewowego (1.10% vs 1.01% dla kontroli; różnica ryzyka, 0.09%; 95% CI, 0.04%–0.14%; p<0.001) włączając w to większą proporcję hospitalizacji określonych jako związane z kolonoskopią (0.24% vs 0.22% dla kontroli; różnica ryzyka, 0.02%; 95% CI, 0.00%–0.05%; p=0.046). W analizie według protokołu badania (PP, per protocol) całkowita częstość hospitalizacji nie różniła się istotnie pomiędzy grupą kolonoskopową o kontrolną (1.87% vs 1.90%; p=0.709). Jednak w grupie kolonoskopowej wystąpiła zwiększona częstość hospitalizacji związanych z kolonoskopią występujących po dacie przesiewu (od 0.14% do 0.31%; p<0.001).

Publikacja 2

W badaniu przesiewowym osoby z nadwagą i otyłością zostały zdiagnozowane z mniej zaawansowanymi RJG (p=0.014). Trend ten był najwyraźniej zauważalny u mężczyzn (p=0.001). Jedno- i wieloczynnikowe analizy wykazały, że otyłość była negatywnym predyktorem wykrycia zaawansowanego RJG ze stosunkiem szans (OR, odds ratio) 0.72 (95% CI 0.52-1.00; p=0.047). Ponadto nadwaga i otyłość nie były istotnymi statycznie predyktorami ryzyka zgonu (odpowiednio, p=0.614 oraz p=0.446)

Wnioski

Zaprezentowane badania dostarczają nowych informacji w zakresie diagnostyki i epidemiologii raka jelita grubego i jego zmian prekursorowych. Pierwsza publikacja dostarcza wysokiej jakości dowodów, że kolonoskopia jest bezpiecznym narzędziem przesiewowym na poziomie populacyjnym. Druga publikacja dostarcza nowych dowodów, że osoby otyłe poddawane przesiewowi, a zwłaszcza mężczyźni, diagnozowane są z mniej zaawansowanymi rakami jelita grubego w porównaniu do nieotyłych.

Biorąc pod uwagę bezpieczeństwo populacyjne kolonoskopii oraz odmienną częstość i dystrybucję stopni zaawansowania RJG u osób otyłych uzasadnione może być wprowadzenie dodatkowych kampanii społecznych zachęcających do uczestnictwa w programie przesiewowym. Tego typu kampanie mogą w szczególności skupione być na osobach z otyłością.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent and fatal cancers both in Poland and worldwide. Due to that fact many countries, including Poland have established national screening programs for colorectal cancer. Recently, it has been proven that screening in colorectal cancer lowers prevalence and improves survival¹. In Poland asymptomatic individuals between 50 and 66 years old are either invited to participate or participate in an opportunistic manner in Polish Colonoscopy Screening Program (PCSP) which facilitates colonoscopy as a screening tool.

An accepted paradigm states that most of colorectal cancers (CRC) develop from precursor lesions, i.e. colorectal adenomas (Figure 1)². The phenomenon is called adenoma-to-carcinoma sequence. This model assumes that natural history of CRC follows a certain pathway. Once initial mutations appear normal epithelium of colon and rectum transforms into colorectal adenoma. Following this, adenomas transform into advanced adenomas. After crucial mutations, advanced adenoma transforms into colorectal cancer, which if not detected and treated progresses through stages, from stage I to, finally, stage IV as defined by American Joint Committee on Cancer (AJCC)³. However, other pathways of colorectal carcinogenesis have also been described, including the serrated pathway. This pathway may be responsible for up to 30% of colorectal cancers and is yet to be well understood^{10,11}.

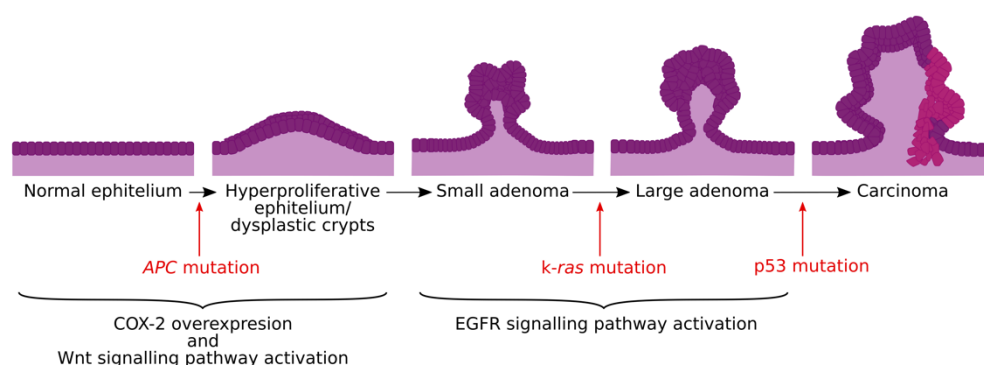


Figure 1 Overview of the adenoma to carcinoma sequence

Screening for CRC is crucial as it enables diagnosis of less advanced disease and therefore offers the possibility of curing patients⁴. Screening modalities for colorectal cancer include FOBT (fecal occult blood test), FIT (fecal immunochemical test), sigmoidoscopy and colonoscopy¹². Each of these methods has its advantages and limitations. Colonoscopy-based screening is the most demanding as it requires bowel preparation and highly trained personnel. On the other hand, it is the only method that enables not sole detection of early CRCs but also the removal of precursor lesions in the entirety of the large bowel. Latter is especially important. Firstly, it may greatly reduce both CRC incidence and mortality. Secondly, removal of precancerous lesions is associated with the need of performing endoscopic procedures, such as polypectomies which may lead to a greater number of adverse events (AEs) when compared to standard diagnostic colonoscopy.

The Polish Colonoscopy Screening Program was first introduced in the year 2000 and since then has been steadily developed to include more comprehensive data on screened individuals as well as to increase the yearly number of screenees. As it has been previously described in detail, consists of two major arms¹³⁻¹⁷. In the first one, which was started in year 2000, asymptomatic individuals aged 50-65 years old are eligible for screening in an opportunistic manner – i.e. every willing individual can be screened provided he or she meets inclusion criteria and does not meet exclusion criteria. In the second arm which was started in year 2012, citizens aged 55-64 years old are invited to screening by a letter invitation¹³.

The design and capacity of PCSP is unique in Europe and worldwide. To date it has included over 500 000 individuals with increasing annual recruitment trend. Therefore, it plays not only a critical clinical role in Polish healthcare policy, but also as great of a role in scientific research. Since the commencement of the program the team have used the acquired data for epidemiological analyses and trials. Unique design of PCSP enables robust cross-sectional analyses as well as conducting randomized health services studies. Furthermore, the program is cooperating with other national screening programs in foreign countries including Austria, Denmark, Norway, The Netherlands, Portugal, Spain and Sweden.

As mentioned, use of colonoscopy as a diagnostic and therapeutic modality for CRC and its precursor lesions is increasing^{5,6}. It may be however associated with periprocedural adverse events including bleeding and bowel perforation. These may lead not only to unplanned hospitalization of patients undergoing colonoscopy but also mortality. Data from literature on rates of these events are not robust, and it is yet to be determined whether colonoscopy is safe as a screening tool on the populational level.

Increased body mass, most often expressed with use of body mass index (BMI) is a known risk factor both for the development of CRC and its precursor lesions^{7,8}. Some researchers indicated that obesity enhances the rate of normal to adenoma sequence, but not adenoma to early carcinoma sequence⁹. It is therefore possible that the dynamics of CRC formation and CRC progression are both influenced by obesity, but do not follow the same pattern of change. This could lead to an altered distribution of CRC stages in obese individuals. It has however not been explored to date.

This doctoral thesis consists of two original studies which analyze the data from Polish Colonoscopy Screening Program. First of the two entitled "Mortality and Rate of Hospitalization in a Colonoscopy Screening Program From a Randomized Health Services Study" assess the safety of colonoscopy as a screening tool on populational level. Second, entitled "Clinical stages of colorectal cancer diagnosed in obese and overweight individuals in the Polish Colonoscopy Screening Program" assess the distribution of stages of colorectal cancer in patients diagnosed with colorectal cancer during screening colonoscopy in relation to BMI category.

Aims of the studies

Publication 1

Mortality and Rate of Hospitalization in a Colonoscopy Screening Program From a Randomized Health Services Study

The aim of this study was to compare mortality and hospitalization rate 6 weeks before and 30 days after the actual or virtual date of colonoscopy in the screening or control group of the PCSP.

Publication 2

Clinical stages of colorectal cancer diagnosed in obese and overweight individuals in the Polish Colonoscopy Screening Program

Primary the aim of this study was to assess whether the stage of CRC detected in overweight and obese individuals in a screening setting differs from individuals with normal body weight. A secondary aim of this study was to elucidate whether overweight and obesity influence the overall survival (OS) of patients diagnosed with CRC.

Conclusions

Presented studies provide novel insight into the field of diagnostics and epidemiology of colorectal cancer and its precursor lesions. In the first publication we have provided high quality evidence that colonoscopy is safe as a screening tool on a populational level. However, it may be associated with a small but significant increase in unplanned hospitalizations, especially after the colonoscopy is completed. Therefore, colonoscopy screening programs should not be considered as a substantial burden for both populations and healthcare providers. Nevertheless, the financial consequences of additional hospitalizations should be taken into account when performing cost-effectiveness analyses.

Second publication provides new evidence that obese screenees, especially males, present with a less advanced colorectal cancer, when compared to non-obese. Considering the fact that incidence of CRC in obese individuals is higher it may suggest that increasing the uptake of these patients into screening programs may create survival benefit in this group.

Considering the safety of colonoscopy and distinct prevalence and stage distribution of CRC in obese individuals it should be feasible to introduce additional public health campaigns encouraging participation in screening programs. These campaigns could especially focus on people with obesity.

Further studies should focus on assessing the safety of colonoscopy specifically in overweight and obese individuals, as this has proven to be a differing subgroup of individuals. Moreover, more studies investigating the changes in CRC formation and progression rates dependent on patient-specific factors, including body mass, are still warranted.

List of publications and bibliometrics

Publication 1

Mortality and Rate of Hospitalization in a Colonoscopy Screening Program From a Randomized Health Services Study

Spychalski P* (corresponding author), Kobiela J*, Wieszczy P, Pisera M, Pilonis N, Rupinski M, Bugajski M, Regula J, Kaminski MF. ¹

Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Jun;18(7):1501-1508.e3.

doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.010.

Bibliometrics: Impact Factor: 8.549 MNiSW: 140.000

Publication 2

Clinical stages of colorectal cancer diagnosed in obese and overweight individuals in the Polish Colonoscopy Screening Program

Spychalski P (corresponding author), Kobiela J, Wieszczy P, Kamiński MF, Reguła J.

United European Gastroenterol J. 2019 Jul;7(6):790-797.

doi: 10.1177/2050640619840451.

Bibliometrics: Impact Factor: 3.549 MNiSW: 100.000

Summary of bibliometrics:

Impact Factor: 12.098

MNiSW: 240.000

*These authors should be considered as equal co-first authors.

Literature

1. Brenner, H., Stock, C. & Hoffmeister, M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* **348**, g2467 (2014).
2. Leslie, A., Carey, F. A., Pratt, N. R. & Steele, R. J. C. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br. J. Surg.* **89**, 845–860 (2002).
3. AJCC. AJCC Colorectal Cancer Stages. <https://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>.
4. Buccafusca, G., Proserpio, I., Tralongo, A. C., Rametta Giuliano, S. & Tralongo, P. Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* vol. 136 20–30 (2019).
5. Pox, C. P. *et al.* Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Program for Colorectal Cancer. *Gastroenterology* **142**, 1460-1467.e2 (2012).
6. Aswakul, P., Prachayakul, V., Lohsiriwat, V., Bunyaarunnate, T. & Kachintorn, U. Screening colonoscopy from a large single center of Thailand - something needs to be changed? *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **13**, 1361–4 (2012).
7. Bardou, M., Barkun, A. N. & Martel, M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* **62**, 933–947 (2013).
8. Lee, J. Y., Kwak, S. M., Myung, S.-K. & Jee, S. H. Obesity and colorectal adenomatous polyps: a cross-sectional study in Korean adults. *Obesity (Silver Spring)*. **22**, 518–525 (2014).
9. Choe, E. K., Kim, D., Kim, H. J. & Park, K. J. Association of visceral obesity and early colorectal neoplasia. *World J. Gastroenterol.* **19**, 8349–8356 (2013).
10. IJspeert, J. E. G. *et al.* Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* **66**, 1225–1232 (2017).
11. Leggett, B. & Whitehall, V. Role of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Gastroenterology* **138**, 2088–2100 (2010).
12. Armaroli, P. *et al.* European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol.* **39**, S139–S152 (2015).
13. Kaminski, M. *et al.* Design of the Polish Colonoscopy Screening Program: a randomized health services study. *Endoscopy* **47**, 1144–1150 (2015).
14. Kobiela, J., Wieszczy, P., Reguła, J. & Kamiński, M. F. Association of obesity with colonic findings in screening colonoscopy in a large population-based study. *United Eur. Gastroenterol. J.* **6**, 1538–1546 (2018).
15. Kaminski, M. F. *et al.* Increased Rate of Adenoma Detection Associates With Reduced Risk of Colorectal Cancer and Death. *Gastroenterology* **153**, 98–105 (2017).
16. Kaminski, M. F. *et al.* A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* **63**, 1112–9 (2014).
17. Regula, J. *et al.* Colonoscopy in Colorectal-Cancer Screening for Detection of Advanced Neoplasia. *N. Engl. J. Med.* **355**, 1863–1872 (2006).