

Forventede virkninger ved innføring av screening for kolorektal kreft i Norge

Notat
Hurtigoversikt
August 2010

 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Det er godt dokumentert at screening med undersøkelse for okkult blod i avføring eller sigmoidoskopi reduserer dødeligheten av kolorektal kreft. Hvor stor nedgangen i dødelighet av kolorektal kreft vil være dersom et slikt program innføres i Norge, er ikke like klart. Det samme gjelder i hvilket omfang vi kan forvente å se negative konsekvenser av screeningen. Det er uenighet om hvorvidt screening for kolorektal kreft kan forventes å bidra til redusert total dødelighet. **Oppdrag:** Kunnskapssenteret er bedt om å belyse følgende problemstillinger: Hvilke absolutte helsegevinster og utfordringer med falske positive og ev. andre negative konsekvenser kan vi forvente ved innføring av screening for kolorektalkreft i Norge? Hva er den rimelige forklaringen på at man ikke har klart å vise effekter på totaldødelighet i screeningstudier med undersøkelse for okkult blod i avføring? **Hovedfunn:** • Et nasjonalt, norsk screeningprogram med testing for okkult blod i avføring eller med sigmoidoskopi kan forventes å føre til mellom 50 og 300 færre dødsfall som følge av kolorektal kreft, per år. • Ved undersøkelse for okkult blod i avføring vil flertallet av de positive

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN 978-82-8121-365-4

August 2010

kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) prøvene være falske positive (i størrelsesorden 2000-3500 personer hvert år) • Alvorlige negative hendelser som følge av oppfølgingsundersøkelser med koloskopi må påregnes – et sted mellom 10 og 100 per år • Noen få av disse vil være tarmperforasjoner • Resultatene som foreligger tyder på at screening med sigmoidoskopi gir redusert total dødelighet. Det er mer usikkert om det samme er tilfelle ved undersøkelse for okkult blod i avføring.

Tittel	Forventede virkninger ved innføring av screening for kolorektal kreft i Norge
English title:	Expected impact of introducing screening for colorectal cancer in Norway: rapid review
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Atle Fretheim (<i>prosjektleder</i>) Michael Bretthauer
ISBN	978-82-8121-365-4
Prosjektnummer	900
Rapporttype	Hurtigoversikt (notat)
Antall sider	23
Oppdragsgiver	Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten
Nøkkelord	Screening, kolorektal kreft
Sitering	Fretheim A, Bretthauer M. Forventede virkninger ved innføring av screening for kolorektal kreft i Norge: hurtigoversikt. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, august 2010

Hovedfunn

Bakgrunn

Det er godt dokumentert at screening med undersøkelse for okkult blod i avføring eller sigmoidoskopi reduserer dødeligheten av kolorektal kreft. Hvor stor nedgangen i dødelighet av kolorektal kreft vil være dersom et slikt program innføres i Norge, er ikke like klart. Det samme gjelder i hvilket omfang vi kan forvente å se negative konsekvenser av screeningen. Det er uenighet om hvorvidt screening for kolorektal kreft kan forventes å bidra til redusert total dødelighet.

Oppdrag

Kunnskapssenteret er bedt om å belyse følgende problemstillinger: Hvilke absolutte helsegevinster og utfordringer med falske positive og ev. andre negative konsekvenser kan vi forvente ved innføring av screening for kolorektalkreft i Norge?

Hva er den rimelige forklaringen på at man ikke har klart å vise effekter på totaldødelighet i screeningstudier med undersøkelse for okkult blod i avføring?

Hovedfunn

- Et nasjonalt, norsk screeningprogram med testing for okkult blod i avføring eller med sigmoidoskopi kan forventes å føre til mellom 50 og 300 færre dødsfall som følge av kolorektal kreft, per år
- Ved undersøkelse for okkult blod i avføring vil flertallet av de positive prøvene være falske positive (i størrelsesorden 2000-3500 personer hvert år).
- Alvorlige negative hendelser som følge av oppfølgingsundersøkelser med koloskopi må påregnes – et sted mellom 10 og 100 per år
- Noen få av disse vil være tarmperforasjoner
- Resultatene som foreligger tyder på at screening med sigmoidoskopi gir redusert total dødelighet. Det er mer usikkert om det samme er tilfelle ved undersøkelse for okkult blod i avføring

Forventede virkninger ved innføring av screening for kolorektal kreft i Norge

Hva slags notat er dette?

Hurtigoversikt

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap med kort tidsfrist og med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskapsoppsummering

Hva er inkludert?

- Se s. 8

Hvem står bak denne rapporten?

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten på oppdrag fra Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet August 2010

Key Messages (in English)

Background

It is well documented that screening using fecal occult blood testing or sigmoidoscopy reduces mortality from colorectal cancer. How large such a reduction in mortality due to colorectal cancer would be if such a screening programme was implemented in Norway is not clear. Also, the impact of such a programme in terms of negative consequences is uncertain.

Whether a screening programme for colorectal cancer can be expected to impact on the total mortality is debated.

Commission

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was asked to review the following issues:

Which absolute health gains and challenges in terms of false positive test results and possible other negative consequences can be expected if a national screening programme for colorectal cancer is implemented in Norway?

What is the likely explanation as to why evidence of an effect on total mortality is lacking for screening programmes using fecal occult blood testing?

Main findings

- A national, Norwegian screening using fecal occult blood testing or sigmoidoscopy can be expected to reduce the number of deaths due to colorectal cancer by between 50 and 300 per year
- If fecal occult blood testing is used, the majority of the positive tests will be false positive (in the order of 2,000-3,500 persons per year)
- Serious complications due to follow-up colonoscopies will occur – around 10 to 100 per year
- Some of these will be bowel-perforations
- The available evidence indicates that screening with sigmoidoscopy leads to a reduction in total mortality. Whether the same is the case for fecal occult blood testing is more uncertain.

Expected impact of introducing screening for colorectal cancer in Norway

What kind of report is this?

Rapid review

A rapid review is the result of summarizing the research-based knowledge with a short deadline and with less comprehensive way than by a systematic review

Who produced it?

- The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services on behalf of The Norwegian Council for Quality Improvement and Priority Setting in Health Care

When was the literature search done?

Latest search for studies: August 2010

Innhold

HOVEDFUNN	2
Bakgrunn	2
Oppdrag	2
Hovedfunn	2
KEY MESSAGES (IN ENGLISH)	3
Background	3
Commission	3
Main findings	3
INNHold	4
FORORD	5
PROBLEMSTILLING	6
INNLEDNING	7
METODE	8
Litteratursøk	8
Inklusjonskriterier	8
Analyse	9
RESULTAT	10
Forutsetninger som er lagt til grunn	10
Tallmaterialet som er benyttet i beregningene	10
Virksomheter av å innføre et screeningprogram for kolorektal kreft i Norge	12
Undersøkelse for okkult blod i avføring	12
Sigmoidoskopi	14
Effekten av screening på total dødelighet	15
Undersøkelse for okkult blod i avføring	15
DISKUSJON	17
KONKLUSJON	21
REFERANSER	22

Forord

Nasjonalt råd for kvalitet og priorotering i helsetjenesten (Rådet) har bedt Kunnskapssenteret om å utarbeide en oppsummering og kommentar til kunnskapsnivået for screening for kolorektal kreft når det gjelder:

- Innvirkning på dødelighet som følge av kolorektal kreft i form av absolutte tall (ev. også forekomst av sykdommen)
- Falske positive
- Totaldødelighetsresultater

Oppdraget ble gitt 11. juni 2010, og skulle ferdigstilles innen 31. august 2010.

Arbeidet har vært utført av forskningsleder Atle Fretheim, Kunnskapssenteret og Michael Bretthauer, leder av Enhet for kolorektal Cancer Screening, Kreftregisteret.

Fagfellevurdering har vært utført av

- Lene Kristin Juvet, Kunnskapssenteret (intern fagfelle)
- Inger Norderhaug, Kunnskapssenteret (intern fagfelle)
- Eline Aas, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo (ekstern fagfelle)
- Geir Hoff, Kreftregisteret, (ekstern fagfelle)

Anne Karin Lindahl
Avdelingsdirektør

Atle Fretheim
Seksjonsleder/prosjektleder

Problemstilling

Hvor mange færre dødsfall pga. kolorektal kreft, hvor mange færre tilfeller av kolorektal kreft, og hvor store utfordringer med falske positive og ev. andre negative konsekvenser kan vi forvente ved innføring av et screeningprogram for kolorektal kreft i Norge?

Hva er den rimelige forklaringen på at man ikke har klart å vise effekter på totaldødelighet i screeningstudier med undersøkelse for okkult blod i avføring?

Innledning

Det er gjennomført flere randomiserte kontrollerte forsøk av god kvalitet som har vist at screening, enten ved undersøkelse for okkult blod i avføring eller ved sigmoidoskopi, er effektive metoder for å redusere dødeligheten av kolorektal kreft [1]. Men det er også ulemper knyttet til å innføre et slikt tilbud i en befolkning, bl.a. med tanke på negative virkninger for den enkelte person som deltar (skader som følge av kliniske undersøkelser, bekymring for kreft ved positivt utslag på prøver som viser seg å være falske positive) [2,3].

Kunnskapssenteret oppsummerte nylig gjeldende kunnskap om virkninger av screening for kolorektal kreft basert på kliniske effektstudier (1). Disse studiene gir oss gode anslag for hvor stor prosentvis reduksjon en kan forvente i dødelighet som følge av kolorektal kreft blant dem som inviteres til å delta i et slikt screeningprogram. Men denne informasjonen forteller oss ikke uten videre hvilke helsekonsekvenser som kan forventes (både positive og negative) ved innføring av et slikt tiltak i en gitt befolkning – f.eks den norske.

Meta-analyse av resultatene fra randomiserte kontrollerte forsøk av undersøkelse for okkult blod i avføringen har ikke vist at total dødelighet er lavere i intervensjonsgruppene enn i kontrollgruppene, til tross for en klar reduksjon i dødelighet pga. kolorektal kreft (16 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 10 % til 22 %) [3]. Dette har ført til usikkerhet om hvorvidt denne type screening faktisk er effektiv dersom det overordnede målet er å bidra til livsforlengelse [3,4].

Vi er bedt om å estimere hvor stor helsegevinst i form av færre dødsfall og tilfeller av kolorektal kreft som kan forventes ved innføring av screening i Norge, og hvilke negative virkninger som må påregnes. Dessuten skal vi kommentere på den manglende dokumentasjonen for at screening med bruk av testing for okkult blod i avføring ikke er vist å redusere total dødelighet.

Metode

Litteratursøk

Effekttallene for screening hentet vi fra vår tidligere oppsummering av resultater fra effektstudier – også utarbeidet for Rådet for kvalitet og prioritering [1]. Estimerer for hyppighet av andre konsekvenser av screening hentet vi fra andre systematiske oversikter og aktuell forskningslitteratur som var kjent gjennom tidligere arbeid på området [1,5].

Epidemiologiske data for Norge hentet vi inn fra Statistisk sentralbyrå, Kreftregisteret og Norgeshelsa (Folkehelseinstituttet).

For å finne fram til litteratur som kunne informere diskusjonen omkring resultater for total dødelighet tok vi utgangspunkt i de publikasjonene vi allerede hadde (bl.a. Cochrane-oversikten om undersøkelse for okkult blod i avføringen [3]) og innhentet artikler det ble vist til der osv. I tillegg utførte vi enkle søk i PubMed og Google Scholar.

Inklusjonskriterier

- Populasjoner:**
- 1) Alle i Norge i alderen 50-74 år
 - 2) Alle i Norge i alderen 60-74 år
- Tiltak:**
- Screening for kolorektal kreft med
- 1) underøkelse for okkult blod i avføring
 - 2) sigmoidoskopi
- Utfall:**
- Antall unngåtte dødsfall pga. kolorektal kreft
Antall unngåtte tilfeller av kolorektal kreft
Antall falske positive
Antall alvorlige negative hendelser

Analyse

Vi utarbeidet en enkel modell i Microsoft Excel, basert på relevante epidemiologiske data og funn fra screeningstudier. Vi brukte modellen til å beregne utfallene ved forskjellige scenarier. Vi la inn en rekke forutsetninger som vi beskriver under Resultat (neste side).

Resultat

Forutsetninger som er lagt til grunn

Vi har beregnet virkningene av et norsk screeningprogram for kolorektal kreft som er etablert og i normal drift. Vi antar at enten aldergruppa 50-74 år eller 60-74 år blir invitert til å delta i programmet. Videre at det ikke skjer vesentlige endringer i utbredelsen av kolorektal kreft eller i sammensetningen av befolkningen i årene som kommer. Vi har også lagt til grunn at helsegevinsten ved et screeningprogram er den samme som har vært observert i randomiserte studier.

I vår modell gjøres undersøkelse for okkult blod i avføring hvert annet år, og sigmoidoskopi gjøres hvert 10. år. Vi opererer med anslag for usikkerhet (95 % konfidensintervall, KI) kun for effektestimaterne.

Tallmaterialet som er benyttet i beregningene

Tabell 1 gir en oversikt over tallene som er lagt til grunn i våre beregninger.

Tabell 1. Datamaterialet som er benyttet for beregning av virkninger av innføring av screening for kolorektal kreft (CRC) i Norge.

	Tall	Kilde	Kommentar
Total befolkning i Norge	4 873 000	Statistisk sentralbyrå, estimat per 1.4.2010	
Andel befolkning 50-74 år	26 %	Statistisk sentralbyrå	
Andel befolkning 60-74 år	14 %	Statistisk sentralbyrå	
Antall CRC-tilfeller per år	3544	Kreftregisteret, 2008-tall	
Antall CRC-tilfeller per år, aldersgruppe 50-74 år	1775	Kreftregisteret, 2008-tall	
Antall CRC-tilfeller per år, aldersgruppe 60-74 år	1306	Kreftregisteret, 2008-tall	
Antall CRC-dødsfall per år	1 543	Kreftregisteret, 2007-tall	
Antall CRC-dødsfall per år, aldersgruppe 50-74 år	849	Norgeshelsa (FHI), 2008-	Tallet er for

		tall (antatt samme aldersfordeling av rektum- som av kolonkref)t	aldersgruppa 45-79 år. Altså overestimat for aktuell målgruppe.
Antall CRC-dødsfall per år, aldersgruppe 60-74 år	589	Norgeshelsa (FHI), 2008- tall (antatt samme aldersfordeling av rektum- som av kolonkref)t	Tallet er for aldersgruppa 66-79 år. Derfor trolig litt overestimert for aktuell målgruppe.
Effekt av FOBT ¹ (relativ risikoreduksjon for død pga CRC)	16 %	[1]	95 % konfidensintervall 10 % til 22 %
Effekt av FOBT ¹ (relativ risikoreduksjon for død pga CRC) blant dem som deltok i programmet minst én gang	25 %	[3]	95 % konfidensintervall 16 % til 34 %
Effekt av sigmoidoskopi (relativ risikoreduksjon for CRC-diagnose)	20 %	[1]	95 % konfidensintervall 13 % til 26 %
Effekt av sigmoidoskopi (relativ risikoreduksjon for død pga CRC)	29 %	[1]	95 % konfidensintervall 18 % til 38 %
Effekt av sigmoidoskopi (relativ risikoreduksjon for død pga CRC), blant dem som deltok i programmet	59 %	[6]	95 % konfidensintervall 18 % til 79 %
Andel av inviterte som lar seg teste (FOBT ¹ minst én gang)	70 %	[3]	Mellom 60 % og 80 % i studiene som inngikk i Cochrane-oversikten [3]
Andel av inviterte som lar seg teste (sigmoidoskopi)	65 %	[6]	
Andel av inviterte som blir tilbudt endoskopisk undersøkelse etter positiv FOBT ¹ , i.l.a. 10 år	5 %	[3]	Rapportert i tre av studiene: 2,6 %, 5,3 % og 6,4 %
Andel "positive" (adenom el carcinommistanke), sigmoidoskopi	21 %		
Andel som gjennomgår "work-up" koloskopi etter sigmoidoskopi	20 %	[6]	
Andel falske positive tester (av andel positive), FOBT ¹	85 %	[3]	Det anslås at "more than 80% of positive tests were false positives" [3]
Andel falske positive CRC (av andel positive), sigmoidoskopi	0 %		
Andel som takker ja til tilbud om oppfølgingsskopi, FOBT ¹	90 %	[6]	Grovt anslag

Andel alvorlige hendelser ² ved koloskopi e. FOBT ¹	0,31 %	[7]	Grovt anslag
Andel perforasjoner ved koloskopi etter FOB T ¹	0,06 %	[7]	Grovt anslag
Andel alvorlige hendelser ² ved sigmoidoskopiscreening	0,03 %	[7]	Grovt anslag. I Norccap var andelen tilnærmet null [8]
Andel perforasjoner ved sigmoidoskopiscreening	0,0046 %	[7]	Grovt anslag. I Norccap var andelen tilnærmet null [8]
Andel alvorlige hendelser ² ved koloskopi etter sigmoidoskopi	0,31 %	[7]	Grovt anslag
Andel perforasjoner ved koloskopi etter sigmoidoskopi	0,06 %	[7]	Grovt anslag

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

2) Alvorlige hendelser er definert som "adverse events requiring hospital admission, including perforation, major bleeding, diverticulitis, severe abdominal pain, cardiovascular events, and deaths attributable to colonoscopy"

Omfanget av et screeningprogram for kolorektal kreft i Norge

Dersom et screeningtilbud innføres for alle 50-74 åringer vil rundt 1,3 millioner personer inngå i målgruppa for programmet. Om lag halvparten så mange blir invitert til å delta i programmet hvis målgruppa begrenses til aldersgruppa 60-74 år.

Virkning på kolorektal dødelighet

Komplikasjoner som følge av screening

Undersøkelse for okkult blod i avføring

Våre beregninger tyder på at et screeningprogram med undersøkelse for okkult blod i avføring blant 50-74-åringer vil medføre 136 færre dødsfall pga. kolorektal kreft per år (95 % KI 85 til 187). Det tilsvarende tallet hvis screeningprogrammet kun rettes mot aldersgruppa 60-74 år anslår vi til 94 (95 % KI 59 til 130).

I et program som bruker undersøkelse for okkult blod i avføringen vil i løpet av en tiårsperiode anslagsvis 45 000 av dem som lar seg teste få et positivt prøvesvar. De fleste av disse vil ikke ha kolorektal kreft (det anslås at over 80 % av de positive testresultatene er falske positive). Alle vil få tilbud om oppfølging med koloskopi, og de fleste vil takke ja. Vi anslår at mellom 100 og 150 av disse igjen vil oppleve en alvorlig negativ hendelse i forbindelse med koloskopiundersøkelsen, og at 20-30 av hendelsene vil være tarmperforasjoner – over en tiårsperiode. Dette gjelder ved scree-

ning av 50-74 åringer. Tallene kan omtrent halveres dersom screeningprogrammet rettes mot 60-74 åringer.

Det er betydelig usikkerhet knyttet til hvor mange positive prøver som kan forventes i et screeningprogram med bruk av tester for okkult blod i avføring. Denne usikkerheten kommer tydelig til uttrykk i en systematisk oversikt om egenskapene ved denne type tester: "From the limited data available, the estimated number of colonoscopies that would be conducted per 1000 people screened using un-rehydrated Haemoccult (the FOBT used in the UK screening pilot) would be between 11 (7 conducted after false positive results) and 160 (114 after false positive results)" [9]

I våre beregninger ligger en implisitt antakelse om at ca. 70 % av de som inviteres til screeningundersøkelse deltar minst én gang i løpet av en tiårsperiode. Dette skyldes at studiene vi har basert våre effektestimater på hadde en oppmøteprosent i den størrelsesorden. Vi har estimert innvirkningen av at oppmøtet økes med ti prosentpoeng (fra 70 % til 80 %) ved å legge til grunn at effekten av screening blant dem som møter minst én gang er 25 % (relativ risikoreduksjon for død av kolorektal kreft) [3]. Effektstørrelsen for alle som inviteres til screening vil dermed øke fra 16 % til 18,5 % når en ny tidel av målgruppa oppnår full effekt (25 % x 10 % = 2,5 %). Det tilsvarer om lag ytterligere 20 færre dødsfall som følge av kolorektal kreft. På tilsvarende måte har vi beregnet innvirkningen av lavere oppmøte (tabell 2).

Tabell 2. Noen estimater for forventet virkning av å innføre et norsk screeningprogram med bruk av test for okkult blod i avføring. MERK: Tabellen inneholder kun punktestimater. Det er betydelig usikkerhet knyttet til presisjonen til disse anslagene.

Målgruppe for screening	50-74 år	60-74 år
Antall som tilbys koloskopi etter positiv prøve, i.l.a. ca. 10 år	45 000	23 000
Antall falske positive, i.l.a. ca. 10 år	34 000	20 000
Antall koloskopier, i.l.a. ca. 10 år	40 000	21 000
Antall alvorlige hendelser ¹ , i.l.a. ca. 10 år	125	65
Antall unngåtte dødsfall pga. kolorektal kreft, i.l.a. ca. 10 år	1 400	940
Antall unngåtte dødsfall pga. kolorektal kreft i.l.a. ca. 10 år, ved oppmøte ² økt til 80 %	1 600	1 100
Antall unngåtte dødsfall pga. kolorektal kreft i.l.a. ca. 10 år, ved oppmøte ² redusert til 60 %	1 150	800

- 1) Alvorlige hendelser er definert som "adverse events requiring hospital admission, including perforation, major bleeding, diverticulitis, severe abdominal pain, cardiovascular events, and deaths attributable to colonoscopy"
- 2) "Oppmøte" er her definert som deltakelse i minst én screening-runde i.l.a. ca. 10 år.

Sigmoidoskopi

Screening med sigmoidoskopi kan iht. modellen forventes å føre til 246 færre dødsfall som følge av kolorektal kreft per år (95 % KI 153 til 323), hvis målgruppa er 50-74 åringene. Tilsvarende tall for aldergruppa 60-74 år: 171 (95 % KI 106 til 224).

Vi anslår at det vil bli utført om lag 83 000 sigmoidoskopier årlig, hvis det er 50-74 åringene som inviteres til å delta i screeningprogrammet. 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. Anslagene kan halveres dersom screeningprogrammet kun gjelder aldersgruppa 60-74 år.

Vi har estimert innvirkningen av at oppmøtet endres fra 65 % til 75 % ved å legge til grunn at effekten av screening blant dem som møter minst én gang er 59 % relativ risikoreduksjon for død av kolorektal kreft [6]. Dermed vil effektstørrelsen beregnet for alle som inviteres til screening øke fra 29 % til 35 % relativ risikoreduksjon. Dette svarer til om lag ytterligere 50 færre dødsfall som følge av kolorektal kreft. Innvirkningen av redusert oppmøte er beregnet på samme måte, med omvendt fortegn.

Tabell 3. Noen estimer for forventet virkning av å innføre et norsk screeningprogram med bruk av sigmoidoskopi. MERK: Tabellen inneholder kun punktestimater og disse gjelder for en periode på 10 år. Det er betydelig usikkerhet knyttet til presisjonen til disse anslagene.

Målgruppe for screening	50-74 år	60-74 år
Antall som tilbys koloskopi etter sigmoidoskopi, i.l.a. ca. 10 år	190 000	98 000
Antall koloskopier, i.l.a.ca. 10 år	170 000	88 000
Antall alvorlige hendelser ¹ , i.l.a. ca. 10 år	810	420
Antall unngåtte dødsfall pga. kolorektal kreft, i.l.a. ca. 10 år	2 500	1 700
Antall unngåtte dødsfall pga. kolorektal kreft i.l.a. ca. 10 år, ved oppmøte økt til 75 %	3 000	2 000
Antall unngåtte dødsfall pga. kolorektal kreft i.l.a. ca. 10 år, ved oppmøte redusert til 55 %	2 000	1 400

- 1) Alvorlige hendelser er definert som "adverse events requiring hospital admission, including perforation, major bleeding, diverticulitis, severe abdominal pain, cardiovascular events, and deaths attributable to colonoscopy"

Virkning på insidens

Begge screening-metodene har til hensikt å oppdage flere tilfeller av kolorektal kreft tidlig nok til at det kan iverksettes kurativ behandling. En forskjell mellom de to metodene er at sigmoidoskopi også er ment å kunne forebygge tilfeller av kreft, ved at polypper som kan bli ondartede fjernes. Dette gjenspeiles i resultatene fra de randomiserte studiene som har vært gjennomført: screening med sigmoidoskopi ser ut til å redusere insidensen av kolorektal kreft med rundt 20 % (relativ risikoreduksjon i "fixed effects"-modell 20 % [95 % KI 13 % til 26 %]; relativ risikoreduksjon i "random effects"-modell 16 % [95 % KI -13 % til 38 %]) [1]. Dette vil tilsvare mellom 200 og 400 færre tilfeller av kolorektal kreft per år i Norge. Det er imidlertid knyttet stor usikkerhet til disse estimatene og derved den antatte kreftforebyggende effekten (jf. brede konfidensintervall rundt effektestimaterne).

Også i to av de fire studiene med undersøkelse for okkult blod som inngikk i Cochrane-oversikten [3] så man en viss nedgang i nye tilfeller av kolorektal kreft – muligens som følge at det ble fjernet polypper som ble oppdaget ved koloskopioppfølging etter positiv avføringsprøve. Sett under ett var nedgangen i de fire studiene rundt 5 %.¹

Vurdering av dokumentasjonen for virkning på total dødelighet

Tradisjonelt har det vært regnet som urimelig å forvente konklusive (les: statistisk signifikante) funn med tanke på nedgang i total dødelighet fra kontrollerte forsøk der sykdommen det interverneres mot bare forårsaker en liten andel av alle dødsfall. Dette har med "statistisk styrke" å gjøre – en liten, men potensielt viktig reduksjon i dødsfall som skyldes f.eks kolorektal kreft "drukner" i det totale antall dødsfall. Eksempelvis: for at en 16 % relativ risikoreduksjon i dødelighet pga kolorektal kreft skal kunne gi et statistisk signifikant utslag på den totale dødeligheten i en studie, må flere hundre tusen personer delta, over mange år.

Når det nå foreligger resultater fra flere store studier av screening ved undersøkelse for okkult blod, begynner antallet deltakere å bli så stort at det gir mening å se etter en effekt på den totale dødeligheten – ikke bare dødelighet som skyldes kolorektal kreft. En slik analyse ble publisert i 2006 [4], der man undersøkte både total dødelighet og dødelighet av andre årsaker enn kolorektal kreft i tre av de fire studiene

¹ Relativ risiko i "fixed effects"-modell: 0,95 (95 % KI 0,90 til 1,00); relativ risiko i "random effects"-modell 0,93 (95 % KI 0,84 til 1,02). Meta-analyse vi har utført basert på tall fra de fire studiene som inngikk i Cochrane-oversikten [3].

som inngår i Cochrane-oversikten [3]. Konklusjonen var at dødeligheten av andre årsaker enn kolorektal kreft var statistisk signifikant *høyere* blant deltakerne som var randomisert til screening (relativ risiko 1,02 [95 % KI 1,0 til 1,04, p=0,015]). Totaldødelighet (inkludert død av kolorektal kreft) var lik i de to gruppene (relativ risiko 1,0 [95 % KI 0,99 til 1,02, p=0,76]). En liknende analyse ble gjort da Cochrane-oversikten om screening med undersøkelse for okkult blod ble oppdatert i 2007 [3]. Disse forfatterne fant en økning i både total mortalitet og mortalitet av andre årsaker enn kolorektal kreft, men i deres analyse var ingen av forskjellene statistisk signifikante. Den relative risikoen for død av andre årsaker enn kolorektal kreft var i denne studien 1,01 (95 % KI 1,00 til 1,03, p=0,17).

Cochrane-forfatterne tok til orde for at det burde gjøres diagnosespesifikke analyser av alle dødsfall i de randomiserte forsøkene som hadde vært utført, for å avdekke ev. overhyppighet av visse dødsårsaker blant dem som var randomisert til screening [3]. En slik analyse ble nylig publisert fra den største av studiene som inngikk i Cochrane-oversikten – Nottinghamstudien [10]. Forskerne samlet informasjon om de 153 000 personene som hadde deltatt i studien, og innhentet registrert årsak for alle dødsfall fra studiestart i 1981 og fram til 2008. Dødsårsakene ble inndelt i 16 grupper. Forskerne sammenliknet så hyppigheten av dødsårsaker blant deltakerne i screening- og kontrollgruppa. De fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom disse gruppene, bortsett fra for kolorektal kreft.

Ved sigmoidoskopi screening er det ikke observert overdødelighet i screeninggruppen. Vår tidligere meta-analyse av de to gjennomførte sigmoidoskopistudiene tydet heller på en liten risikoreduksjon i den totale dødeligheten [1].²

² Meta-analysen gav en statistisk signifikant nedgang i total dødelighet på 5 % relativ risikoreduksjon (95 % KI 3 % til 8 %) i "fixed effects"-modell, og en ikke-signifikant nedgang på 3 % (95 % KI -7 % til 12 %) i "random effects" modell [1].

Diskusjon

Et norsk screeningprogram for kolorektalkreft vil antakelig kunne medføre et sted mellom 50 og 300 færre dødsfall per år pga. kolorektal kreft, bl.a. avhengig av hvilken aldersgruppe som inviteres til å delta. Estimater ligger noe lavere for bruk av undersøkelse for okkult blod i avføring enn for sigmoidoskopi, men med overlappende konfidensintervall, som illustrerer at det er usikkerhet knyttet til hvilken av metodene som er den mest effektive.

Hvorvidt dette bør ses på en som en stor, moderat eller liten effekt, avhenger av øynene som ser. I Norge dør om lag 700 kvinner hvert år av brystkreft, hvorav 500 er under 80 år (tall fra Kreftregisteret og Norgeshelse [FHI]). Dersom vi antar at mammografiscreening har bidratt til en relativ risikoreduksjon på 20 % blant kvinner under 80 år (optimistisk estimat) [11], betyr det at screeningprogrammet medfører 129 færre dødsfall pga. brystkreft per år (95 % KI 77 til 181). Dette er i samme størrelsesorden som tallene vi har kommet fram til for kolorektal kreft, tatt i betraktning at mammografiprogrammet kun er rettet mot kvinner. Vi oppsummerer noen effektestimater for forskjellige alternative tilnæringer til screening for kolorektal kreft sammen med tilsvarende anslag for mammografi i tabell 4.

Tabell 4. Sammenlikning av anslag for virkninger på sykdomsspesifikk dødelighet av norske screeningprogram med FOBT¹, sigmoidoskopi og mammografi.

	Unngåtte dødsfall av aktuell krefttype, per år i Norge (95 % KI)	"Number needed to screen" ¹ , over ti år (95 % KI)	Virkning på insidens 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 mammografiscreening vil redusere forekomsten av brystkreft.

Vi har vist at dersom screeningprogrammet avgrenses til aldersgruppa 60-74 år vil effekten blir mindre mtp. antall dødsfall som unngås som følge av kolorektal kreft unngås. Men samtidig vil effekten være større når det gjelder antall dødsfall som unngås i forhold hvor mange som inngår i screeningprogrammet (illustrert ved "numbers needed to screen" i tabell 4). Et annet viktig moment som vi ikke har tatt inn i vår modell er helsegevinst i form av vunnete leveår, når vi sammenlikner effekten av screening blant yngre og eldre aldersgrupper.

Alvorlige hendelser i forbindelse med koloskopier (oppfølging etter positiv screeningstest, enten okkult blod eller sigmoidoskopi) er ulemper som nødvendigvis følger med et screeningprogram for kolorektal kreft. Perforasjon av tarmen er en fryktet komplikasjon som vi kan vente å se noen tilfeller av hvert år dersom et screeningprogram iverksettes. Det er vanskelig å finne et godt estimat for hvor mange av tarmperforasjonene som medfører dødsfall. I en fersk gjennomgang av nesten en halv million koloskopier som inngikk i publiserte studier, fant forfatterne 343 beskrevne tilfeller av tarmperforasjon, hvorav 17 medførte dødsfall [12].

Negative psykologiske virkninger som følge av positive tester er en annen ugunstig virkning – spesielt hvis det er snakk om belastning som påføres friske personer pga. falske positive prøvesvar. Det er anslått at omkring 5 % av dem som inviteres til å delta i et screeningprogram med bruk av test for okkult blod i avføring vil bli henvist til videre utredning med koloskopi pga. positiv prøve, i løpet av en tiårsperiode [3]. De fleste vil være falske positive. Ved screening med sigmoidoskopi vil omkring 20 % gå videre til koloskopisk undersøkelse, men flertallet av disse vil bli henvist til koloskopi for fjerning av tarmpolypper for å forebygge kreftutvikling – de er ikke "falske positive" i vanlig forstand.³ Det er vanskelig å kvantifisere de psykologiske virkningene av falske positive tester og det å bli innkalt til oppfølgingsundersøkelser [7], og det er vanskelig å sammenlikne graden av belastning på tvers av forskjellige typer screeningprogram, bl.a. som følge av mangel på sammenliknbare data. I det norske mammografi-programmet anslås det at om lag 20 % av dem som deltar vil oppleve å få et positivt prøvesvar som medfører videre utredning, og som seinere viser seg å være falskt, men dette estimatet gjelder kun for dem som velger å delta ved alle undersøkelser i løpet av en 20-årsperiodeperiode (mammografi hvert annet år) [13].

Det er en viss usikkerhet knyttet til om hvorvidt screening med undersøkelse for okkult blod i avføring vil føre til redusert total dødelighet, slik man tidligere har antatt, eller om redusert dødelighet av kolorektal kreft muligens oppveies, og vel så det, av en økt dødelighet av andre årsaker. Det er en trend i retning av høyere dødelighet blant personene som ble invitert til å delta i screeningprogrammet i de fire randomi-

³ Dersom personen ikke er syk, men screening-testen likevel slår ut, regnes dette som en "falsk positiv" test.

serte effektstudiene som foreligger for undersøkelse for okkult blod i avføring. Økningen i mortalitet av andre årsaker enn kolorektal kreft som er observert i studiene kan skyldes tilfeldigheter ($p=0.17$), i tråd med den konvensjonelle tolkningen av statistisk ikke-signifikante forskjeller, og vanligvis mangler god dokumentasjon for effekt på total dødelighet for screeningprogram. Ett eksempel er mammografiscreening, der meta-analysene heller ikke har vist en klar nedgang i total dødelighet [11] – men tendensen i mammografistudiene går i ”riktig” retning.

Fordi det her er snakk om mulige skadevirkninger av tiltak som presumptivt friske mennesker skal utsettes for, kan det hevdes at faren for negative konsekvenser bør være spesielt lav. Hvor lav den bør være finnes det ikke standardsvar på.

Det mangler gode forklaringer på hvorfor et screeningprogram med undersøkelse for okkult blod i avføringen skulle kunne resultere i færre dødsfall pga. kolorektal kreft, men medfører uendret, ev. økt, totaldødelighet. Flere teorier har vært lansert, men med begrenset empirisk støtte. Én mulig forklaring er at det foreligger systematiske skeivheter i vurderingene av dødsårsak i disse studiene, fordi studiene har vært ublindete og dermed kan både leger og pasienter la seg påvirke av at det har vært utført screeningtester. Dette kan så tenkes å medføre en undervurdering av kolorektal kreft som dødsårsak, som igjen vil gi et – feilaktig – inntrykk av at dødeligheten pga. kolorektal kreft har gått ned [4]. Dette forklarer riktignok ikke en eventuell økning i dødeligheten. En annen forklaringsmodell går ut på at personer som får negativt resultat ved screening føler seg beskyttet mot å bli syke, og dermed blir mindre motivert til å foreta helsefremmende livsstilsvalg [4]. Det kan også tenkes at et økt angstnivå i forbindelse med invitasjon til screeningundersøkelse, i påvente av prøvesvar og ved positivt prøvesvar kan ha en ugunstig virkning som fører til en liten mortalitetsøkning [4].

Våre resultater er i tråd med det som er rapportert fra andre modelleringsstudier av virkningene av nasjonale screeningprogram for kolorektalkreft. I en engelsk analyse konkluderte forfatterne at en kan forvente 1800 til 2400 færre dødsfall per år fra 2025 i det engelske screeningprogrammet, der det benyttes undersøkelse for okkult blod i avføringen [14]. Justert for forskjellen i befolkningsstørrelse tilsvarer dette en årlig nedgang på mellom 170 og 230 dødsfall i Norge, som er i nærheten av, men noe mer optimistisk enn vårt estimat. I en irsk modelleringsanalyse var resultatene praktisk talt i full overensstemmelse med våre, selv om man der hadde et mer optimistisk anslag ved bruk av nyere tester enn de som har vært prøvet ut i randomiserte studier og som vi har avgrenset oss til [15].

Nyere varianter av tester for undersøkelse av okkult blod i avføringen kan gi bedre resultater enn de tradisjonelle, men dette er ikke avklart [9]. Flere av landene som har innført screeningprogram med undersøkelse for okkult blod i avføring har valgt å satse på slike tester, bl.a. Irland og Danmark.

Vi har utarbeidet en enkel modell for å beregne virkninger av å innføre et screeningprogram for kolorektal kreft i Norge. Vi har lagt inn en rekke forutsetninger som kan være diskutabile, eller vise seg å være feilaktige – for eksempel kan det vise seg at oppmøteprosenten i et norsk program blir langt høyere eller langt lavere enn det som var tilfelle i de randomiserte studiene. I tillegg er det betydelig usikkerhet knyttet til en rekke av parameterne vi har lagt inn i vår modell. Vi har f.eks. ikke tatt hensyn til "eldrebølgen" som formodentlig vil øke størrelsen på målgruppa for screeningen. I SSBs framskrivning for befolkningssammensetning de neste 50 årene (hovedalternativet, "MMMM"), øker antallet personer i aldersgruppa 45 til 79 år med 50 %. Dette vil åpenbart ha betydning for et eventuelt screeningprogram, og virkningene av programmet med tanke på antall unngåtte dødsfall som følge av kolorektal kreft.

Til tross for disse svakhetene mener vi at våre resultater gir en pekepinn på hva slags helsegevinst vi kan forvente ved innføring av et slikt screeningprogram i Norge, samt negative konsekvenser det må tas høyde for.

Konklusjon

Vi anslår at et norsk screeningprogram for kolorektal kreft, når det er etablert og kommet i full normal drift, vil kunne medføre 50 til 300 færre dødsfall som følge av kolorektal kreft, per år. Dette gjelder både for screening med undersøkelse for okkult blod i avføring og for sigmoidoskopi. Det er ikke klart hva som er den mest effektive metoden av disse mtp. å redusere dødelighet som følge av kolorektal kreft.

Det er usikkerhet knyttet til om disse screeningmetodene kan forebygge nye tilfeller av kolorektal kreft som følge av fjerning av tarmpolypper. I teorien burde en kunne forvente en slik effekt av screening med sigmoidoskopi, og liten eller ingen slik virkning av testing for okkult blod i avføringen. Resultatene fra de store screeningstudiene peker i retning av at dette også vil være tilfelle i praksis.

Alvorlige negative hendelser som følge av oppfølgingsundersøkelser med koloskopi må påregnes, men det er stor usikkerhet knyttet til hvor hyppig disse oppstår. Et svært grovt estimat er omkring 10 alvorlige hendelser i året pga. koloskopi etter positive tester for okkult blod i avføring, og omtrent fem til ti ganger så mange ved screening med sigmoidoskopi. Noen få av de alvorlige hendelsene vil være tarmporforasjoner.

Resultatene som foreligger tyder på at screening med sigmoidoskopi gir redusert total dødelighet. Det er mer usikkert om det samme er tilfelle ved undersøkelse for okkult blod i avføring.

Referanser

1. Fretheim A, Bretthauer M. Resultater fra kliniske effektstudier av screening for kolorektal kreft. Hurtigoversikt. 2010. Oslo, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
2. Brewer NT, Salz T, Lillie SE: **Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms.** *Ann Intern Med* 2007, **146**: 502-510.
3. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E: **Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD001216.
4. Moayyedi P, Achkar E: **Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data.** *Am J Gastroenterol* 2006, **101**: 380-384.
5. Hviding K, Juvet LK, Vines D, Fretheim A. Colorectal cancer screening – effect on mortality and incidence rate of colorectal cancer. Overview of documentation and international recommendations. 2008. Oslo, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services.
6. 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.
7. Whitlock E, Lin J, Liles E, Beil T, Fu R, O'Connor E *et al.*. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review. Evidence Synthesis No. 65, Part 1. AHRQ Publication No. 08-05124-EF-1. 2008. Rockville, Maryland, Agency for Healthcare Research and Quality.
8. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G: **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**: 635-642.
9. Karla Soares-Weiser, Jane Burch, Steven Duffy, James St John, Stephen Smith, Marie Westwood *et al.*. Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness of Faecal Occult Blood Tests Used in Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review. 2007. Centre for Reviews and Dissemination, University of York.
10. Whynes DK, Mangham CM, Balfour TW, Scholefield JH: **Analysis of deaths occurring within the Nottingham trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer.** *Gut* 2010, **59**: 1088-1093.

11. Gotzsche PC, Nielsen M: **Screening for breast cancer with mammography.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD001877.
12. Panteris V, Haringsma J, Kuipers EJ: **Colonoscopy perforation rate, mechanisms and outcome: from diagnostic to therapeutic colonoscopy.** *Endoscopy* 2009, **41**: 941-951.
13. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S: **The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program.** *Cancer* 2004, **101**: 1501-1507.
14. Parkin DM, Tappenden P, Olsen AH, Patnick J, Sasieni P: **Predicting the impact of the screening programme for colorectal cancer in the UK.** *J Med Screen* 2008, **15**: 163-174.
15. Technical Report. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. 2009. Health Information and Quality Authority.