

SCREENING

for kolorektal kreft i Norge

■ MICHAEL BRETTHAUER *Enhet for kolorektal screening, Krefregisteret, Oslo universitetssykehus*

■ ATLE FRETHEIM *Kunnskapssentret, Oslo*

I statsbudsjettet for 2011 er det satt av 25 millioner kroner for et pilotprosjekt for nasjonalt screeningprogram for kolorektal kreft (kreft i tykk-og endetarm) i Norge. Denne artikkelen beskriver forventede virkninger og negative effekter av et slikt program og diskuterer mulige tiltak for å legge til rette for en fortløpende evaluering av screeningprogrammet.

Epidemiologi av kolorektal kreft

Kolorektal kreft er den nest hyppigst forekommende kreftsykdommen i Norden (1). Forekomsten av sykdommen har vært økende siden begynnelsen av registreringen av kreft på 1950-tallet. Som det fremgår av figur 1 er økningen i innsidens spesielt sterkt i Norge, sammenlignet med de andre nordiske landene (2). Denne økningen er mest utpreget for kreft i kolon og mindre for rektumcancer (FIG 1A OG 1B SIDE 12). Livstidsrisikoen for kolorektal kreftsykdom for en gjennomsnittsnordmann i dag er på omlag seks prosent. Prognosen ved etablert sykdom er dårlig, og sterkt avhengig av sykdomsstadium ved diagnosetidspunktet. Femårsoverlevelsen er på over 90 prosent for pasienter i tidlig stadium (tumor begrenset til tarm) og under fem prosent for pasienter med metastasert sykdom. Risikofaktorer for kolorektal kreft er kun ufullstendig kjent, og årsaken er sannsynligvis multifaktoriell (3). Årsaken for forskjellene i innsidens mellom de nordiske landene, og særlig for den spesielt sterke økningen i Norge, er ukjente.

Polypper og kreft

De fleste tilfeller av kolorektal kreft utvikler seg fra asymptomatiske, benigne polypper i kolon, såkalte adenomer. Forekomsten av adenomer i normalbefolkningen er høy. Om lag 20 prosent av nordmenn i 60-års alder har ad-

enomer (4). Kun et lite mindretall av adenomer utvikler seg til invasiv kreft. Dvs. de fleste adenomer vokser ikke (5). Det finnes imidlertid per i dag ingen metoder for å finne ut hvilke adenomer som utvikler seg, og hvilke som ikke gjør det. Det har derfor vært enighet om at alle adenomer som oppdages bør fjernes ved endoskopisk polypektomi for å forebygge kolorektal kreft, selv om de fleste polypektomier vil være «bortkastet». Polypektomi er et lite inngrep, som i seg selv er smertefritt. Det er imidlertid forbundet med komplikasjoner som blødning og perforasjon. Risikoen er på ca. 0,06–0,3 prosent (6).

Metoder for kolorektal screening

Det finnes to ulike angrepspunkter for screening for kolorektal kreft;

- Tidlig oppdagelse av etablert kreftsykdom ved testing for blod i avføring (fekal okkult blodtesting, FOBT)
- forebygging av kolorektal kreft ved oppdagelse og fjerning av adenomer, før de utvikler seg til invasiv sykdom (ved for eksempel sigmoidoskopi, koloskopi, CT kolografi).

Effekter av kolorektal screening

De to screeningmetodene som er undersøkt i store randomiserte studier, er testing for okkult blod i avføring og sigmoidoskopi.

TABELL 1. Sammenlikning av anslag for virkninger på sykdomsspesifikk dødelighet av norske screeningprogram med FOBT, sigmoidoskopi og mammografi (9).

	UNNGÅTTE DØDSFALL AV AKTUELL KREFTTYPE, PER ÅR I NORGE (95 % KI)	«NUMBER NEEDED TO SCREEN» ¹ , OVER TI ÅR (95 % KI)	VIRKNING PÅ INNSIDENS AV AKTUELL KREFTTYPE (95 % KI)
FOBT ² , 50-74 år	136 (85 til 187)	944 (686 til 1510)	Mulig liten nedgang
FOBT ² , 60-74 år	94 (59 til 130)	701 (510 til 1122)	Mulig liten nedgang
Sigmoidoskopi, 50-74 år	246 (153 til 323)	521 (397 til 839)	Sannsynlig nedgang
Sigmoidoskopi, 60-74 år	171 (106 til 224)	387 (295 til 623)	Sannsynlig nedgang
Mammografi, 50-69 år (kun kvinner)	129 (77 til 181)	429 (305 til 718)	Ingen nedgang ³

1. Egentlig «Number needed to invite for screening»

2. FOBT = Fecal Occult Blood Test (undersøkelse for okkult blod i avføring)

3. Så langt vi kjenner til er det verken gode teoretiske grunner eller empirisk belegg for å tro at mammografi-screening vil redusere forekomsten av brystkreft.

Fekal okkult blodtesting (FOBT)

Det er gjennomført fire randomiserte studier på FOBT screening med til sammen over 300 000 individer (7). Alle studier brukte repetert screening for okkult blod i avføring, enten hvert år eller annethvert år. Oppfølgingstiden var mellom åtte og 18 år. Oppsummert viser studiene færre dødsfall som følge av kolorektal kreft blant personer invitert til screening enn de som ikke ble invitert (relativ risiko 0,84 (95 prosent konfidensintervall (KI) 0,78 til 0,90). Det var imidlertid ingen effekt på totaldødelighet (relativ risiko 1,0; 95 prosent KI 0,99 til 1,02). I de randomiserte studiene var det 0,85 prosent av de som ble invitert til screening som døde av kolorektal cancer i løpet av studieperioden. Den tilsvarende andelen blant dem som ikke fikk tilbud om screening var 1,01. FOBT screening har liten eller ingen effekt på forekomsten (innsidens) av sykdommen.

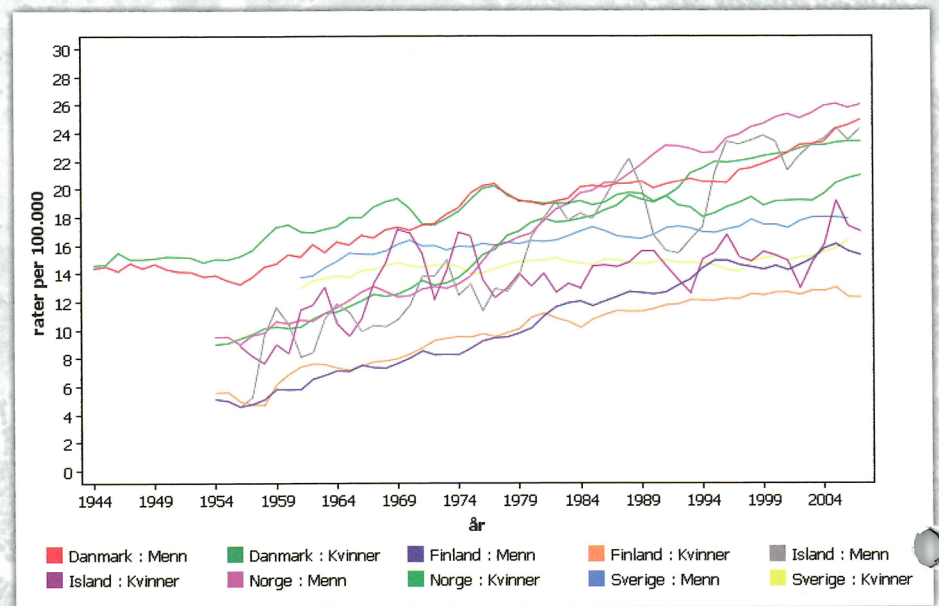
Ut fra beregninger i en nylig rapport fra Kunnskapscenteret vil et norsk screeningprogram med undersøkelse for okkult blod i avføring blant 50–74-åringene medføre 136 færre dødsfall pga. kolorektal kreft per år (95 prosent KI 85 til 187) (TABELL 1). Det tilsvarende tallet hvis screeningprogrammet kun rettes mot aldersgruppa 60–74 år ble estimert til 94 (95 prosent KI 59 til 130).

Sigmoidoskopi

Det foreligger resultater fra tre randomiserte studier av screening med sigmoidoskopi, to av dem fra Norge og en fra Storbritannia (8, 9, 10). I alle tre studiene gikk screeningen ut på at undersøkelsen (sigmoidoskopi) ble utført kun én gang. Median oppfølgingstid i studiene var mellom sju og 13 år. En meta-analyse av studiene viste at det var 30 prosent færre dødsfall som følge av kolorektal kreft blant de som ble invitert til screening sammenlignet med personer som ikke ble invitert (relativ risiko 0,71; 95 prosent KI 0,62 til 0,82). Det var også en reduksjon i innsidens av kolorektal kreft (20 prosent), med en relativ risiko på 0,80 (95 prosent KI 0,74 til 0,87) i screeninggruppen. Totaldødeligheten var så vidt lavere i screeninggruppen, med en relativ risiko for død på 0,95 (95 prosent KI 0,92 til 0,97). Blant de som fikk tilbud om screening var dødeligheten som følge av kolorektal kreft 0,3 prosent i løpet av studieperiodene. I kontrollgruppene var den tilsvarende andelen 0,41 prosent.

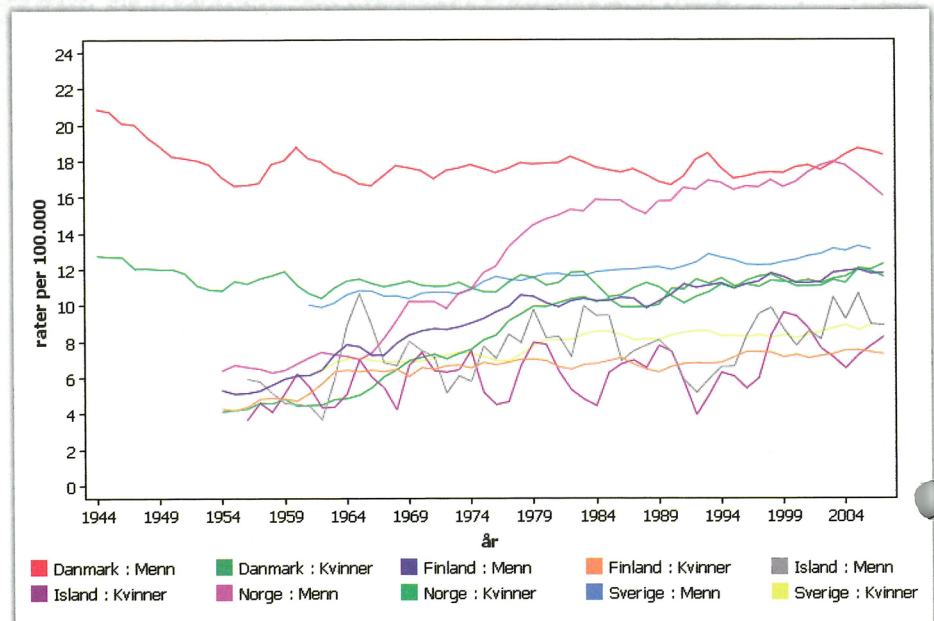
Et norsk screeningprogram med sigmoidoskopi kan iht. modellen som ble brukt i Kunnskapscenteret sin rapport (6) forventes å føre til 246 færre dødsfall som følge av kolorektal kreft per år (95 prosent KI 153 til 323) hvis målgruppa er 50–74-åringene (TABELL 1). Tilsvarende tall for aldersgruppa 60–74 år er 171 (95 prosent KI 106 til 224).

FIGUR: Innsidens av kolorektal kreft i de nordiske land fra 50-tallet til 2007 (2).



1A). Innsidens av kreft i kolon.

GRAF: NORDSCAN © ASSOCIATION OF THE NORDIC CANCER REGISTRIES 15.10.2010



1B). Innsidens av kreft i rektum og anus.

GRAF: NORDSCAN © ASSOCIATION OF THE NORDIC CANCER REGISTRIES 15.10.2010

Selv om resultatene var noe bedre for sigmoidoskopi enn for FOBT er det verdt å merke seg at konfidensintervallene overlapper. Det er med andre ord usikkert hvilken av metodene som er den mest effektive.

Uønskede virkninger av kolorektal screening

Uønskede virkninger av screening av presymptomt friske mennesker omfatter komplikasjoner relatert til selve screeningundersøkelsen og til oppfølgende diagnostikk og behandling, samt falskt positive og falskt negative prøvesvar. Nedenfor gis en oversikt

for de to screeningmetoder FOBT og sigmoidoskopi. I tillegg finnes det uønskede virkninger av screening i form av bekymring for sykdom og død, samt mulige negative innvirkninger på livsstil. Disse er vanskelig å kvantifisere, men er likevel viktige å ta hensyn til når det vurderes å innføre et screeningprogram.

FOBT

Ved innføring av FOBT screening i Norge vil det i løpet av en tiårsperiode være anslagsvis 45 000 positive prøvesvar. Det anslås at over 80 prosent av disse positive testresultatene er falske positive (6). Alle personer med positivt prøvesvar vil få tilbud om oppfølging med

koloskopi, og det forventes at fleste vil takke ja til det. Mellom 100 og 150 av disse igjen vil oppleve en alvorlig negativ hendelse i forbindelse med koloskopi, og omlag 20-30 av hendelsene vil være tarmperforasjoner. Dette gjelder ved screening av 50-74 åringer, over ti år. Tallene halveres omtrent dersom screeningprogrammet rettes mot 60-74 åringer.

Sigmoidoskopi

Et sigmoidoskopiscreening program i Norge vil medføre om lag 83 000 sigmoidoskopier årlig, hvis det er 50-74 åringer som inviteres til å delta (6). Omkring 17 000 av disse vil få utført en påfølgende koloskopi på basis av funn ved sigmoidoskopi. En vil forvente at rundt 800 personer vil oppleve en alvorlig hendelse i forbindelse med sigmoido/ koloskopiundersøkelse i løpet av en tiårsperiode, og at ca. 40 av disse vil være tarmperforasjoner (6). Anslagene kan halveres dersom screeningprogrammet kun gjelder aldersgruppen 60-74 år.

I tabell 1 oppsummerer vi virkninger på sykdomsspesifikk dødelighet av screening for kolorektal kreft med FOBT og sigmoidoskopi, samt tilsvarende tall for det norske mammografi screeningprogrammet – til sammenligning.

Evaluering av screening

Resultater fra randomiserte studier er ikke uten videre appliserbare på klinisk praksis. Randomiserte studier er gjort av dedikerte forskere og helsepersonell og ofte i andre befolkninger og andre helsesystemer enn der screeningprogrammet er tenkt innført. Forandringer i bevissthetsgraden i befolkningen og blant leger (såkalt «awareness»), samt forbedrete metoder for diagnostikk og behandling av sykdommen har også stor betydning for prognose av sykdommen, og derved på nytten av et screeningprogram.

En fersk studie på effekt av mammografi-screening i Norge viste at dødeligheten for brystkreft har gått ned med 30 prosent etter innføring av det norske mammografiscreeningprogrammet, men at kun en tredel av denne reduksjonen kan tilskrives mammografiene (11). Den resterende effekten er forklart med bedret diagnostikk og behandling av brystkreft, samt øket oppmerksomhet om sykdommen i Norge. Det unike med studien

er at forskerne kunne differensiere mammo-grafi-effekten fra forbedret diagnostikk og behandling over tid fordi det norske mammo-grafiprogrammet ble innført trinnvis. Dermed kunne man sammenligne deler av befolkningen som fikk tilbud om screening med andre som ikke fikk det, til samme tid.

Kontinuerlig evaluering med tanke på forventede effekter og uønskede virkninger er særdeles viktig ved screeningprogram, fordi man her innkaller presumptivt friske individer til potensielt ubehagelige, noen ganger farlige, og for mange unødige undersøkelser (i og med at de aller fleste ikke kommer til å bli syke, enten de screenes eller ei).

En slik evaluering bør ikke bare inneholde variabler som oppmøte, bivirkninger, osv., men må også kunne gi svar på det som er hovedmålene med tiltaket; nemlig reduksjon av forekomst og død av sykdommen som screenes for. Dette forutsetter at det etableres kontrollgrupper som følges parallelt med at screening innføres i andre deler av befolkningen. I praksis kan dette relativt enkelt gjøres gjennom en trinnvis innføring av screeningen, helst med tilfeldig fordeling av individer (eller geografiske områder) til screening- og kontrollgruppe. Finland innførte et slikt program for kolorektal screening i 2004, som har fått mye positiv oppmerksomhet internasjonalt (12). Et dynamisk screeningprogram vil også kunne brukes til å innføre og kontinuerlig evaluere nye screeningmetoder som helt sikkert kommer til å dukke opp i fremtiden.

Et dynamisk screeningprogram med innbygd evaluering vil sørge for oppdatert viten om effektene av screening for kolorektal kreft, redusere kostnader, forhindre unødig screening og åpne for justeringer og forbedringer av programmet. Og like viktig: Dersom programmet ikke virker etter målsettingen bør man vurdere å avvikle det.

Opportunistisk screening

Screening utenfor organiserte programmer, for eksempel i regi av allmennleger eller privatpraktiserende spesialister kalles for opportunistisk eller villscreening. Opportunistisk screening er generelt mindre effektiv og mer ressurskrevende enn organisert screening (13). Opportunistisk screening for kolorektal

kreft er å fraråde, da det vanskeliggjør en adekvat evaluering av effekter og uønskede hendelser av screeningen.

REFERANSER

1. http://europa.eu.int/comm/health/ph_determinants/genetics/keydo_genetics_en
2. <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN>
3. Potter JD, Hunter D. Colorectal cancer. I: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, red. Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press; 2002: 188-211
4. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B et al. The Norwegian colorectal cancer prevention (NORCCAP) screening study. Baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 635-42.
5. Hofstad B, Vatn MH, Andersen SH, et al. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. Gut 1996;39: 449-56.
6. Fretheim A, Bretthauer M. Forventede virkninger ved innføring av screening for kolorektal kreft i Norge: hurtigoversikt. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010
7. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, et al: Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2007, CD001216.
8. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M: Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. BMJ 2009, 338: b1846.
9. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010, 375: 1624-1633.
10. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH: Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol 1999, 34: 414-420.
11. Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al. Effect of mammography screening on breast-cancer mortality in Norway. N Engl J Med 2010;363: 1203-10.
12. Malila N, Oivanen T, Malmiemi O, et al. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design BMJ 2008;337:a2261.

michael.bretthauer@rikshospitalet.no

atle.fretheim@kunnskapssenteret.no

