

2016



## **Helseeffekter av screening for kolorektal kreft**

Hurtigoversikt

<b>Utgitt av</b>	Folkehelseinstituttet Avdeling for kunnskapsoppsummering i Kunnskapscenteret
<b>Tittel</b>	Helseeffekter av screening for kolorektal kreft
<b>English title</b>	Screening for colorectal cancer: effect on health outcomes
<b>Ansvarlig</b>	Camilla Stoltenberg, direktør
<b>Forfattere</b>	Atle Fretheim, prosjektleder, <i>seksjonsleder, Folkehelsinstituttet</i> Liv Merete Reinar, <i>seksjonsleder, Folkehelsinstituttet</i> Michael Bretthauer, <i>professor, Universitetet i Oslo</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8082-758-6
<b>Publikasjonstype</b>	Hurtigoversikt
<b>Antall sider</b>	38 (40 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet
<b>Emneord(MeSH)</b>	Colorectal neoplasms, early detection of cancer, occult blood, colonoscopy
<b>Sitering</b>	Fretheim A, Reinar LM, Bretthauer M. Helseeffekter av screening for kolorektal kreft [Screening for colorectal cancer: effect on health outcomes] Rapport 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.
<b>Forsidebilde</b>	Colourbox.com

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>3</b>
<b>HOVEDBUdSKAP</b>	<b>5</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>6</b>
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>9</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>13</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>14</b>
<b>METODE</b>	<b>16</b>
Inklusjonskriterier	16
Litteratursøking	16
Artikkelutvelging	17
Vurdering av inkluderte studier/oversikter	17
Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier	17
Dataekstraksjon	17
Analyser	17
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	18
Etikk 18	
<b>RESULTATER</b>	<b>19</b>
Beskrivelse av studiene	19
Risiko for skjevheter i inkluderte studier	21
Effekter av screening	22
<b>DISKUSJON</b>	<b>31</b>
Hovedfunn	31
Kvaliteten på forskningsresultatene	32
Styrker og svakheter	33
Hvor generaliserbare er resultatene?	34
Overensstemmelse med andre oversikter	34
Resultatenes betydning for praksis	34
Kunnskapshull	35
<b>KONKLUSJON</b>	<b>36</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>37</b>

<b>VEDLEGG</b>	
Søkestrategi	

<b>39</b>
39

# Hovedbudskap

Det skal fattes en beslutning om hvorvidt det skal etableres et nasjonalt screeningprogram for kolorektal kreft. Kunnskapsenteret i Folkehelseinstituttet er bedt om å oppsummere gjeldende kunnskap om helseeffekter av denne type screening.

Vi fant at:

- Screeningprogram med sigmoidoskopi fører til færre tilfeller av kolorektal kreft, og til at færre dør av kolorektal kreft
- Screeningprogram med avføringsprøver (gFOBT) fører til at færre dør av kolorektal kreft, men reduserer neppe forekomsten av sykdommen
- Screeningprogram med koloskopi har uviss effekt pga. manglende dokumentasjon
- Ingen av screeningmetodene er vist å føre til færre dødsfall (for alle dødsårsaker samlet)
- I studiene er oppslutningen om screeningprogrammene i størrelsesorden 50 til 75 %
- En betydelig, men varierende andel av dem som screenes blir henvist videre til oppfølging med koloskopiundersøkelse
- Begge screeningmetodene er forbundet med en liten, men reell fare for alvorlige hendelser, først og fremst i forbindelse med koloskopiundersøkelse etter positiv screening
- Det er begrenset kunnskap om negative virkninger av screening
- Vi kan ikke slå fast hvilke av screeningmetodene som er de mest effektive

## Tittel:

Helseeffekter av screening for kolorektal kreft

## Publikasjonstype:

### Hurtigoversikt

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap

- med kort tidsfrist og
- med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskapsoppsummering.

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

## Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Juni, 2016.

## Eksterne fagfeller:

Gisle Roksund, fastlege, Klosterhagen legesenter, Skien.

Øyvind Holme, PhD

Overlege, gastromedisinsk seksjon, Sørlandet Sykehus Kristiansand og postdoktor, Institutt for Helse og Samfunn, Universitetet i Oslo.

---

# Sammendrag

## Innledning

Kolorektal kreft er blant de hyppigst forekommende krefttyper i Norge. De aller fleste tilfeller av kolorektal kreft utvikler seg fra godartede forstadier (adenomer) i tykktarmen, og det er langt bedre prognose ved lokalisert sykdom enn ved spredning. Det kan derfor være nyttig både å oppdage og fjerne adenomer, og å oppdage tilfeller av kolorektal kreft tidlig.

Flere metoder er i bruk som screeningverktøy for kolorektal kreft. Denne kunnskapsoppsummeringen er avgrenset til de tre mest brukte metodene:

- Koloskopi (kikkertundersøkelse av hele tykktarmen)
- Sigmoidoskopi (kikkertundersøkelse av nedre halvdel av tykktarmen)
- Test for usynlig blod i avføringen (fekalt okkult blod-testing – enten guaiacbasert, gFOBT, eller immunologisk påvisning av blod, iFOBT)

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten drøftet i flere møter i 2010 om det burde innføres et nasjonalt screeningprogram for kolorektal kreft. Etter anbefaling fra Prioriteringsrådet ble det i 2012 startet en sammenliknende randomisert studie av to screeningmetoder: iFOBT og sigmoidoskopi.

## Metode

I første omgang gjorde vi et enkelt søk etter relevante systematiske oversikter og fant en som nylig ble publisert (mars 2016). For å identifisere ev. andre systematiske oversikter og randomiserte studier av nyere dato, gjorde vi systematiske søk i flere databaser, for perioden oktober 2015 til juni 2016.

Etter at litteratursøket var ferdig og flere av analysene var utført, publiserte en amerikansk forskergruppen en systematisk oversikt, som vi også tok med i vurderingen.

Vi valgte å utføre våre egne analyser for å beregne helsegevinst ved screening. Vi tok utgangspunkt i metaanalysene som var utført for en Cochrane-oversikt fra 2013. Ved å legge til data fra nyere studier fikk vi oppdaterte effektestimater.

For negative konsekvenser av screening og oppslutning om screeningprogrammene, rapporterer vi funnene som er presentert i tre systematiske oversikter, supplert med foreløpige funn fra pågående norske studier.

## Resultat

Det foreligger overbevisende dokumentasjon fra flere store randomiserte studier som viser at screeningprogram, enten med gFOBT eller sigmoidoskopi, fører til færre dødsfall som følge av kolorektal kreft – hhv. 14 % (95 % KI 6 til 22 %) og 27 % (95 % KI 20 til 34 %) relativ risikoreduksjon. Sigmoidoskopi-screening reduserer dessuten antall nye tilfeller av kolorektal kreft med 22 % (95 % KI 18 til 26 %), mens en slik effekt ikke er vist for gFOBT (2 % relativ risikoreduksjon; 95 % KI fra 10 % reduksjon til 6 % økning). Usikkerheten rundt effektestimatene gjør at vi ikke kan slå fast at den ene metoden er bedre enn den andre når det gjelder å forebygge dødsfall som følge av kolorektal kreft.

Vi fant ikke god dokumentasjon for helseeffekter av iFOBT eller koloskopi som screeningmetode.

Hvorvidt screening for kolorektal kreft innvirker på den totale dødeligheten er fremdeles uavklart. Dette kan skyldes at det trengs et enda større datagrunnlag for å påvise en effekt på dødeligheten totalt sett, ettersom dødsfall som skyldes kolorektal kreft utgjør en relativt liten andel av alle dødsfall. Alternativt kan det skyldes at screening også har negative effekter som veier opp for nedgangen i antallet som dør av kolorektal kreft. Vi sammenliknet hyppigheten av dødsfall som ikke skyldtes kolorektal kreft, og fant ikke tegn til at screening medfører økt risiko dødsfall av annen årsak.

Det er vist at screening medfører en liten, men reell fare for alvorlige hendelser, i første rekke knyttet til fjerning av adenomer (og andre tarmpolypper) ved koloskopiundersøkelse. Dokumentasjonen er for svak til å trekke konklusjoner om andre mulige negative konsekvenser, for eksempel psykologiske effekter.

## Diskusjon

Det er ikke uten videre lett å forutsi de helsemessige konsekvensene av å innføre et screeningprogram i Norge. I 2014 ble det registrert 567 dødsfall som følge av ondartet svulst i tykktarm, endetarm og endetarmsåpning i aldersgruppen 55 til 74 år, i Norge. Dersom vi legger dette tallet til grunn og anvender de effektestimatene vi har kommet fram til, vil screening med sigmoidoskopi eller gFOBT føre til at hhv. 139 (95 % KI 113 til 193) og 79 (95 % KI 34 til 125) færre i denne aldersgruppa dør av kolorektal kreft, per år. Dersom vi videre antar at et nasjonalt screeningprogram i ordinær drift hvert år inviterer 70 000 fra ett årskull, at 55 % møter opp, og at 10 % av disse henvises videre etter den første screeningen, så tilsvarer dette 3850 oppfølgingskoloskopier.

Det er noe usikkerhet knyttet til omfanget av negative konsekvenser av deltakelse i denne type screeningprogram.

Vi kan ikke slå fast at den ene screeningmetoden er mer effektiv enn den andre med tanke på å forebygge dødsfall som følge av kolorektal kreft.

## **Konklusjon**

God dokumentasjon tilsier at screeningprogram med gFOBT eller sigmoidoskopi vil føre til færre dødsfall som følge av kolorektal kreft. Sigmoidoskopscreening vil også redusere forekomsten av sykdommen. Alvorlige komplikasjoner som følge av screeningen forekommer, men er sjeldne.



# Key messages

There are ongoing discussions about whether to implement a national screening program for colorectal cancer in Norway.

On request from the Norwegian Directorate for Health, The Knowledge Centre at the Norwegian Institute of Public Health has prepared a summary of the current evidence base regarding health effects of this type of screening.

We found that:

- A screening program with sigmoidoscopy leads to fewer cases of colorectal cancer, and that fewer die from colorectal cancer
- A screening program using fecal samples (gFOBT) leads to fewer deaths from colorectal cancer, but is unlikely to reduce the incidence of the disease
- The effects of a screening program with colonoscopy is uncertain due to lack of research evidence
- None of the screening methods have been shown to reduce the total number of deaths (for all causes of death seen together)
- The proportion of invited individuals who took part in the screening program varied between 50 and 75%, across the various studies
- A substantial, but variable proportion of those who take part in the screening program are referred to follow up colonoscopy
- All screening methods are associated with a small, but real risk of serious complications, mainly in connection with follow up colonoscopy
- There is limited evidence concerning negative consequences of screening
- We cannot state with certainty which screening methods are the most effective

**Title:**

Screening for colorectal cancer: Effect on health outcomes

**Type of publication:****Rapid review**

A rapid review is a review that makes use of less comprehensive methods than a systematic review due to limited timeframe.

**Publisher:**

Norwegian Institute of Public Health

**Updated:**

Last search for studies:  
June, 2016

**Peer review:**

Gisle Roksund, Primary Care Physician, Klosterhagen Health Centre, Skien.

Øyvind Holme, PhD  
Consultant, Unit of Gastromedicine, Sørlandet Hospital Kristiansand; Post Doctor, Institute of Health and Society, University of Oslo

---

# Executive summary (English)

## Background

Colorectal cancer is among the most common cancer types in Norway. Most cases arise from benign precursory stages (adenomas) in the colon, and the prognosis is better with non-metastatic disease. Thus, it may be useful to both detect and remove adenomas, and to detect colorectal cancer early.

Several methods are in use as screening tools for colorectal cancer. This research summary is limited to the most commonly used methods:

- Colonoscopy (flexible tube with camera used to investigate the full colon)
- Sigmoidoscopy (flexible tube with camera to investigate the lower half of the colon)
- Fecal occult blood test (either guiac-based, gFOBT, or with immunological detection of humane blood, iFOBT)

The Norwegian National Board for Quality and Prioritisation in Health Care discussed the introduction of a national screening program for colorectal cancer over several meetings in 2010. As recommended by the Board, a randomised trial comparing two screening methods, iFOBT and sigmoidoscopy, was initiated in 2012.

## Objective

In this report, we present a summary of the research evidence on the effects of screening for colorectal cancer, based existing systematic reviews.

## Method

Initially we conducted a simple search for relevant systematic reviews, and found one recently published (March 2016). In order to identify other systematic reviews and recent randomised trials, we conducted a systematic search in several databases for the period October 2015 to June 2016.

After we had finalised our literature search and most of our analyses, a research group from the USA published a systematic review, which we also took into consideration.

We conducted our own analyses to estimate expected health benefits from screening. We used meta-analyses from a 2013 Cochrane review as our starting point. We generated updated effect estimates by adding data from more recently published studies.

Regarding negative consequences and compliance with screening programmes, we report findings from three systematic reviews, supplemented with preliminary findings from ongoing Norwegian studies.

## Results

Convincing evidence from several large randomised trials show that screening programs, either with gFOBT or sigmoidoscopy, lead to fewer deaths due to colorectal cancer –14% (95% CI 6 to 22%) and 27% (95 % CI 20 to 34%) relative risk reduction, correspondingly. In addition, sigmoidoscopy reduces the number of new cases of colorectal cancer by 22% (95% CI 18 to 26%), while no such effect has been shown for gFOBT (2% relative risk reduction; 95% CI from 10% reduction to 6% increase). Due to the uncertainty around the effect estimates, we are not able to conclude that one method is better than the other with regards to preventing deaths from colorectal cancer.

We did not identify evidence about health benefits from screening with iFOBT or colonoscopy.

Whether screening for colorectal cancer influences total mortality is unclear. This may be due to insufficient data to detect an effect on all-cause mortality, since deaths due to colorectal cancer constitute a relatively small proportion of all deaths. Alternatively, it may be due to negative effects from screening that counterbalance the reduction in deaths from colorectal cancer. We compared the incidence of deaths from other causes than colorectal cancer, and did not find any indication that screening leads to increased risk of death from other causes.

Screening is associated with a small, but real risk of serious complications, usually in relation to removal of premalignant adenomas during colonoscopy. The evidence is insufficient to conclude regarding other possible negative consequences, e.g. psychological effects.

## Discussion

It is not straightforward to predict the health consequences from introducing a screening program in Norway. In 2014, there were 567 deaths from tumours in the colon, rectum and anus in the 55 to 74 years age group. Based on this figure, and applying the effect estimates we have arrived at, screening with sigmoidoscopy or gFOBT will lead to 139 (95% CI 113 to 193) and 79 (95% CI 34 to 125) fewer deaths in this age group, per year. If we assume that 70,000 individuals are invited to take part in the national screening program per year, that 55% participate, and that 10% of these are referred after the primary screening, the number of follow up colonoscopies will be 3,850.

There is some uncertainty regarding the extent of negative consequences from participating in this type of screening program.

We cannot state with certainty that one screening method prevents more deaths from colorectal cancer than another.

### **Conclusion**

There is convincing evidence that a screening program will lead to fewer deaths due to colorectal cancer. Screening by means of sigmoidoscopy will also reduce the incidence of the disease. Serious complications due to screening occur, but are rare.

---

# Forord

Helsedirektoratet ba Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet om å utarbeide en oppdatert enkel systematisk oversikt om effekt av tre forskjellige screeningmetoder for forebygging av kreft i tykktarmen og endetarmen (kolorektalkreft): koloskopi, sigmoidoskopi og test for usynlig blod i avføringen.

Bakgrunnen for oppdraget var at Helsedirektoratet skal legge fram en sak for *Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten* høsten 2016, om et nasjonalt screeningprogram for kolorektal kreft.

## Prosjektgruppa:

Prosjektleder: seksjonsleder Atle Fretheim, Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet

Interne prosjektmedarbeidere: seksjonsleder Liv Merete Reinar og forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei.

Ekstern prosjektmedarbeider: professor Michael Bretthauer, Universitet i Oslo

Vi takker Gisle Roksund og Øyvind Holme for fagvurdering av rapporten. Sistnevnte har også velvillig delt upubliserte data fra sin egen studie av sigmoidoskopi-screening, som har vært til stor nytte. Vi takker også Louise Emilsson for å ha delt upubliserte resultater fra sin meta-analyse med oss.

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir mulige interessekonflikter, bortsett fra Michael Bretthauer og Øyvind Holme som har rapportert at de driver forskning på screening for kolorektal kreft.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Signe Flottorp  
Avdelingsdirektør

Atle Fretheim  
Seksjonsleder/prosjektleder

---

# Innledning

Denne kunnskapsoppsummeringen om effekten av screening for kolorektal kreft skal inngå som kunnskapsgrunnlag i diskusjoner om et eventuelt nasjonalt screeningprogram.

Kolorektal kreft er blant de hyppigst forekommende krefttyper i Norge [1]. Overlevelse er knyttet til grad av sykdomsutbredelse ved diagnosetidspunktet. Det er langt bedre prognose ved lokalisert sykdom enn ved spredning, og derfor god grunn til å forsøke å oppdage kolorektal kreft tidlig. De aller fleste tilfeller av kolorektal kreft utvikler seg fra godartede forstadier (adenomer) i tykktarmen. Ved å oppdage og fjerne adenomer, vil man kunne redusere antall krefttilfeller [1].

Det er flere forskjellige metoder som er i bruk som screeningverktøy for kolorektal kreft. Denne kunnskapsoppsummeringen er avgrenset til de tre mest brukte metodene:

- Koloskopi (kikkertundersøkelse av hele tykktarmen)
- Sigmoidoskopi (kikkertundersøkelse av nedre halvdel av tykktarmen)
- Test for usynlig blod i avføringen (såkalt fekalt okkult blod-testing; FOBT)

Det synes å være bred enighet om at personer i 50-60 årsalderen bør være den primære målgruppa i et ev. screeningprogram for kolorektal kreft.

Konvensjonelt har guaiac-baserte metoder vært brukt til å påvise usynlig blod i avføring (guaiac Feecal Occult Blood Test – gFOBT), men i seinere år er metoder basert på immunologisk påvisning av humant blod blitt vanligere (iFOBT).

Screening med avføringsprøve gjentas vanligvis annethvert år, ev. årlig. Sigmoidoskopi eller koloskopi tilbys langt sjeldnere, gjerne kun en gang i livet, ev. ny undersøkelse hvert tiende år.

To av stridsspørsmålene rundt screening for kolorektal kreft har dreiet seg om mulige negative effekter av screening, og om manglende dokumentasjon for at screening reduserer dødelighet totalt sett [2].

Det er gjennomført én stor norsk randomisert screeningstudie for kolorektal kreft: NORCCAP-studien som ble gjennomført i Telemark og Oslo i 1999 til 2001, der sigmoidoskopi ble sammenliknet med ingen organisert screening. Det foreligger nå resultater for 10-12 års oppfølging [3]. I tillegg pågår det for tiden to randomiserte studier i Norge: et pilotprosjekt på Østlandet der iFOBT sammenliknes med sigmoidoskopi [4],

og én studie på Sørlandet (Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer – NordICC) der koloskopi sammenliknes med ingen organisert screening [5].

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten drøftet i flere møter i 2010 om det burde innføres et nasjonalt screeningprogram for kolorektal kreft. Den randomiserte studien som pågår på Østlandet (iFOBT vs. sigmoidoskopi) [4], ble startet etter anbefaling fra Prioriteringsrådet.

To av forfatterne av denne rapporten (MB og AF) forberedte underlagsdokumenter til Prioriteringsrådet i 2010 [6, 7]. Med utgangspunkt i det arbeidet ble det utarbeidet en Cochrane-oversikt om effekt av FOBT- og sigmoidoskopi-screening for kolorektal kreft [8].

---

# Metode

---

## Inklusjonskriterier

---

Studiedesign:

1. Systematiske oversikter over randomiserte studier
2. Randomiserte studier publisert senere enn de inkludert(e) oversikt(er)

**Populasjon:** Målgruppa for screening (voksne mennesker uten symptomer på kolorektal kreft)

**Tiltak:** Screening (masseundersøkelse) for kolorektalkreft ved én av følgende metoder: okkult blod i avføring (gFOBT, iFOBT), sigmoidoskopi eller koloskopi

**Sammenlikning:** Annen screeningmetoder eller ingen screening

**Utfall:**

- Dødelighet som følge av kolorektal kreft
- Insidens av kolorektal kreft
- Totaldødelighet
- Dødelighet av andre årsaker enn kolorektal kreft

- Negative utfall, inkludert overdiagnostikk og -behandling
- Deltakelse i screeningprogrammet (andel av inviterte som deltar)

**Språk:** Ingen begrensninger

---

## Litteratursøking

---

I første omgang gjorde vi et enkelt søk etter relevante systematiske oversikter i PubMed-databasen, og fant da en nylig publisert systematisk oversikt (mars 2016) [9]. For å identifisere ev. andre systematiske oversikter og randomiserte studier av nyere dato, gjorde vi systematiske søk i følgende databaser, for perioden oktober 2015 til juni 2016: Medline, Embase og Cochrane Library. Se vedlegget for detaljert søkestrategi.



Den 15. juni 2016, etter at litteratursøket var ferdig og flere av analysene var utført, publiserte en amerikansk forskergruppen en systematisk oversikt, utarbeidet for US Preventive Services Task Force [10]. Vi tok også denne med i vurderingen.

---

## Artikkelutvelging

---

To prosjektmedarbeidere (LMR og AF) vurderte tittel og sammendrag fra litteratursøket hver for seg, og vi innhentet fulltekstversjoner av artikler eller rapporter som minst én av oss mente kunne være aktuell. Vurdering av fulltekstversjoner ble gjort av AF, og diskutert med en annen (LMR).

---

## Vurdering av inkluderte studier/oversikter

---

Metodisk kvalitet av systematiske oversikter ble gjort ved hjelp av sjekklista i Kunnskapscenterets metodebok, av to personer uavhengig av hverandre (LMF og AF). Det oppstod ingen nevneverdig uenighet om vurderingene.

---

## Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier

---

Metodisk kvalitet av enkeltstudier ble vurdert ved hjelp av Risk of bias-verktøyet fra Cochrane Collaboration, av to personer uavhengig av hverandre (LMR og AF). Det oppstod ingen nevneverdig uenighet om vurderingene.

---

## Dataekstraksjon

---

Vi tok utgangspunkt i dataekstraksjonen som var utført for en Cochrane-oversikt der to av oss var medforfattere (MB og AF). En av oss (AF) hentet ut data fra nye studier, og en annen (LMR) sjekket at dataauthenticeringen var korrekt.

---

## Analyser

---

Ettersom det var tilkommet én nyere randomisert studie, samt at vi fant en analytisk feil i den systematiske oversikten [9], valgte vi å utføre våre egne analyser. Vi tok utgangspunkt i de parvise metaanalysene som var utført for en Cochrane-oversikt der to av oss (AF og MB) var medforfattere [8]. Ved å legge inn data fra nyere studier fikk vi oppdaterte effektestimater.

Ettersom det ikke foreligger resultater fra studier der forskjellige screening-metoder er evaluert opp mot hverandre (direkte sammenlikning), vurderte vi å gjøre egne analyser basert på indirekte sammenlikninger (nettverks-metaanalyse). Men dette lot vi være, ettersom vi fikk tilgang til resultater fra en tilsvarende, nylig utført analyse [11].

For negative konsekvenser av screening og oppslutning om screeningprogrammene, rapporterer vi funnene som er presentert i de systematiske oversiktene, supplert med informasjon fra pågående norske studier.

---

## Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

---

Vår tillit til effektestimaterne vurderte vi ved å bruke GRADE-verktøyet (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE, se tabell 1), i hovedsak basert på vurderingene som var gjort i inkluderte systematiske oversikter.

**Tabell 1. Kategorier av kvaliteten på dokumentasjonen etter GRADE**

Høy kvalitet ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels kvalitet ⊕⊕⊕⊖	Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav kvalitet ⊕⊕⊖⊖	Vi har begrenset tillit til effektestimater: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav kvalitet ⊕⊖⊖⊖	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

---

## Etikk

---

Vi har ikke gjort noen etiske vurderinger.

---

# Resultater

---

## Beskrivelse av studiene

---

Vi valgte i utgangspunktet å basere oss på en systematiske oversikt utarbeidet som saksgrunnlag for nasjonale anbefalinger vedrørende screening for kolorektal kreft i Canada [9]. Oversikten ble publisert i mars 2016, og litteratursøket var oppdatert fram til oktober 2015. Vi vurderte litteratursøket som grundig og godt. Oversikten omfattet fem randomiserte studier av helsegevinster ved bruk av avføringsprøve (fire gFOBT, én iFOBT), og fire der sigmoidoskopi var screeningmetoden. Forfatterne fant ingen randomiserte studier av screening med koloskopi.

Som supplement til den kanadiske oversikten benyttet vi en Cochrane-oversikt fra 2013 som to av oss hadde vært medforfattere av (AF og MB) [8], samt en helt ny amerikansk systematisk oversikt, publisert etter at vi hadde utført vårt litteratursøk [10].

Det var marginale forskjeller mellom de tre oversiktene når det gjaldt hvilke studier som var inkludert. Den kanadiske og den amerikanske oversikten rapporterte resultater etter lengre tids oppfølging enn Cochrane-oversikten, for to studier [3, 12]. Dessuten hadde forfatterne av de to nyeste oversiktene valgt å ekskludere en liten norsk studie, som inngikk i Cochrane-oversikten. Den kanadiske oversikten var den eneste som omfattet en kinesisk iFOBT-studie, mens amerikanerne hadde feilaktig klassifisert og inkludert en stor franske studie som et randomisert forsøk.

Vi fant noen svakheter ved den kanadiske oversikten som vi mente det var nødvendig å ta høyde for i vår rapport:

- a) Resultatene fra én randomisert studie som inngikk i oversikten [3] var brukt feilaktig i analysene.

Vi valgte derfor å utføre våre egne analyser for helseeffekter (insidens og mortalitet).

- b) Forfatterne hadde inkludert en studie der avføringsprøve (iFOBT) kun var utført én gang i løpet av studieperioden. Etter vår vurdering er det lite aktuelt å bruke avføringsprøve kun én gang (det vanlige er annethvert år, ev. hvert år).

Vi valgte derfor å se bort fra denne ene studien.

- c) Vurderingene av den metodiske kvaliteten (Risk of bias) til enkeltstudiene ble ikke rapportert i detalj, og skilte seg i noen grad fra tilsvarende vurderinger i Cochrane-oversikten.

Vi valgte å basere oss på vurderingene som var gjort i Cochrane-oversikter som to av oss hadde medforfattet, og å utføre våre egne vurderinger der det var behov for det.

Fordi litteratursøket i den kanadiske oversikten var grundig utført, la vi til grunn at alle aktuelle studier publisert fram til oktober 2015 var fanget opp, og at et suppleringsøk etter nyere studier ville være tilstrekkelig for å identifisere alle aktuelle studier.

På tross av svakheter ved randomiseringsprosedyren, valgte vi å inkludere den lille norske studien som kun inngikk i Cochrane-oversikten. Den tillegges uansett svært lite vekt i analysene.

GRADE-verktøyet ble brukt både i den kanadiske og i Cochrane-oversikten, men vurderingene var noe forskjellige: Forfatterne av den kanadiske oversikten hadde gjennomgående moderat tillit til resultatene, mens Cochrane-forfatterne stort sett hadde høy tillit. Forskjellen skyldes at Cochrane-forfatterne var mindre bekymret for metodiske svakheter (risk of bias) ved de inkluderte studiene.

Søket etter nye systematiske oversikter og randomiserte studier gav oss 654 titler, inkludert den allerede identifiserte systematiske oversikten. Vi fant én ny relevant studie som ikke var inkludert i den systematiske oversikten.

### **Nye inkluderte studier**

Den ene nye studien vi fant, som ikke var kommet med i den siste systematiske oversikten, var et stort randomisert forsøk fra Finland, der 180 000 personer i alderen 60 til 69 år ble trukket ut til å få tilbud om deltakelse i et screeningprogram (gFOBT), og like mange ble trukket ut til å ikke få en slik invitasjon [13].

I litteratursøket identifiserte vi også enkelte rapporter fra pågående norske studier, som vi nevner der det er relevant [5, 14, 15].

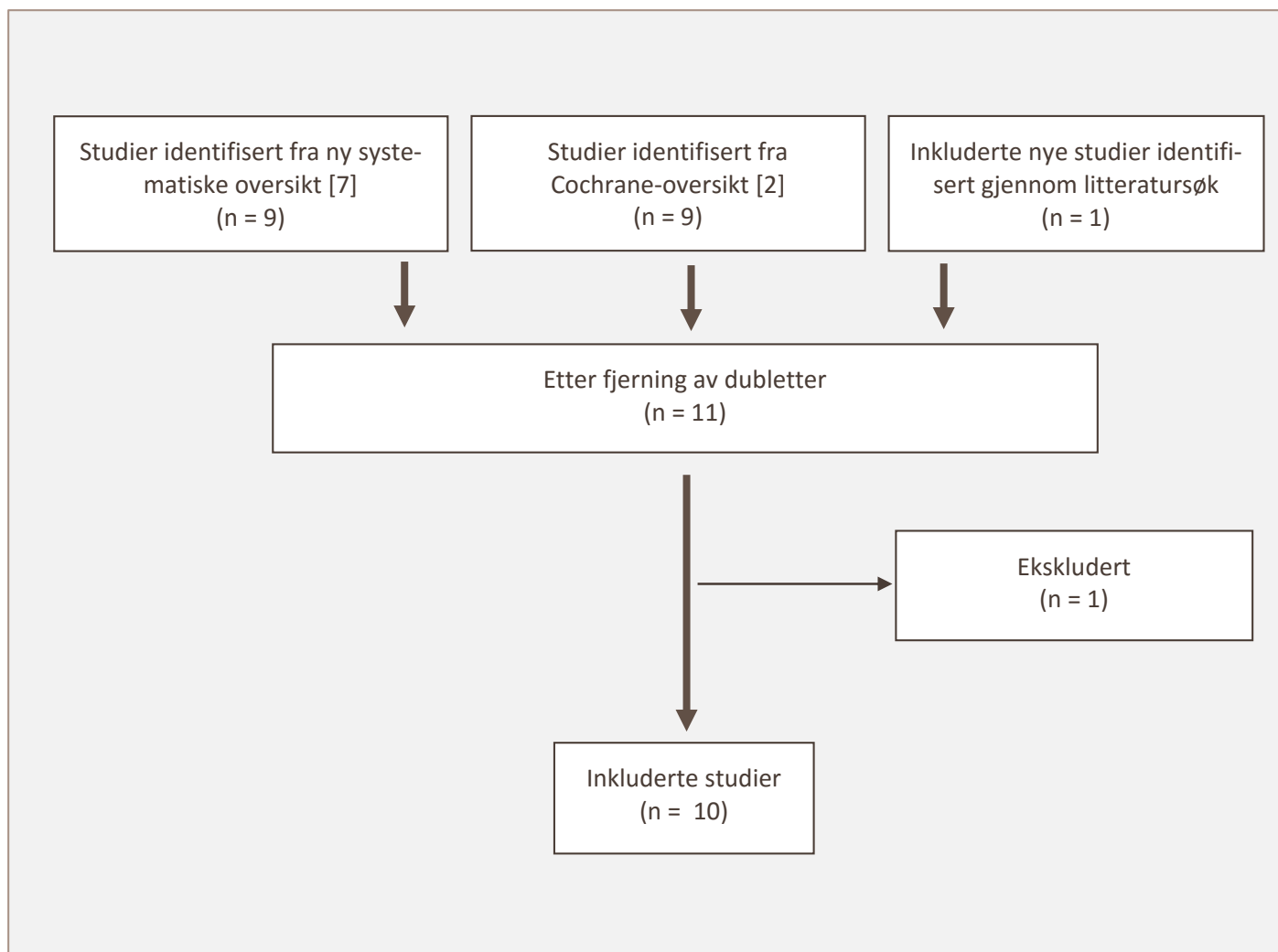
### **Ekskluderte studier/oversikter**

Vi fant en annen ny systematisk oversikt gjennom litteratursøket, men så bort fra den da analysene baserte seg på en sammenstilling av både randomiserte og ikke-randomiserte (observasjonelle) studier [4]. Vi fant også en systematisk oversikt publisert i 2014, som vi så bort fra ettersom litteratursøket lå mer enn to år tilbake i tid sammenliknet med den kanadiske oversikten [16]. Vi identifiserte en oversikt over studier av

testegenskaper ved FOBT-tester, men den viste seg å kun være publisert som et sam-  
mendrag [17].

Tre av studiene vi identifiserte gjennom litteratursøket så potensielt relevante ut, men ble ekskludert fra våre effektanalyser etter nærmere gjennomlesning. Den ene viste seg å være et ikke-randomisert forsøk (av FOBT vs. ingen screening) [18], mens de to andre var rapporter fra screeningstudier med koloskopi, der det ennå ikke foreligger resulta-  
ter som gjelder kreftforekomst eller dødelighet [5, 19].

Figur 1. Resultat av søk etter randomiserte studier



---

### Risiko for skjevheter i inkluderte studier

---

Vurderingene som er gjort av oss og de andre Cochrane-forfatterne, viser at risikoen for systematiske feil (risk of bias) i studiene, gjennomgående er lav (se figur 2).

**Figur 2. Risiko for skjevheter i de inkluderte studiene (Holme 50-54 og Holme 55-74 er samme studie, men er av tekniske grunner delt i to i meta-analysene).**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Atkin 2010	+	+	+	+	+	+
Holme 2014 (50-54 y)	+	+	+	+	+	+
Holme 2014 (55-74 y)	+	+	+	+	+	+
Kronborg 2004	+	+	+	+	+	+
Lindholm 2008	?	+	+	+	+	+
Pitkaniemi 2015	+	+	+	+	+	+
Schoen 2012	+	+	+	+	?	+
Scholefield 2012	+	+	+	+	+	+
Segnan 2011	+	+	+	+	+	+
Shaukat 2013 (annual AND biennial)	+	+	+	+	+	+
Thiis-Evensen 1999	-	+	+	+	+	+

## Effekter av screening

### Screening versus ingen screening

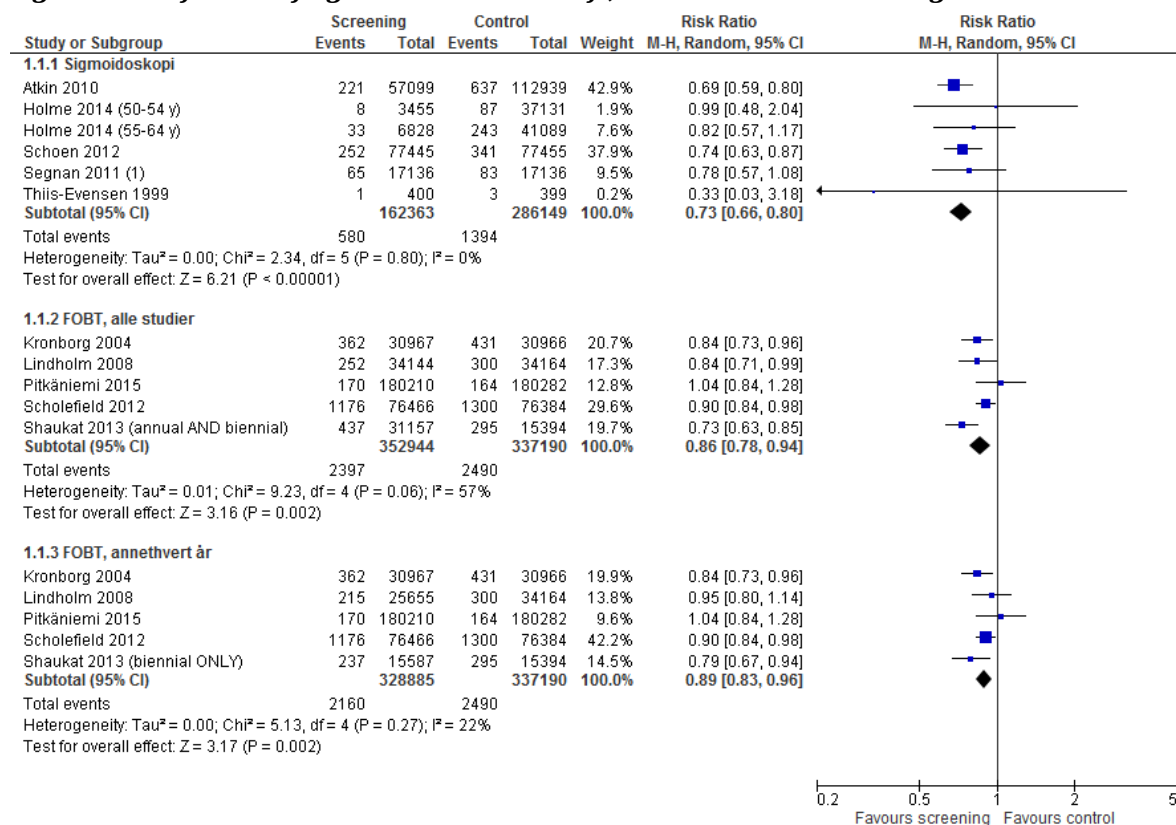
Screening, enten utført med avføringsprøve (gFOBT) eller med sigmoidoskopi, reduseres risikoen for å dø av kolorektal kreft (mortalitet), se figur 3 og tabell 2 og 3.

Screening med sigmoidoskopi reduserer dessuten risikoen for å få kolorektal kreft (insidens), mens screening med gFOBT trolig ikke påvirker insidensen av sykdommen, figur 4 og tabell 2 og 3.

Vi kunne ikke påvise redusert totaldødelighet verken ved bruk av sigmoidoskopi eller gFOBT (figur 5, tabell 2 og 3). Men vi fant heller ingen tegn til overdødelighet av andre årsaker enn kolorektal kreft som følge av screening (figur 6, tabell 2 og 3).

Vi identifiserte ingen aktuelle randomiserte studier av iFOBT eller koloskopi der det er rapportert resultater for insidens eller mortalitet av kolorektal kreft.

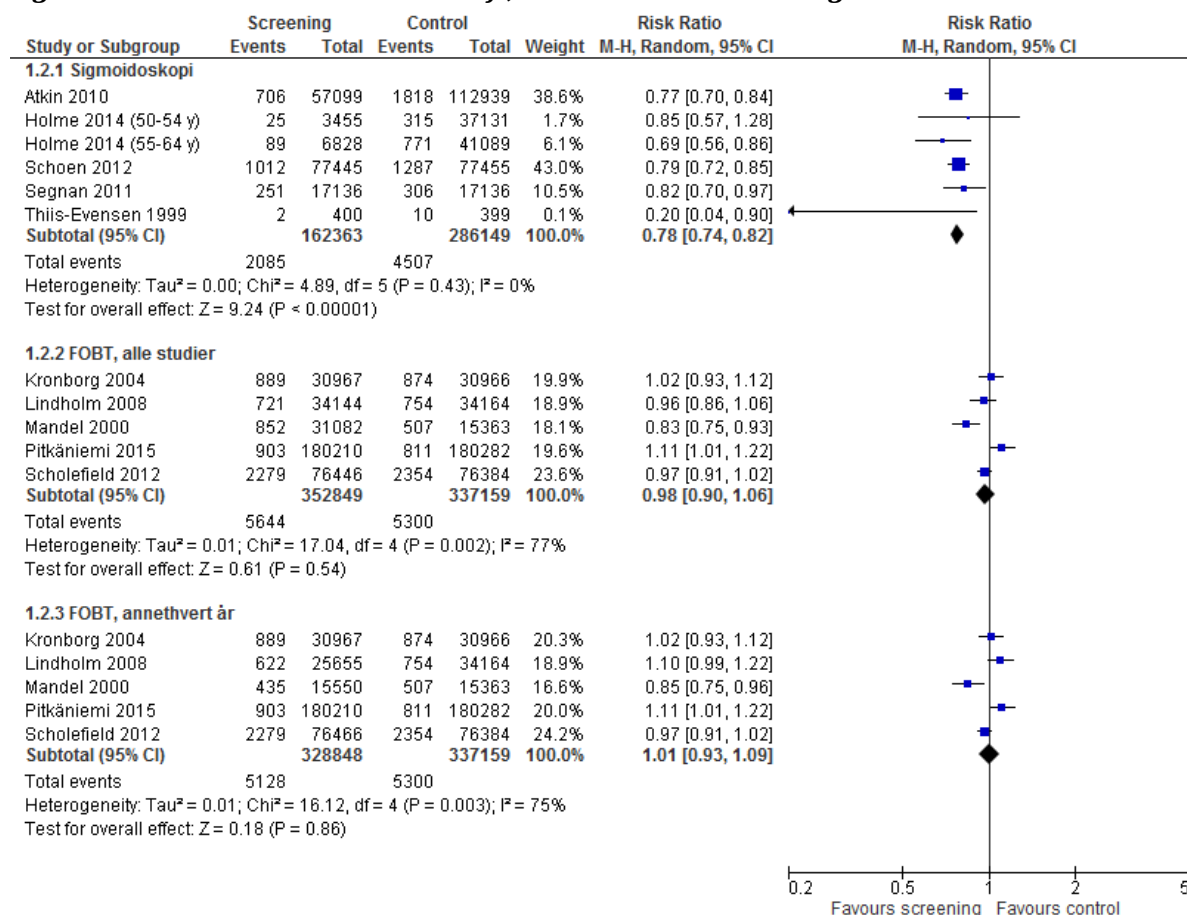
**Figur 3. Dødsfall som følge av kolorektal kreft, med eller uten screening**



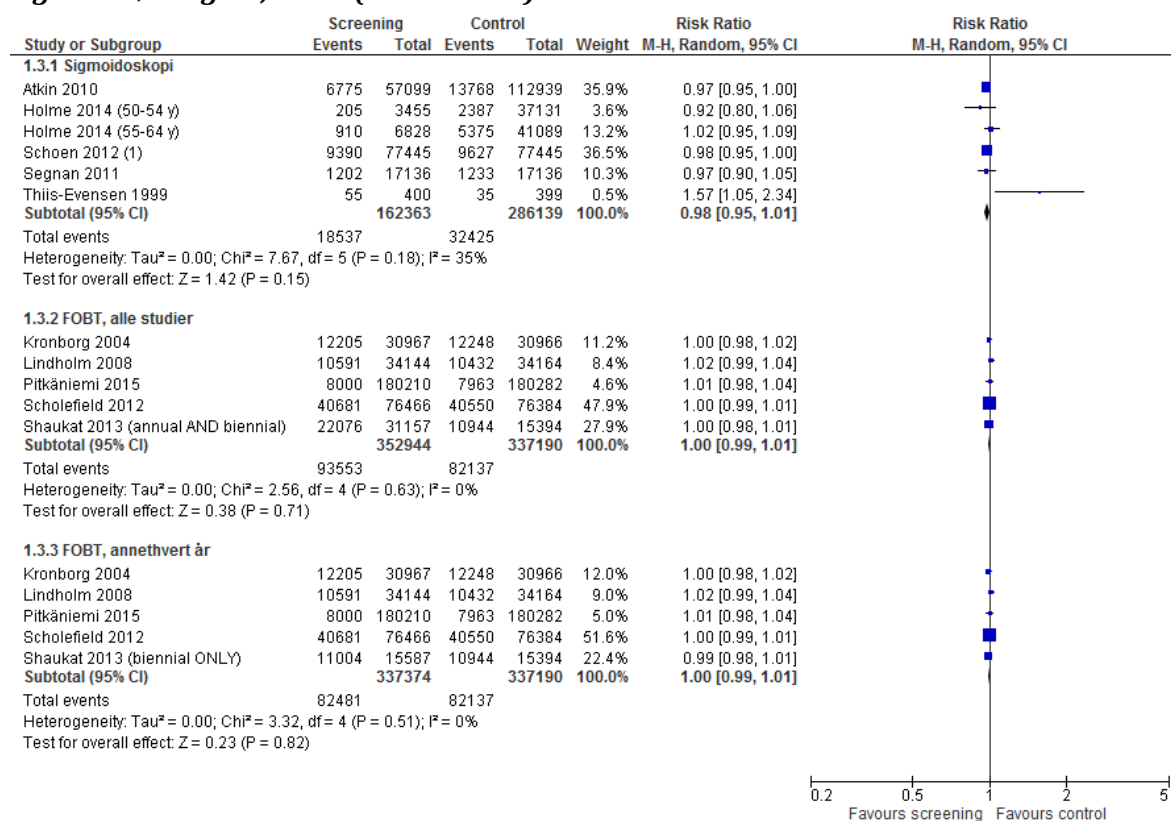
**Footnotes**

(1) Segnan 2011: Without adjustment for cluster randomisation.

**Figur 4. Forekomst av kolorektal kreft, med eller uten screening**



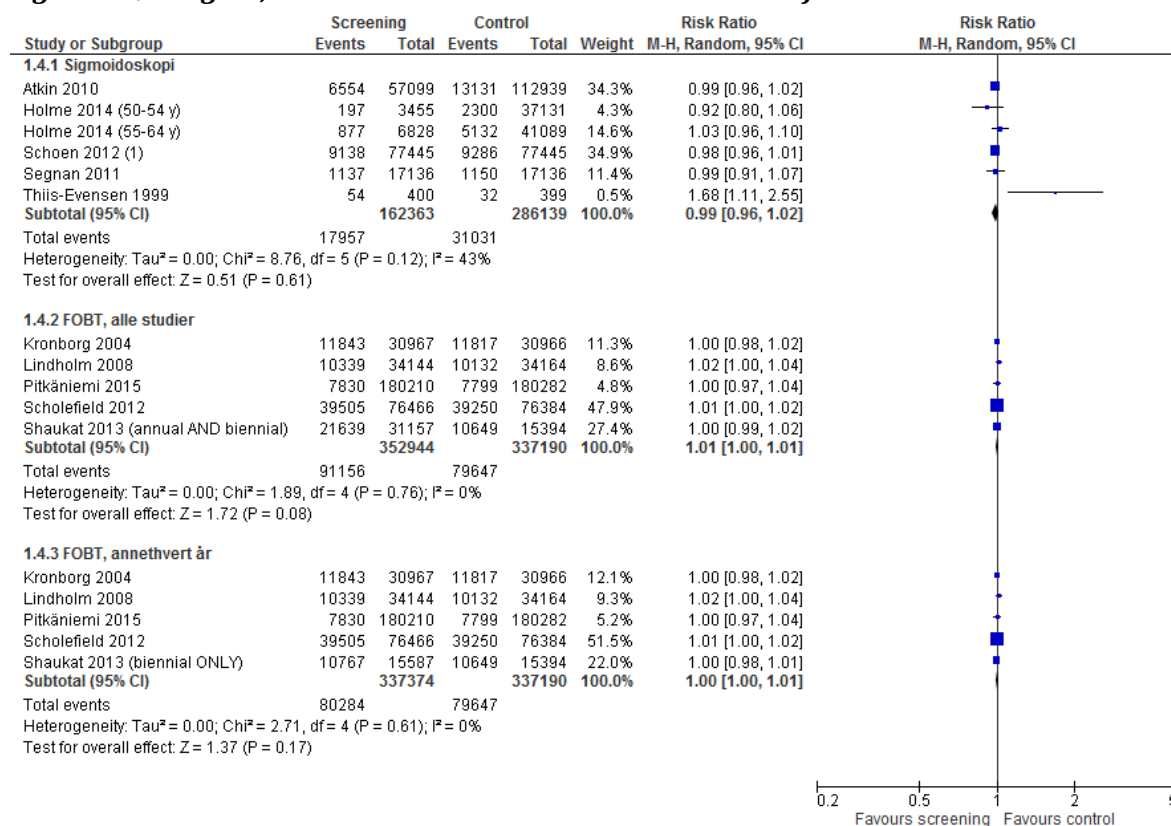
**Figur 5. Dødelighet, totalt (alle årsaker)**



**Footnotes**

(1) All cancer deaths due to colorectal, prostate, lung and ovarian cancer excluded.

**Figur 6. Dødelighet, av alle andre årsaker enn kolorektal kreft**



**Footnotes**

(1) All cancer deaths due to colorectal, prostate, lung and ovarian cancer excluded.



**Tabell 2. Oppsummeringstabell over resultater for sigmoidoskopi (kikkertundersøkelse av nedre halvpart av tykktarmen).**

Populasjon: Målgruppe for screening (voksne uten symptomer på kolorektal kreft)  
 Screeningmetode: Sigmoidoskopi  
 Sammenlikning: Ingen invitasjon til screening

Utfall (median oppfølgingstid i studiene varierte fra 11 til 13 år)	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)	Kommentar
	Risiko i kontrollgruppen	Risiko i screeninggruppen <sup>1</sup>				
Dødsfall pga. kolorektal kreft	5 per 1 000	4 per 1 000 (3 til 4)	RR 0,73 (0,66 til 0,80)	448512 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ Høy	-
Tilfeller av kolorektal kreft	16 per 1 000	12 per 1 000 (12 til 13)	RR 0,78 (0,74 til 0,82)	448512 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ Høy	-
Dødsfall, alle årsaker	113 per 1 000	111 per 1 000 (108 til 114)	RR 0,98 (0,95 til 1,01)	448502 (6 studier)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>2</sup>	-
Dødsfall av andre årsaker enn kolorektal kreft	108 per 1 000	107 per 1 000 (104 til 111)	RR 0,99 (0,96 til 1,02)	448502 (6 studier)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>2</sup>	-

<sup>1</sup> Risiko i screeninggruppen (og 95 % konfidensintervall) er basert på antatt risiko i kontrollgruppen og den relative effekten av tiltaket (med 95 konfidensintervall).

<sup>2</sup> Nedgradert fordi resultatet både kan tyde på ingen forskjell, og en liten, men viktig forskjell.

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko

#### GRADE Working Group gradering av dokumentasjonen

**Høy tillit:** Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

**Moderat tillit:** Vi har middels tillit til effektestimatet: det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

**Lav tillit:** Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

**Svært lav tillit:** Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

**Tabell 3. Oppsummeringstabell over resultater for avføringsprøve (gFOBT hvert annet år)**

Populasjon: Målgruppe for screening (voksne uten symptomer på kolorektal kreft)  
 Screeningmetode: gFOBT  
 Sammenlikning: Ingen invitasjon til screening

Utfall (median oppfølgingsstid i studiene varierte fra 5 til 30 år)	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)	Kommentar
	Risiko i kontrollgruppen	Risiko i screeninggruppen <sup>1</sup>				
Dødsfall pga. kolorektal kreft	7 per 1 000	6 per 1 000 (6 til 7)	RR 0,86 (0,78 til 0,94)	690134 (5 studier)	⊕⊕⊕⊕ Høy	Noen av deltakerne ble tilbudt screening hvert år.
Tilfeller av kolorektal kreft	16 per 1 000	15 per 1 000 (14 til 17)	RR 0,98 (0,90 til 1,06)	690008 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>2</sup>	Noen av deltakerne ble tilbudt screening hvert år.
Dødsfall, alle årsaker	244 per 1 000	244 per 1 000 (241 til 246)	RR 1,00 (0,99 til 1,01)	690134 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>3</sup>	Noen av deltakerne ble tilbudt screening hvert år.
Dødsfall av andre årsaker enn kolorektal kreft	236 per 1 000	239 per 1 000 (236 til 239)	RR 1,01 (1,00 til 1,01)	690134 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>3</sup>	Noen av deltakerne ble tilbudt screening hvert år.

<sup>1</sup> Risiko i screeninggruppen (og 95 % konfidensintervall) er basert på antatt risiko i kontrollgruppen og den relative effekten av tiltaket (med 95 konfidensintervall).

<sup>2</sup> Nedgradert pga. av betydelig variasjon (heterogenitet) i resultat på tvers av studiene.

<sup>3</sup> Nedgradert fordi resultatet både kan tyde på ingen forskjell, og en liten, men viktig forskjell.

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko

#### GRADE Working Group gradering av dokumentasjonen

**Høy tillit:** Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

**Moderat tillit:** Vi har middels tillit til effektestimatet: det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

**Lav tillit:** Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

**Svært lav tillit:** Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

## Sigmoidoskopi versus avføringsprøve

Nettverksanalysen vi fikk tilgang til resultatene av, viste at sigmoidoskopi reduserte forekomsten av kolorektal kreft sammenliknet med bruk av avføringsprøve (RR 0,83; 95 % PrI<sup>1</sup> 0,72 til 0,97). Når det gjelder risikoen for å dø av kolorektal kreft, ble det ikke påvist noen sikker forskjell pga. stor usikkerhet rundt effektanslaget for avføringsprøve

<sup>1</sup> PrI (prediksjonsintervall) er det intervallet som resultatet fra neste utførte studie forventes å ligge innenfor.

versus sigmoidoskopi (RR 0,89; 95 % Pr<sup>1</sup> 0,68 til 1,17) (upubliserte data fra forfatterne, ved Michael Bretthauer).

## Negative utfall og testegenskaper

### ***Blødning, tarmperforasjon og dødsfall i forbindelse med skopiundersøkelse***

I Cochrane-oversikten rapporteres komplikasjonsfaren samlet, basert på det som er rapportert i de inkluderte randomiserte studiene: 0,03% av deltakerne i FOBT-studiene, og 0,08 % i sigmoidoskopi-studiene ble rammet av alvorlig komplikasjon (blødning, perforasjon eller død, innen 30 dager etter screening, oppfølgingskolonoskopi eller kirurgi).

Risikoen for *tarmperforasjon* i forbindelse med koloskopundersøkelse som screeningmetode blir både i den kanadiske oversikten den amerikanske anslått til mellom 0,02 og 0,06 %, for presumptivt friske i screeningprogram. I NordICC-studien var det ett tilfelle av tarmperforasjon blant 12 574 koloskopier (5354 i Norge) som primær screeningundersøkelse (0,01 %) [5].

Ved sigmoidoskopi som primær screeningundersøkelse er faren for perforasjon lavere: mellom 0 og 0,014 %.

Risikoen for tarmperforasjon ved oppfølgingskolonoskopi ble anslått til mellom 0,05 % og 0,63 %.

*Alvorlige blødninger* kan også oppstå ved koloskopi, særlig i forbindelse med fjerning av adenomer (og andre tarmpolypper) [10]. Risikoen anslås til mellom 0 og 0,2 % i de to oversiktene, når koloskopi er primær screeningmetode. I den pågående NordICC-studien med norsk deltakelse er det registrert 18 tilfeller av blødning (0,14 %), som alle ble behandlet endoskopisk, uten alvorlige følger for deltagerne [5].

Ved koloskopi som oppfølgingsundersøkelse er andelen alvorlige blødninger noe høyere: anslagsvis mellom 0,05 % og 0,6 % per undersøkelse.

Det er få studier som har rapportert på forekomsten av *dødsfall* i forbindelse med koloskopiscreening. I den kanadiske oversikten viser de til én studie der risikoen per undersøkelse ble anslått til 0,03 % (95 % KI 0,02 til 0,06), men basert på to andre studier beregnet oversiktsforfatterne risikoen til 0,002 % (95 % KI 0 til 0,006) per deltaker. I den amerikanske oversikten vises det til to studier, hvorav ingen fant noen statistisk signifikant sammenheng mellom koloskopundersøkelse og fare for dødsfall. Blant 12 574 som har gjennomgått screening med koloskopi i NordICC-studien (hvorav 5354 i Norge) er det ikke registrert ett eneste dødsfall innen 30 dager etter screening [5]. For oppfølgingskolonoskopi fant de kanadiske oversiktsforfatterne tre registrerte dødsfall i forbindelse med totalt 22 674 koloskopier, dvs. 0,003 % (95 % KI 0 til 0,019 – tre studier), og sju dødsfall blant 19 569 pasienter, dvs. 0,04 % (0,007 til 0,07 – to studier). I

den norske pilotundersøkelsen er det så langt registrert ett dødsfall (hjerteinfarkt) i tilknytning til oppfølgings-koloskopi (5800 utførte undersøkelser) (Thomas de Lange, presentasjon i Helsedirektoratet 27.05.2016).

### **Testegenskaper**

Treffsikkerheten til avføringsprøvene er evaluert i mange studier, men resultatene er langt fra entydige. Dette kan skyldes flere forhold, som forskjellige definisjoner av hva testene er ment å fange opp (kolorektal kreft, neoplasi, adenomer), forskjeller i faktiske testegenskaper fra én produsent eller testtype til en annen, og valg av terskelverdi for «positiv» og «negativ» test (gjelder først og fremst iFOBT). Settes terskelverdien lavt blir sensitiviteten høy (og andel falske negative lav), men spesifisiteten blir lav (og andel falske positive blir høy). Og omvendt: settes terskelverdien høyt blir sensitiviteten lav og spesifisiteten høy.

Blant de 14 iFOBT-studiene som forfatterne av den amerikanske oversikten identifiserte, varierte resultatene så mye at de valgte å kun inkludere tester som var tilgjengelige på det amerikanske markedet, og som var evaluert i mer enn én studie. Den laveste sensitiviteten de fant for å påvise kolorektal kreft basert på én avføringsprøve, var 73 % (95 % KI 48 til 90) med en spesifisitet på 96 % (95 % KI 95 til 96). Den høyeste sensitiviteten de fant var 88 % (55 til 99), med en spesifisitet på 91 % (95 % KI 89 til 92).

Forfatterne av den kanadiske oversikten rapporterte andel falske positive og falske negative prøver, uten nærmere spesifisering. For iFOBT presenterte de resultater inndelt etter valgt terskelverdi: For 50 ng/ml buffergrense var andelen falske positive 13 % (95 % KI 12 til 13 – to studier); for 70-75 ng/ml var andelen 9 % (95 % KI 7 til 12 % – tre studier); og for 100 ng/ml var andelen 6 % (95 % KI 2 til 9 % – tre studier). Dette tilsvarer at spesifisitet for iFOBT ved de ulike terskelverdiene var 87 %, 91 % og 94 %.

Andel falske positive med konvensjonell gFOBT-avføringsprøve beregnet de til 1,2 % (95 % KI 1,1 til 1,4 % – to studier), tilsvarende en spesifisitet på 98,8 %. Dette viste seg i hovedsak være basert på én stor screeningstudie, der andelen deltakere henvist videre til oppfølgingskoloskopi på grunn av positiv gFOBT-test, var 1,6 %. Dette er lavt sammenliknet med andelen positive prøver i de store randomiserte screeningstudiene. Andelen som henvises videre til koloskopi i disse studiene gir muligens en bedre pekepinn på hyppigheten av falske positive tester, ettersom de fleste som henvises til koloskopi verken har kreft eller forstadier til kreft (alvorlig dysplasi) (se seinere, under «Andel som henvises til koloskopi»).

Andel falske negative ved iFOBT var 0,13 % (95 % KI 0,02 til 0,73 % – én studie) for 50 ng/ml terskelverdi; 0,02 % (95 % KI 0,01 til 0,02 % – to studier) for 70-75 mg/ml; og 0,08 % (95 % KI 0,0 til 0,17 % – to studier) for 100 mg/ml (dette tilsvarer at sensitiviteten var henholdsvis 99,87 %, 99,98 % og 99,92 %).

I de inkluderte studiene som rapporterte på andel falske negative med gFOBT var andelen beregnet til 0,5 % (95 % KI 0,3 til 0,8 % – tre studier) (sensitivitet 99,5 %).

### **Andre mulige negative konsekvenser av å delta i screeningprogram**

Cochrane-forfatterne identifiserte flere rapporter om psykologiske effekter av screeningprogram for kolorektal kreft, og fant at bekymringer knyttet til screeninginvitasjon eller til positiv screeningprøve, stort sett var kortvarig. De fant også enkelte rapporter på screeningdeltakernes holdninger til helse og livsstilsvalg. Dette var undersøkt i to sigmoidoskopi-studier, én fra England og én fra Norge. I den engelske studien ble det ikke avdekket noen slike effekter, mens en tidlig rapport fra den norske studien påviste tegn til en negativ effekt på livsstilsvalg: I en spørreskjemaundersøkelse tre år etter screeningen, var andelen røykere og andelen fysisk inaktive høyere blant dem som var invitert til å delta i screeningprogrammet, og konsumet av frukt og grønnsaker var lavere. Forskjellene var statistisk signifikante, men små. En nylig publisert studie fra samme screeningprogram fant det samme mønsteret, 11 år etter screeningen [14].

Forskere tilknyttet den pågående norske pilotstudien (iFOBT vs. sigmoidoskopi) sammenliknet angstnivå og depresjonsskår før og etter screening blant 3213 deltakere i screeningprogrammet, og blant 2618 ikke-inviterede. Resultatene ble tolket som at deltakelse i screeningprogram ikke hadde noen vesentlig negativ psykologisk effekt, heller ikke blant dem med positiv screeningtest [15].

*Overdiagnostikk og overbehandling* var kun tematisert i én av de tre systematiske oversiktene, den kanadiske, men forfatterne fant ingen aktuelle studier der dette var rapportert. I NordICC-studien ble det oppdaget og fjernet adenomer (og andre tarmpolyp- per) hos nesten halvparten av deltakerne [5].

### **Andel som deltok i screeningprogrammene**

Nesten alle FOBT-studiene var populasjonsbaserte, som innebærer at et tilfeldig utvalg av målgruppen ble invitert til å delta i screeningprogrammet. Disse kan antas å gi et noenlunde realistisk inntrykk av forventet oppslutning om programmet. Blant sigmoidoskopi-studiene var det kun de to norske som var populasjonsbaserte. De øvrige rekrutterte frivillige til å delta i studiene, og randomiserte deretter de som meldte seg, til screening- eller kontrollgruppe.

**Tabell 4. Oppslutning om screening i de inkluderte effektstudiene.**

Studie	Metode	Inviterte	Andel av de inviterte som deltok
<b>Kronborg 2004</b>	gFOBT	Populasjonsbasert	67 % (av 30967 inviterte) leverte avføringsprøve etter første invitasjon
<b>Lindholm 2008</b>	gFOBT	Populasjonsbasert	70 % (av 34144 inviterte) leverte avføringsprøve minst én gang
<b>Pitkäniemi 2015</b>	gFOBT	Populasjonsbasert	69 % (av 438674 <i>invitasjoner</i> ) resulterte i innlevert prøve
<b>Scholefield 2012</b>	gFOBT	Populasjonsbasert	59 % (av 76466 inviterte) leverte avføringsprøve minst én gang
<b>Shaukat 2013</b>	gFOBT	Frivillige som meldte seg	90 % (av 14933 inviterte) leverte avføringsprøve minst én gang

<b>Atkin 2010</b>	Sigmoidoskopi	Frivillige som meldte seg	71 % (av 57237)
<b>Holme 2014</b>	Sigmoidoskopi	Populasjonsbasert	63 % (av 20572)
<b>Schoen 2012</b>	Sigmoidoskopi	Frivillige som meldte seg	84 % (av 77445)
<b>Segnan 2011</b>	Sigmoidoskopi	Frivillige som meldte seg	58 % (av 17148)
<b>Thiis-Evensen 1999</b>	Sigmoidoskopi	Populasjonsbasert	81 % (av 400)

Den betydelige variasjonen i oppslutning om screeningprogrammet kan ha mange årsaker, som forskjeller i innsats for å sikre deltakelse, og kulturelle forskjeller på tvers av geografiske områder.

Den mest relevante informasjonskilden med tanke på forventet oppslutning i et ev. norsk screeningprogram er antakelig studier utført her til lands:

I Norccap-studien møtte 65 % av de inviterte opp til sigmoidoskopi-screening.

I den pågående pilotundersøkelsen (Østlandet) er oppmøteprosenten per oktober 2015 51 % (16 074 av 32 262) blant dem som er invitert til sigmoidoskopi. Blant dem som er invitert til å sende inn avføringsprøve er oppslutningen så langt noe høyere: 58 % (31 426 av 54 900) (Anita Jørgensen, Kreftregisteret, personlig meddelelse).

Blant de norske deltakerne i NordICC-studien (Sørlandet), hvor screeningmetoden er koloskopi, var oppslutningen 61 % (5344 av 8816) [5].

### **Andel som henvises videre til koloskopi**

I alle de inkluderte studiene som målte helsegevinst av screening, ble deltakere med positiv prøve (FOBT eller sigmoidoskopi) henvist videre til koloskopi – bortsett fra i én eldre studie, der utslag på avføringsprøve ble etterfulgt av sigmoidoskopi og røntgenkontrastundersøkelse (Lindholm 2008). Andelen deltakere som ble henvist til oppfølgingsundersøkelse varierte enormt, fra 5 % til 35 % i sigmoidoskopi-studiene, og fra 4 % til 38 % i gFOBT-studiene.

I det pågående norske pilotprogrammet viser foreløpige tall at andelen henviste til koloskopi etter sigmoidoskopi er 7,5 % (2360 av 16 074), og andelen henviste etter avføringsprøve (iFOBT) er 9,9 % (1585 av 31 426) (Anita Jørgensen, Kreftregisteret, personlig meddelelse).

I tillegg kommer oppfølging av personer som har fått fjernet adenomer ved koloskopi. Her anbefales som regel kontroller etter ett, tre, fem eller ti år avhengig av antall, størrelse og vekstmønster av adenomene som er fjernet.

---

# Diskusjon

---

## Hovedfunn

---

### Hovedfunnene fra den systematiske oppsummeringen

Det foreligger overbevisende dokumentasjon som viser at screeningprogram, enten med avføringsprøver (gFOBT) eller sigmoidoskopi, fører til færre dødsfall som følge av kolorektal kreft. Bruk av sigmoidoskopi reduserer dessuten antall nye tilfeller av kolorektal kreft, noe avføringsprøve (gFOBT) ikke er vist å gjøre.

Vi anslår at sigmoidoskopi reduserer risikoen for død pga. kolorektal kreft med omkring 27 %, og gFOBT med omkring 14 %. I mangel av direkte sammenliknende studier, kan vi ikke uten videre slå fast at sigmoidoskopi er mer effektivt enn gFOBT, selv om resultatene trekker i den retningen. Det skal også påpekes at gFOBT er å regne som gammel teknologi, og at iFOBT-tester er forventet å gi bedre resultater enn gFOBT, både fordi de er enklere i bruk og har bedre testegenskaper.

Det foreligger ikke god dokumentasjon for helseeffekter ved bruk av iFOBT eller koloskopi som screeningmetoder.

Hvorvidt screening for kolorektal kreft innvirker på den totale dødeligheten er fremdeles uavklart. Dette kan skyldes at det trengs et enda større datagrunnlag for å påvise en effekt på dødeligheten totalt sett, ettersom død pga. kolorektal kreft utgjør en relativt liten andel av alle dødsfall. Alternativt kan det skyldes at screening også har negative effekter som veier opp for nedgangen i dødsfall av kolorektal kreft. For å undersøke dette nærmere gjorde vi separate analyser for dødsfall av andre årsaker enn kolorektal kreft. Vi fant ikke tegn til noen slik effekt av screening.

Det er vist at screening medfører en liten, men reell fare for alvorlige hendelser, i første rekke knyttet til fjerning av adenomer (og andre tarmpolypper) ved koloskopiundersøkelse.

---

## Kvaliteten på forskningsresultatene

---

### Kvaliteten på forskningsresultatene om effekt fra den systematiske oppsummeringen

Resultatene er basert på funn fra store randomiserte forsøk. Mange av studiene er utført ved at de som inviteres til å delta er et stort, tilfeldig uttrekk av den generelle befolkningen i den aktuelle aldersgruppa, og disse klassifiseres som populasjonsbaserte studier. I de fleste sigmoidoskopi-studiene er deltakerne frivillige som har meldt seg til å være med, og som deretter er blitt randomisert til screening eller ei. Dermed er ikke deltakerne nødvendigvis representative for den generelle befolkningen. Vår vurdering er likevel at resultatene sannsynligvis gjenspeiler reelle effekter som er generaliserbare, både fordi resultatene er rimelig konsistente på tvers av studiene, og fordi vi ikke har grunn til å tro at det er betydelig forskjell i relativ effekt fra en populasjon til en annen. En vesentlig faktor som er viktig å ta høyde for er riktignok oppslutningen om programmet, som formodentlig er høyere når deltakerne selv har meldt seg på.

Det grunn til å framheve resultatene fra den nyeste FOBT-studien, der det ikke ble påvist noen effekt av screening på dødelighet av kolorektal kreft [13]. Det er to grunner til at dette resultatet i liten grad svekker vår tillit til resultatene totalt sett: 1) De andre studiene viser en konsistent effekt på dødelighet av kolorektal kreft, og 2) I den siste studien foreligger kun resultater etter kort oppfølgingstid, og forskjeller i dødelighet kan ventes å komme til syne etter hvert.

Det har vært kritisert at svakheter ved de fire gFOBT-studiene ikke ble tilstrekkelig vektlagt i Cochrane-oversikten, og at effekten av gFOBT dermed kan være overvurdert [20]. Blant annet er det snakk om at diagnostiseringen av kolorektal kreft ble gjort på ulikt vis i intervensjons- og kontrollgruppen (i én av studiene), at behandlingen av påvist kreft ikke var lik i de to gruppene (i to av studiene), og at tidsintervallet fra diagnostisering til behandling var lengre i kontrollgruppen (i én studie). Dette er legitime innvendinger, men etter vårt skjønn er det lite sannsynlig at disse feilkildene har vesentlig innvirkning på effektestimaterne vi har kommet fram til.

Når det gjelder dokumentasjonen for negative effekter, er det mangler. Det er i første rekke risikoen for alvorlige hendelser i forbindelse med koloskopi etter positiv screeningstest som har vært studert, men ettersom andel deltakere som ble henvist til koloskopi varierer enormt på tvers av studiene, er det vanskelig å si hvor stor risikoen er, totalt sett. Dessuten er det vist at kvaliteten på koloskopiundersøkelser kan variere mye. For å vurdere faren for denne type negative effekter i et norsk screeningprogram, er det antakelig mest hensiktsmessig å skjele til resultater fra utførte og pågående norske studier [3, 4, 11].

Omfanget av overdiagnostikk og overbehandling var knapt nok behandlet i de systematiske oversiktene vi inkluderte. En gjennomgang av 4,4 millioner koloskopier utført i Tyskland i perioden 2003 til 2012 viste at risikoen for å påvise kreft som ikke ville gitt



symptomer i løpet av pasientens levetid var lav, fra omkring 0,1 % for personer i 60-årene og gradvis økende til mellom 0,5 % og 1 % blant 80-åringer som deltar i screening. Når det gjelder fjerning av adenomer, derimot, er det utvilsomt høy grad av overbehandling ettersom kun et lite mindretall av de adenomer (eller andre polypper) som fjernes, ville ha utviklet seg til kreft. På den annen side er det nettopp fjerning av adenomer som forhindrer nye tilfeller av kreft, og så lenge det ikke er mulig å forutsi hvilke adenomer som kommer til å bli ondartede, er denne type overbehandling en uunngåelig konsekvens av ethvert screeningprogram som tar sikte på å redusere forekomst av sykdommen.

Hva slags innvirkning deltakelse i screeningprogram kan ha for holdninger til egen helse og livsstilsvalg, er ikke avklart, og har vært lite studert. I den store norske sigmoidoskopi-studien var det tegn til negative effekter i screeninggruppen [14]. En systematisk gjennomgang fra 2011 fant få randomiserte forøk av screeningtiltak der effekten på helseatferd var undersøkt [21]. Av totalt sju studier som ble identifisert, var det kun den nevnte norske studien som dreiet seg om screening for kolorektal kreft.

---

## **Styrker og svakheter**

---

### **Mulige begrensninger ved systematiske oversikter**

Vi har i dette arbeidet lent oss på både enkeltstudier og systematiske oversikter. Dette medfører en viss fare for at vi kan ha oversett vesentlige poenger eller misforstått deler av informasjonen. Vi kan også ha oversett feil og mangler ved de systematiske oversiktene vi har basert oss på. Vi er imidlertid godt kjent med forskningslitteraturen på dette feltet ettersom en av oss (MB) er engasjert i primærstudier for screening for kolorektal kreft, og to av oss (AF og MB) tidligere har gjennomgått eksisterende forskning på området. Dermed tror vi faren for vesentlige feil er liten.

### **Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen**

Vi mener det er lite sannsynlig at vi har gått glipp av viktige studier. Det at resultatene fra de tre systematiske oversiktene vi har basert oss på er svært sammenfallende, styrker vår tro på at oppsummeringene er til å stole på.

Det er vist at koloskopi har høyere sensitivitet for adenomer og cancer enn sigmoidoskopi pga. den høyere rekkevidden i kolon, og at iFOBT kan ha høyere sensitivitet for adenomer enn gFOBT, avhengig av valgt terskelverdi for positiv test [22]. Hvorvidt dette innebærer at koloskopi og iFOBT også fører til større helsegevinst er ikke uten videre gitt, og blir belyst i pågående studier.

---

## Hvor generaliserbare er resultatene?

---

### Hvor dekkende og nyttige er forskningsresultatene om effekt fra den systematiske oppsummeringen?

Det er flere grunner til å stille spørsmålstegn ved om resultatene våre er overførbare til norske forhold. For det første har teknologiene, både for skopi og for avføringsprøver, utviklet seg siden studiene ble utført, forhåpentligvis til det bedre. Dette gjelder muligens spesielt for avføringsprøver, der iFOBT-tester har tatt over for gFOBT, og er antatt å gi bedre resultat fordi iFOBT har noe bedre testegenskaper. For det andre vil oppslutningen om screeningprogram ha betydning for hvor godt programmet fungerer, og hvor stor andel av inviterte nordmenn som vil takke ja til screeningundersøkelse er ikke gitt på forhånd. På den annen side: Resultatene for henholdsvis gFOBT- og sigmoidskopi-screening er såpass konsistente, at det synes å rimelig å forvente omtrent tilsvarende effekter i et norsk screeningprogram, som i studiene. Det at deler av dokumentasjonsgrunnlaget stammer fra studier utført i Norge, styrker vår tro på at resultatene er overførbare til norsk virkelighet.

---

## Overensstemmelse med andre oversikter

---

### Stemmer den systematiske oversikten overens med andre oversikter?

Resultatene i den nye systematiske oversikten som ble utarbeidet for kanadiske myndigheter skiller seg i liten grad fra resultatene i Cochrane-oversikten fra 2013 eller fra den amerikanske oversikten som ble publisert 15. juni 2016. Den viktigste forskjellen er at kanadierne påviste en viss effekt av gFOBT-screening på insidens av kolorektal kreft: relativ risiko 0,92 (95 % KI 0,85 til 0,99) [9]. Dette skyldes antakelig at kanadierne avgrenset seg til insidens av avansert kreft, mens de andre oversiktene inkluderte alle tilfeller av kolorektal kreft.

I 2014 ble det publisert en annen systematisk oversikt på samme tema, som også viste sammenfallende resultater [23].

Alt i alt synes det å herske bred enighet om at screening fører til at færre dør av kolorektal kreft, og at helsegevinsten er på størrelse med våre effektestimat.

---

## Resultatens betydning for praksis

---

Denne rapporten er utarbeidet for å tjene som kunnskapsgrunnlag for vurderinger om hvorvidt Norge bør innføre et nasjonalt screeningprogram for kolorektal kreft. Dokumenterte virkninger – både positive og negative – vil naturligvis veie tungt i en slik beslutningsprosess.

Det er ikke uten videre lett å beregne hva de helsemessige konsekvensene vil bli av å innføre et screeningprogram i Norge. Det avhenger ikke bare av hvilken effektberegning som legges til grunn, men også hvilke aldersgrupper en antar effekten vil gjelde, og hvor mange som dør av kolorektal kreft i utgangspunktet. Enhver modellering av effekter i det virkelige liv innebærer en rekke slike antakelser, og mange vil være diskutabile. Den følgende beregningen er gjort for å gi leseren et inntrykk av hvilken størrelsesorden vi forventer av effekten av screening vil være. I 2014 ble det registrert 567 dødsfall som følge av ondartet svulst i tykktarm, endetarm og endetarmsåpning i aldersgruppen 55 til 74 år, i Norge (Dødsårsaksregisteret). Dersom vi legger dette tallet til grunn og anvender de effektestimaterne vi har kommet fram til, vil screening med sigmoidoskopi eller gFOBT føre til at hhv. 139 (95 % KI fra 113 til 193) og 79 (34 til 125) færre dør pga. kolorektal kreft, per år. Dersom vi videre antar at et nasjonalt screeningprogram i ordinær drift hvert år inviterer 70 000 personer (ett årskull), at 55 % møter opp, og at 10 % av disse henvises videre etter den første screeningen, så tilsvarer dette 3850 oppfølgingskoloskopier. Hvorvidt en helsegevinst i denne størrelsesorden rettferdiggjør et nasjonalt screeningprogram, er det delte meninger om [24, 25].

Vi har ikke vurdert andre screeningmetoder enn gFOBT og sigmoidoskopi. For iFOBT eller koloskopi fant vi ingen randomiserte forsøk der helsegevinst var målt, men resultater fra flere pågående studier vil foreligge i løpet av de neste 10 årene. Bruk av koloskopi som screeningmetode blir f.eks. sammenliknet med ingen organisert screening i NordICC-studien [5]. I de andre pågående studiene blir effekten av iFOBT – så langt vi vet – kun sammenliknet med andre screeningmetoder, f.eks. i den norske pilotstudien der deltakerne blir randomisert til iFOBT eller sigmoidoskopi [4]. Det finnes også andre screeningmetoder som kan være aktuelle å vurdere, men ingen av disse er tilstrekkelig utprøvd til å kunne anslå hva slags helsegevinst de vil gi.

Vi har heller ikke vurdert andre forebyggende virkemidler for kolorektal kreft enn screening. Det er svært få aktuelle tiltak, men det er verdt å nevne at en gjennomgang av resultater fra randomiserte forsøk tyder på at daglig bruk av lavdose acetylsalisylsyre er like effektivt som screeningprogram med tanke på å få eller dø av kolorektal kreft [11].

---

## Kunnskapshull

---

Det er i første rekke mulige negative helseeffekter av screening for kolorektal kreft vi ikke har god dokumentasjon for per i dag. Vi mangler også gode sammenliknende studier av forskjellige screeningmetoder, men flere slike pågår for øyeblikket og vil rapportere resultater i løpet av de neste 10 årene.

---

# Konklusjon

Screening for kolorektal kreft med bruk av avføringsprøver eller sigmoidoskopi reduserer faren dødeligheten av kolorektal kreft. Sigmoidoskopi-screening reduserer dessuten forekomsten av kolorektal kreft. Det er uvisst om screening har en livsforlengende effekt totalt sett i befolkningen. Vi har begrenset kunnskap om mulige negative effekter av et screeningprogram og om hvilke screeningmetoder som er de mest effektive.

---

## Referanser

1. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm*. 2010, Helsedirektoratet: Oslo.
2. Meland, E., *Screening for kolorektal kreft*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2010. **130**(16): p. 1598.
3. Holme, O., et al., *Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **312**(6): p. 606-15.
4. Elmunzer, B.J., et al., *Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network meta-analysis*. Gastrointest Endosc, 2015. **81**(3): p. 700-709 e3.
5. Bretthauer, M., et al., *Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2016.
6. Fretheim A., B.M., *Screening for kolorektal kreft*. 2010, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten,: Oslo.
7. Fretheim A, B.M., *Forventede virkninger ved innføring av screening for kolorektal kreft i Norge: hurtigoversikt*. . 2010, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: Oslo.
8. Holme, O., et al., *Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(9): p. CD009259.
9. Fitzpatrick-Lewis, D., et al., *Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Clin Colorectal Cancer, 2016.
10. Lin, J.S., et al., *Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. JAMA, 2016.
11. Emilsson, L.H., Ø; Bretthauer, M; Cook, NR; Buring, JE; Loberg, M; Adami, HO; Sesso, HD; Gaziano, M; Kalager, M, *Aspirin Versus Screening for Colorectal Cancer Prevention: Comparative Effectiveness Network Meta-Analysis*, in *DDW*. 2016: San Diego CA, USA.
12. Shaikat, A., et al., *Long-term mortality after screening for colorectal cancer*. N Engl J Med, 2013. **369**(12): p. 1106-14.
13. Pitkaniemi, J., et al., *Effectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland*. BMJ Open Gastroenterol, 2015. **2**(1): p. e000034.
14. Berstad, P., et al., *Long-term lifestyle changes after colorectal cancer screening: randomised controlled trial*. Gut, 2015. **64**(8): p. 1268-76.
15. Kirkoen, B., et al., *Do no harm: no psychological harm from colorectal cancer screening*. Br J Cancer, 2016. **114**(5): p. 497-504.
16. Shroff, J., et al., *Reduced incidence and mortality from colorectal cancer with flexible-sigmoidoscopy screening: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(48): p. 18466-76.
17. Khakimov, N., et al., *Screening for colon cancer: A test for occult blood*. Int J Risk Saf Med, 2015. **27 Suppl 1**: p. S110-1.

18. Hamza, S., et al., *Long-term effect of faecal occult blood screening on incidence and mortality from colorectal cancer*. Dig Liver Dis, 2014. **46**(12): p. 1121-5.
19. Castells, A. and E. Quintero, *Programmatic screening for colorectal cancer: the COLONPREV study*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(3): p. 672-80.
20. Riboe, D.G., T.S. Dogan, and J. Brodersen, *Potential biases in colorectal cancer screening using faecal occult blood test*. J Eval Clin Pract, 2013. **19**(2): p. 311-6.
21. Deutekom, M., et al., *The effects of screening on health behaviour: a summary of the results of randomized controlled trials*. J Public Health (Oxf), 2011. **33**(1): p. 71-9.
22. Garborg, K., et al., *Current status of screening for colorectal cancer*. Ann Oncol, 2013. **24**(8): p. 1963-72.
23. Brenner, H., C. Stock, and M. Hoffmeister, *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, 2014. **348**: p. g2467.
24. Sigurdsson, J.A., et al., *Marginal public health gain of screening for colorectal cancer: modelling study, based on WHO and national databases in the Nordic countries*. J Eval Clin Pract, 2013. **19**(2): p. 400-7.
25. - *Nasjonal tarmkreftscreening nå!* 2016 10.08.2016; Available from: <https://kreftforeningen.no/aktuelt/siste-nyheter/--nasjonal-tarmkreftscreening-na/>.

---

# Vedlegg

---

## Søkestrategi

---

Dato for alle søk: 6.6.2016

Søk utført av Ingvild Kirkehei

Søketreff totalt: 826

Søketreff totalt etter dublettkontroll: 654

### Ovid MEDLINE

#### **Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present**

Søketreff: 314

1. exp Colorectal Neoplasms/ or ((colorectal\* or colon\*) adj2 (cancer\* or neoplasm\* or tumor\* or carcinoma\*)).tw.
2. colonoscopy/ or Colonography, Computed Tomographic/ or sigmoidoscopy/ or Occult Blood/ or exp Biomarkers, Tumor/bl or Immunochemical/ or Mass screening/ or Early Detection of Cancer/ or (colonoscop\* or Colonograph\* or sigmoidoscop\* or ifobt\* or fobt\* or (occult\* adj2 blood\*) or stool\* or fecal or faecal or (DNA and blood) or (biomarker\* adj3 (blood\* or tumor\* or molecular)) or screening or screen\* for or immunochemic\* or immunol\*).tw. or detect\*.ti.
3. random\*.mp. or trial.ti. or (phase adj2 study).tw. or (systematic\* adj2 review\*).tw. or meta-analys\*.tw,pt.
4. 1 and 2 and 3
5. (20151\* or 2016\*).ed,dp,yr,dc.
6. 4 and 5
7. remove duplicates from 6
8. animal/ not human/
9. 7 not 8

### Ovid Embase

#### **1980 to 2016 Week 23**

Søketreff: 263

11. exp \*colorectal cancer/ or exp \*colon cancer/ or ((colorectal\* or colon\*) adj2 (cancer\* or neoplasm\* or tumor\* or carcinoma\*)).tw.
12. exp colonoscopy/ or exp sigmoidoscopy/ or occult blood/ or cancer screening/ or (colonoscop\* or Colonograph\* or sigmoidoscop\* or ifobt\* or fobt\* or (occult\* adj2

blood\*) or stool\* or fecal or faecal or (DNA and blood) or (biomarker\* adj3 (blood\* or tumor\* or molecular)) or screening or screen\* for or immunochemic\* or immunol\*).tw. or detect\*.ti.

13. random\*.tw. or trial.ti. or (phase adj2 study).tw. or (systematic\* adj2 review\*).tw. or meta-analys\*.tw.

14. 11 and 12 and 13

15. (20151\* or 2016\*).dd,dp,yr,dc.

16. 14 and 15

17. remove duplicates from 16

18. animals/ not humans/

19. 17 not 18

### **Cochrane Library**

Søketreff: Cochrane Reviews 3, HTA 6, CENTRAL 240, Economic Evaluations 0

#1 ((colorectal\* or colon\*) near/2 (cancer\* or neoplasm\* or tumor\* or carcinoma\*)):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)

#2 ((colorectal\* or colon\*) near/2 (cancer\* or neoplasm\* or tumor\* or carcinoma\*)) in Other Reviews, Trials, Technology Assessments and Economic Evaluations

#3 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees

#4 #1 or #2 or #3

#5 (colonoscop\* or Colonograph\* or sigmoidoscop\* or ifobt\* or fobt\* or (occult\* near/2 blood\*) or stool\* or fecal or faecal or (DNA and blood) or (biomarker\* near/3 (blood\* or tumor\* or molecular)) or screening or screen\* for or immunochemic\* or immunol\*):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)

#6 (colonoscop\* or Colonograph\* or sigmoidoscop\* or ifobt\* or fobt\* or (occult\* near/2 blood\*) or stool\* or fecal or faecal or (DNA and blood) or (biomarker\* near/3 (blood\* or tumor\* or molecular)) or screening or (screen\* next for) or immunochemic\* or immunol\*) in Other Reviews, Trials, Technology Assessments and Economic Evaluations

#7 MeSH descriptor: [Colonoscopy] explode all trees

#8 MeSH descriptor: [Colonography, Computed Tomographic] explode all trees

#9 MeSH descriptor: [Occult Blood] explode all trees

#10 MeSH descriptor: [Biomarkers, Tumor] explode all trees and with qualifier(s): [Blood - BL]

#11 MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees

#12 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11

#13 #4 and #12 Publication Year from 2015 to 2016



[www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
September 2016  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)