

Rapport om et nasjonalt screeningprogram

31.08.16

Bestilt av Helsedirektoratet mars 2016

Innholdsfortegnelse

Rapport om et nasjonalt screeningprogram	1
31.08.16	1
Innholdsfortegnelse.....	2
Ordforklaring-forkortelser	5
Sammendrag	8
Bakgrunn	10
Rapport.....	11
Arbeidsgruppens rapport	11
Arbeidsform og møter	11
Arbeidsgruppens sammensetning - medlemmer.....	12
Forekomst og prognose for tarmkreft	13
Tarmkreft i Norge	13
Sykdomsforløp ved tarmkreft.....	15
Påvisning av tarmkreft.....	15
Utvikling fra polypp til kreft	15
Behandling av tarmkreft	16
Tarmkreftscreening.....	17
Forebyggende screening (fjerning av polypper).....	17
Tidlig-deteksjonsscreening (påvise etablert kreft på tidlig stadium).....	17
Screeningprogram for tarmkreft	18
Screening i Europeiske land	18
Ikke-programbasert screening (villscreening)	18
Screening for tarmkreft i Norge.....	19
Pågående screeningstudier og pilotprosjekt på tarmkreftscreening i Norge.....	20
Metoder for tarmkreftscreening.....	20
Fecal Occult Blood Test (FOBT)	21
gFOBT versus iFOBT	22
Endoskopi med fjerning av polypper	24
Sigmoidoskopi.....	25
Koloskopi	27
Andre billeddannende teknikker	28
Tester for molekulære markører i blod og avføring.....	29
Kjønnforskjeller	29

Alder ved screening	30
Sammenliknende effekter av screening på forekomst og dødelighet av tarmkreft	30
Erfaring fra nasjonalt pilotprosjekt for tarmkreftscreening	32
Arbeidsgruppens sammenfatning og tolkning av resultatene fra tidligere randomiserte studier og pilotprosjektet.....	34
Evaluere effekten av screening og et screeningprogram	34
Alternative strategier og metoder for et nasjonalt screeningprogram.....	35
Alternativene	35
Alternativ 1;.....	35
Alternativ 2.....	37
Alternativ 3.....	37
Arbeidsgruppens anbefalte alternativ.....	37
Informasjon til deltagerne	37
Personalbehov	38
Ressursbehov (Sentre, utstyr, personell)	39
Rom og utstyrsbehov	39
Behov for kompetanse og utdanning	39
Kvalitetskrav	40
Endoskopi.....	40
Regionalt senter for opplæring i endoskopi.....	41
Regionalt senter for opplæring i laparoskopi (Lapconor)	42
Rekruttering av patologer	42
Referansesenter	42
Bosettingsmønster.....	42
Samarbeid med primærhelsetjenesten og fastlegene.....	43
IT-behov og logistikk.....	44
Diskusjon.....	45
Tarmkreft.....	45
Effekt av tarmkreftscreening.....	45
Likeverdighet	46
Metodenes gjennomførbarhet i et nasjonalt program.....	46
Erfaringer fra pilotprosjektet for tarmkreftscreening.....	47
Endoskopikapasitet og kvalitet.....	47
Sykepleiere som endoskopører	48

Arbeidsgruppens anbefaling.....	49
Mandat for nasjonalscreeningprogram for tarmkreft.....	49
Hensyn til pågående screeningstudier	50
Konklusjoner	50
Referanser	52

Ordforklaring-forkortelser

BRAF	B-Raf proto-oncogene
CRC	Colorectal Cancer, dvs. kreft i tykktarm og endetarm. Betegnet som «tarmkreft» i denne rapporten
CT	Computer Tomografi
CTC	CT (Computer Tomografi) Koloskopi eller CT Kolografi (også Virtuell Koloskopi)
EPJ	Elektronisk pasientjournal
FOBT	Fecal Occult Blood Test. Samlebetegnelse på iFOBT og gFOBT. Metode for undersøkelse av usynlig blod i avføringen
FS	Fleksibel Sigmoidoskopi eller bare Sigmoidoskopi. Tarmkikkertundersøkelse av nedre del av tykktarmen
gFOBT	Guaiac-basert Fecal Occult Blood Test. Metode for undersøkelse av usynlig blod i avføringen uavhengig om blodet er «eget blod» (humant blod) eller blod i maten.
HRP	Høy Risiko Polypper
ICRCSN	International Colorectal Cancer Screening Network
iFOBT	Immunochemical Fecal Occult Blood Test (også betegnet som FIT). Metode for undersøkelse av usynlig blod i avføringen, men begrenset til humant blod, dvs. at prøven ikke gir utslag på blodmat (f.eks. biff). Den påviser i hovedsak blødning i tykktarmen.
Insidens	Forekomst
Intention to treat	Analyse av resultater basert på alle som er invitert til screening og ikke bare de som har møtt. Resultatet vil derfor avhenge av oppmøteandel
Invasiv	Inngrep enten via kroppens naturlige åpninger eller gjennom hud,

metode	tarm etc.
KI	Konfidens intervall beskriver usikkerheten til det oppgitte resultatet og angir i hvilket intervall den riktige verdien ligger
Kjemoterapi	Cellegiftbehandling
Koloskopi	Tarmkikkertundersøkelse av hele tykktarmen
Lokalavansert kreft	Kreft som vokser gjennom tarmveggen eller har spredt seg til lymfekjertlene rett utenfor tarmveggen
LRP	Lavrisiko polypper
Metaanalyse	Oppsummerende analyse av resultater fra flere uavhengige studier, eks. flere studier som omhandler tarmkreftscreening med sigmoidoskopi
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSI	Microsatelitt instabilitet
Mortalitet	Dødelighet angir hvor mange som dør av sykdommen
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
NORCCAP	Norwegian Colorectal Cancer Prevention Trial
NPV	Negativ Prediktiv Verdi
PAS	Pasientadministrativt system
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (NCI)
PPV	Positiv Prediktiv Verdi
RCT	Randomized controlled trial (randomisert, kontrollert studie)
Randomisere	Velge ut tilfeldig sammensatte grupper for å sikre at gruppene er sammenliknbare
RR	Relativ Risk
Sigmoidoskopi	Tarmkikkertundersøkelse av nedre del av tykktarmen

TNM	Tumor Node Metastasis Classification System
WGO	World Gastroenterology Organisation
WHO	World Health Organization

Sammendrag

Norge har den høyeste forekomsten av tarmkreft blant kvinner i verden og er blant de 10 høyeste for menn. Forekomsten er økende og det oppdages mer enn 4000 nye tilfeller hvert år i Norge. 40% dør av sykdommen i løpet av 5 år. Tarmkreft er velegnet for screening da sykdommen utvikler seg langsomt fra forstadier, polypper.

Norge har vært et foregangsland i utprøving av screening for tarmkreft med blant annet prosjektene NORCCAP, NordICC, og det pågående pilotprosjektet på et nasjonalt tarmkreftscreeningprogram (Bowel Cancer Screening in Norway).

Studiene inkluderer p.t. mer enn 350.000 mennesker i Norge, og har gitt mye viktig kunnskap. Alle tre prosjektene er såkalte sammenlignende effekt studier, der enten en screeningmetode sammenlignes med ingen screening eller to screeningmetoder sammenlignes.

gFOBT og sigmoidoskopi er de to screeningmetodene som er prøvd ut tilstrekkelig i Norge og i andre land til å kunne si noe om effekten på forekomst og død av tarmkreft. Sigmoidoskopi er den screeningmetoden som foreløpig er dokumentert som den beste screeningmetoden, selv om den har noen utfordringer. Man forventer at full koloskopi vil være bedre, men mangler kunnskap fra randomiserte studier. Det foreligger heller ikke langtidsresultater på iFOBT testen, selv om man antar at den vil være minst like effektiv som gFOBT. Det er ulike fordeler og ulemper med de tre metodene. Det er også uklart om effekten er den samme hos begge kjønn, og det er mulig at ulike metoder ville være best i ulike segmenter av befolkningen basert på alder, kjønn og bosted.

Arbeidsgruppen anbefaler:

Det bør innføres et landsomfattende screeningprogram mot tarmkreft der to metoder, koloskopi og iFOBT sammenlignes med sigmoidoskopi som har vist best effekt i studier. Ett nytt årskull inviteres hvert år med start det året de fyller 55 år. Eksempelvis inviteres personer født 1965 i 2020.

Screeningprogrammet rulles ut gradvis over tid og geografisk, etter utbygging av lokal kapasitet og kompetanse for å sikre god kvalitet på alle ledd i screeningprogrammet.

En senere integrering av andre screeningmetoder må vurderes fortløpende. Valg og endring av screeningmetode skal gjøres på bakgrunn av resultater fra løpende utprøving og evaluering av metoder og strategier i screeningprogrammet

Bakgrunn

Helsedirektoratet skal i løpet av 2016 utrede hvordan et nasjonalt tilbud om screening mot tarmkreft kan organiseres. Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) har bestemt at forslag om nasjonale screeningprogrammer skal utredes i direktoratet, og behandles i Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten før Helsedirektoratet eventuelt kommer med en anbefaling til HOD. Etter dette vil forslaget undergå politisk behandling og eventuell oppfølging i budsjettprosessene.

I Helse Sør-Øst har det siden 2012 pågått et forprosjekt på et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft i to helseforetak (pilotprogrammet omtales nærmere på side 32). Helsedirektoratet ved strategidirektør Kjell Magne Tveit leder styringsgruppen for programmet. Prosjektledelse er i Kreftregisteret, prosjektleder er Thomas de Lange. Styringsgruppen for pilotprogrammet er involvert underveis i prosessen mot et forslag om nasjonal screening.

Beslutningsgrunnlag for et eventuelt nasjonalt screeningprogram skal baseres på resultater fra pilotprogrammet i Helse Sør-Øst, i tillegg til samlet vitenskapelig dokumentasjon og vurderinger som gjøres i prosessen. Oppsummering av resultater og erfaringer i pilotprogrammet vil fremgå i en egen statusrapport fra Kreftregisteret. I tillegg har direktoratet sendt bestilling til Kunnskapscenteret om en oppdatert kunnskapsoppsummering om effekt og kostnadseffektivitet av screening mot tarmkreft. Denne skal foreligge 1. september.

Direktoratet vil videre få utarbeidet en oppdatert kostnadsanalyse av bruk av iFOBT, sigmoidoskopi og koloskopi som alternative metoder i primærscreening mot tarmkreft.

Tidsperspektivet ved etablering av nasjonal screening er langt. Dette skyldes nødvendig planleggingstid, nasjonale budsjettprosesser, investeringer og tiden det tar å etablere sentre og å utvikle og implementere IT-verktøy, inkludert opplæring

av personell. *En nødvendig forutsetning for igangsetting av et nasjonalt program er øremerkede midler til RHF-ene til investeringer, opplæring, og drift.*

Rapport

Helsedirektoratet har i forbindelse med dette oppnevnt en arbeidsgruppe som skal skrive en rapport om hvordan et nasjonal screeningprogram kan organiseres før en diskusjon i Nasjonalt råd, slik at saken kan behandles i rådsmøtet 22. september 2016. Det foreligger en kostnadsanalyse basert på pilotprogrammet og de metodene som brukes i primærscreeningen som også vil fremlegges.

Arbeidsgruppens rapport

Rapporten ble bestilt av Helsedirektoratet i mars 2016. Arbeidsgruppen skal utarbeide en rapport om alternative strategier og metoder for et nasjonalt screeningprogram for colorectalcancer heretter kalt tarmkreft. Det skal beskrives forutsetninger, konsekvenser og fordeler og ulemper ved ulike alternative strategier. Videre skal alternative alderskohorter, geografisk utrullering, og ressursbehov, herunder behov for personell omtales. Det skal redegjøres for behov for kompetanse og utdanning. Arbeidsgruppen skal også gjøre en overordnet vurdering av IT-behov og logistikk.

Rapporten leveres til Helsedirektoratet 1. juli 2016. Fristen er senere utsatt til 1.september.

Rapporten skal, sammen med øvrige bestilte rapporter beskrevet over, danne grunnlag for diskusjon i Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten høsten 2016.

Arbeidsform og møter

Arbeidsgruppen har vært ledet av Kreftregisteret og et arbeidsutvalg med medlemmer fra arbeidsgruppen har hatt hovedansvaret for skriving av rapporten. Arbeidsgruppen har hatt tre heldagsmøter i april, mai og juni.

Arbeidsgruppens sammensetning - medlemmer

Arbeidsgruppen ledes av Kreftregisteret. Arbeidsgruppen består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene (gastroenterologer, onkolog, patolog, kirurg, sykepleier gastro), samt medlemmer fra Kreftregisteret, Norsk forening for allmennmedisin (fastlege oppnevnt fra NFA/Legeforeningen) brukerrepresentant fra NORILCO samt fageksperter fra Danmark og Sverige. Videre er det inkludert fagpersoner med spesifikk kompetanse på screening, helseøkonomi og epidemiologi i arbeidsgruppen. Helsedirektoratet har deltatt i møtene som observatør.

Arbeidsgruppens medlemmer

Edoardo Botteri, Michael Bretthauer, Ole Darre-Næss, Marianne Grønlie Guren, Margrethe Gaassand, Geir Hoff, Rolf Hultcrantz, Anita Jørgensen, Anne Karliczek, Lars Normann Karlsen, Kristine Melbye Kolbjørnsen, Thomas de Lange (Leder), Ove Juel Lange, Rune Lilleng, Morten Rasmusen, Eva Skovlund, Per Martin Sommernes, Geir Tolláli, Giske Ursin, Eline Aas

Arbeidsutvalg

Edoardo Botteri, Michael Bretthauer, Geir Hoff, Thomas de Lange (Leder)

Sekretariat

Benedicte Eilertsen, Paula Berstad

Observatører

Kjell Magne Tveit, Bente Bryhn

Forekomst og prognose for tarmkreft

Tarmkreft er den hyppigst forekommende kreftformen for menn og kvinner samlet. På verdensbasis oppdages det ca. 1,4 millioner nye tilfeller per år.¹ Prognosen for pasienter med tarmkreft er fortsatt dårlig, med 5-års overlevelse på omlag 60%.² Prognosen er sterkt assosiert til stadium av sykdommen ved diagnose. Risikoen for tarmkreft øker betydelig med alder og da særlig fra 55 års alder. Risikoen påvirkes også av sosio-demografiske faktorer som kosthold, overvekt, fysisk aktivitet og røyking³. Inntak av salicylsyre over mange år har også vist å kunne redusere forekomst og død grunnet tarmkreft.^{4, 5} Andre risikofaktorer inkluderer inflammatorisk tarmsykdom, tarmkreft i familien og visse genetiske faktorer (familiar adenomatøs polypose (FAP)).

Hovedhensikten med tarmkreftscreening er å fjerne forstadier til tarmkreft for å redusere fremtidig kreftutvikling og å oppdage kreft i et tidligere stadium for å bedre pasientens prognose og redusere behovet for omfattende behandling. Dette vil også kunne redusere samfunnets kostnader for behandling av tarmkreft.

Tarmkreft i Norge

Norge har hatt en sterk økning i forekomsten av tarmkreft de siste 50 årene og er blant landene med høyest forekomst i verden.¹ Norge har passert mange vestlige land på denne statistikken. I motsetning til Norge har USA og en del andre land opplevd en reduksjon i forekomsten de siste årene.¹

Forekomst og prognose for tarmkreft er godt kartlagt i Norge via Kreftregisteret og Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Tarmkreft er den nest vanligste kreftformen i Norge, etter prostatakreft.⁶ Risikoen for å få tarmkreft i Norge er henholdsvis 6,0% hos kvinner og 7,6 % hos menn og dødeligheten er ca. 40%. Det betyr at ca. 65 av 1000 nordmenn får tarmkreft og av disse vil omkring 26 av 1000 dø av sykdommen. I 2014 ble det oppdaget 4166 nye tarmkrefttilfeller i Norge.⁶

Symptomer oppstår hos mange sent i sykdomsforløpet og ofte for sent til at pasienten kan helbredes.

Tumor Node Metastasis (TNM) klassifiseringssystemet brukes ved tarmkreft som ved andre kreftformer. TNM klassifiserer kreften fra stadium 0-4.⁷ Prognosen på tarmkreft er veldig avhengig av hvor langt sykdommen har utviklet seg når den oppdages.³ Den siste rapporten fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft for perioden 2008-2013 viser følgende tall:

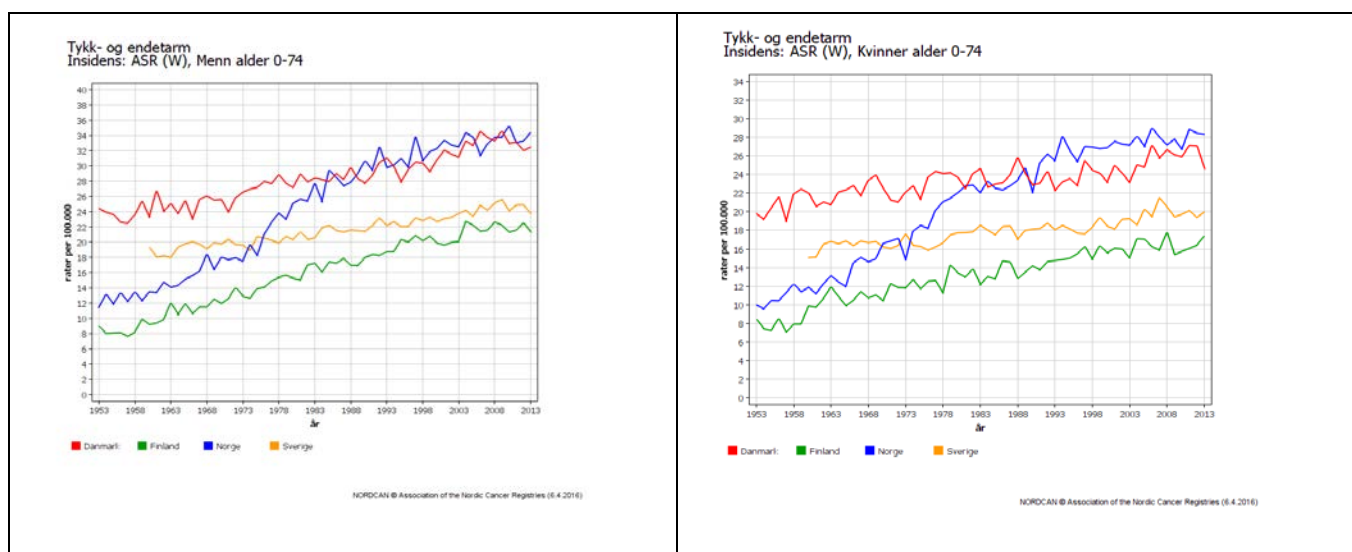
Postoperativ 90 dagers overlevelse (stadium I-III, 50-74 år): Tykktarm=97.9%,
 Endetarm=99.2%

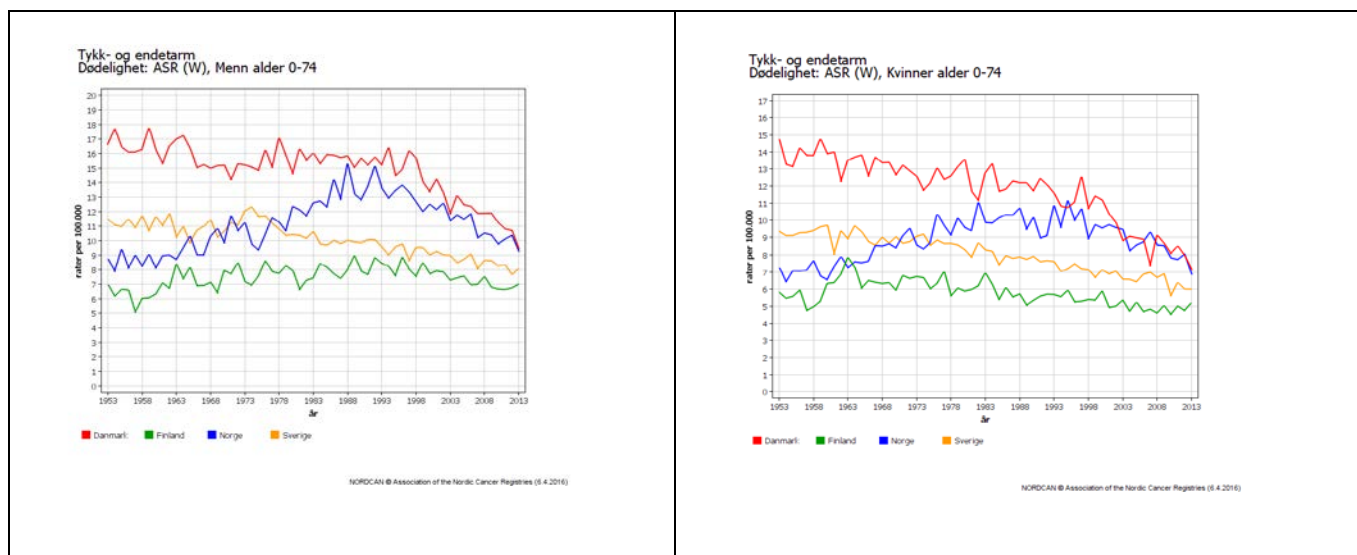
Tabell 1

Overlevelse ved tarmkreft avhengig av i hvilket stadium kreften oppdages

	5-års relativ overlevelse ved tykktarmskreft	5-års relativ overlevelse ved endetarmskreft
Stadium I	97,1%	95,9%
Stadium II	90,3%	85,3%
Stadium III	68,8%	74,8%
Stadium IV	18,8%	21,6%

Figur 1a + b. Forekomst og dødelighet av tarmkreft i de Nordiske landene.⁸





Sykdomsforløp ved tarmkreft

Påvisning av tarmkreft

Tarmkreft kan gi varierende symptomer som blod i avføringen, endret avføring eller allmennsymptomer. Hvis det foreligger symptomer på tarmkreft vil pasienten henvises fra fastlegen til spesialisthelsetjenesten i henhold til pakkeforløp for tarmkreft. Ved sykehuset planlegges det da en utredning med koloskopi supplert med røntgenundersøkelser hvis det er behov for det.

Utvikling fra polypp til kreft

De fleste tilfeller av tarmkreft utvikler seg fra godartede utvekster i tarmen, såkalte polypper. Utviklingen skjer over lang tid (5-15 år). Dette gjør tarmkreft godt egnet for screening fordi man kan oppdage og fjerne polypper for å hindre utvikling av kreftsykdom. Polypper som kan utvikle seg til kreft kalles adenomer og sagtaggede polypper (også kalt serraterete polypper). Den førstnevnte gruppen bidrar mest til utviklingen av kreft.⁹ Det er en relativt høy forekomsten av polypper i en normalbefolkningen. Om lag 1 av 3 friske norske 60 åringer og ca. halvparten av de over 70 år har polypper,¹⁰ mens forekomsten av tarmkreft er mye lavere (se over).¹¹

Behandling av tarmkreft

Når tarmkreft oppdages i et tidlig stadium med utbredelse i og i nærhet av tarmen er hensikten med behandlingen å gjøre pasienten frisk. Svulsten og regionale lymfeknuter fjernes med kirurgi. Ved stadium III og høy-risiko stadium II tarmkreft får pasientene tilleggsbehandling med cellegift etter operasjonen. Strålebehandling gis før operasjon ved lokalavansert endetarmskreft. Behandling av pasienter med tarmkreft stadium I-III registreres ved tykk- og endetarmskreftregisteret. Registeret mottar også informasjon om senere lokalt tilbakefall eller fjernspredning. Ved tarmkreft stadium IV er det ved diagnose spredning til andre organer, og prognosen er mer alvorlig. Enkelte pasienter med stadium IV tarmkreft kan kureres ved operasjon av primærsvulst og spredning, men de fleste pasienter får lindrende og livsforlengende behandling.

Kirurgisk behandling

Tarmkreft må som regel opereres med fjerning av en del av tarmen. Deretter skjøtes tarmen sammen. Tidligere ble disse operasjonene gjort åpent, men i løpet av de siste årene har flere og flere operasjoner blitt gjort laparoskopisk, kikkeshullteknikk. Hvilken teknikk det enkelte sykehus/kirurg bruker varierer og resultatene med tanke på komplikasjoner og tilbakefall varierer. På denne bakgrunn er det startet et prosjekt i Helse Sør-Øst, Lapconor hvis hensikt er å standardisere operasjonsteknikken og sikre at alle kirurger som utfører operasjonene har gode ferdigheter både for å minske komplikasjonsrisikoen og bedre langtidsoverlevelse.

Medikamentell behandling

De siste tiår har median overlevelse hos pasienter med spredning av tarmkreft økt fra omtrent 6 måneder til over to år ved bruk av moderne cellegiftbehandling og målrettet behandling. De senere år er det kommet flere nye, lovende medikamenter

mot tarmkreft med spredning. Flere prognostiske markører (MSI, BRAF) kan bidra til å selektere undergrupper av pasienter til skreddersydd behandling.¹² Disse nye medikamentene brukes foreløpig kun i kliniske studier, men alle disse nye, målrettede medikamentene øker kostnadene for kreftbehandling.

Tarmkreftscreening

Forebyggende screening (fjerning av polypper)

Screening for påvisning og fjerning av polypper kalles ofte for preventiv screening eller forebyggende screening.¹³ Hensikten er å redusere forekomsten av sykdommen. Følgelig vil også dødeligheten av sykdommen reduseres. Eksempler på metoder for forebyggende tarmkreftscreening er endoskopi (sigmoidoskopi eller koloskopi) og CT kolografi. Testene er ofte invasive (instrument eller væsker føres inn i tarmen) og krever tarmtømming, men trenger ikke å gjentas ofte. Retningslinjer for screening i USA har endret målsettingen fra primært å hindre død grunnet tarmkreft til primært å hindre utvikling av tarmkreft, dvs. forebyggende screening.¹⁴

Tidlig-deteksjonsscreening (påvise etablert kreft på tidlig stadium)

Screening som primært fokuserer på oppdagelse av kreftsvulster i tidlig stadium (der kreften kan helbredes) kalles tidlig-deteksjonsscreening. Metodene som brukes er ofte mindre invasive enn de nevnt ovenfor, men fokuserer primært på reduksjon av dødelighet av tarmkreft og ikke på å senke forekomsten av sykdommen. Disse testene må gjentas for å ha effekt, f.eks. årlig eller hvert annet år. Repeterte testinger av avføring for okkult (usynlig blod) (FOBT) og nyere metoder som påvisning av genmutasjoner i avføringen tilhører denne gruppen av screeningmetoder.¹³

Screeningprogram for tarmkreft

Tarmkreftscreening er innført som et helsetilbud til befolkningen i mange vestlige land. Målet med programmene er å redusere dødelighet av sykdommen, og å redusere forekomst av sykdommen der man bruker forebyggende screeningtester. Siden 2003 har EU-kommisjonen anbefalt sine medlemsland innføring av tarmkreftscreening – forutsatt at det utføres innenfor rammene av et organisert screeningprogram og at alle ledd i kjeden fra invitasjon til eventuell behandling av kreft og oppfølging er kvalitetssikret. Dette er viktig fordi resultater fra tidligere studier og screeningprogram i andre land ikke nødvendigvis er overførbare til eget land. Dette gjelder blant annet oppmøte.

Screening i Europeiske land

Mange screeningprogram har blitt innført før effekten har vært dokumentert i gode studier. Dette har ikke skjedd i Norge. I flere land innføres nå iFOBT i stedet for den mye billigere gFOBT, men noen (UK og Nederland) har justert opp den anbefalte grenseverdien for iFOBT til en verdi som hindrer økt andel positive screeningprøver for å klare å dekke behovet for koloskopier.

Ikke-programbasert screening (villscreening)

Dette er screening som foregår utenom organiserte screeningprogram. Initiativet til screening kommer gjerne fra personen selv som et ledd i «helsesjekk» hos fastlege, kjøp av test på apotek eller bestilling av time ved private legesentre. Dette er den mest utbredte formen for screening i USA.

EU fraråder «villscreening» fordi det er vanskelig å evaluere effekten og kvaliteten på tilbudet. På tross av at Norges foreløpig ikke har valgt å følge EUs råd om tarmkreftscreening ser det ikke ut til at det har ført til utstrakt villscreening, men vi må ta forbehold om usikre data.

Screening for tarmkreft i Norge

Det finnes flere metoder for screening av tarmkreft i motsetning til screening for andre krefttyper som brystkreft eller prostatakreft der det kun fins en metode.

Kunnskapsgrunnlaget for effekten av metodene for tarmkreftscreening er imidlertid svært varierende. For mange metoder finnes det ingen data eller data av dårlig kvalitet mht. effekt på forekomst og dødelighet av sykdommen.

Innføring av screening har ofte vært basert på et mangelfullt vitenskapelig grunnlag og screeningprogram for tarmkreft har blitt innført i flere land før det har foreligget resultater fra randomiserte studier.¹⁵ Risikoen har derfor vært og er fortsatt stor for at det innføres nasjonale screeningprogram som ikke har ønsket effekt. Det er usikkerhet knyttet opp til hvilke metoder som er best i ulike segmenter av befolkningen. Det er fremdeles usikkert hva som vil være beste metode for tarmkreftscreening i Norge. Det medisinske fagmiljøet innen tarmkreftscreening er enige om at metoder som allerede er evaluert i randomiserte undersøkelser og med svak evidens for effekt ikke bør tilbys i befolkningsscreening i Norge og at screeningprogram for tarmkreft bør fortsette å sammenligne ulike metoder for å finne den optimale metoden for Norges befolkning til enhver tid.

I forbindelse med det pågående pilotprosjektet¹⁶ på et nasjonalt tarmkreftscreeningprogram (Bowel Cancer Screening in Norway (BCSN)) som pågår i Østfold og deler av Akershus og Buskerud følges prinsippene for sammenlignede effekt forskning.¹⁷ Dette er blitt et eksempel til etterfølgelse i flere land.¹⁸ Randomisert innføring av CRC screeningprogram er gjennomført i Finland¹⁹ og i Polen har man endret sitt mangeårige koloskopiprogram til å bli en stor randomisert studie.^{18, 20} Dette er gjort for å kunne sammenligne effekten av screening med ingen screening, samt å bidra til kontinuerlig forbedring av screeningmetoder og screeningstrategi.

Pågående screeningstudier og pilotprosjekt på tarmkreftscreening i Norge

I Norge pågår det for tiden flere store randomiserte studier, den ene er en pilot på et nasjonalt program. Studiene genererer unik kunnskap om effekten av screening.

De tre studiene er:

- NORCCAP (Norwegian Colorectal Cancer Prevention) studien
En randomisert studie på sigmoidoskopi screening med 100.000 deltagere fra Telemark og Oslo. Deltagerne er fulgt opp i over 10 år.
- NordICC (Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer) studien
En randomisert studie på koloskopiscreening med 95.000 deltagere fra Aust- og Vest-Agder i Norge, samt Polen, Sverige og Nederland.
Inklusjonene ble avsluttet for ca. 1 år siden.
- Pilotprosjektet på et nasjonalt program-BCSN
En randomisert sammenligning av to screening metoder iFOBT og sigmoidoskopi med 140.000 deltagere i Vestre Viken HF og Østfold fylke (se egen rapport).

Disse aktivitetene er finansiert av offentlige midler, enten som egen post på statsbudsjettet eller ved tildelinger fra Norges Forskingsråd og andre nasjonale givere som Kreftforeningen og Helseforetakene.

Metoder for tarmkreftscreening

Det fins flere metoder for tarmkreftscreening i bruk, og nye metoder er under utprøving og utvikling. Metodene har forskjellige fordeler og ulemper og ingen er ideelle. Avføringstester kan tas hjemme og sendes til laboratoriet for analyse. Endoskopiske og røntgenologiske undersøkelser må utføres på sykehus og krever forutgående forberedelse med rengjøringen av tarmen hjemme eller på sykehuset. Metodene varierer i evnen til å påvise kreft og polypper og de representerer ulik

risiko for komplikasjoner for deltagere. Effekten av de ulike metodene avhenger i stor av hvor stor andel av de inviterte som møter.

Vi vil i det følgende konsentrere oss om screeningmetodene som er evaluert i gode studier og som kan komme i betraktning i et nasjonalt screeningprogram for tarmkreft i løpet av de neste årene, men *nye screeningmetoder for tarmkreft er under utvikling* og vil kunne bli aktuelle å vurdere i programmet i fremtiden.

To screeningmetoder er prøvd ut i store randomiserte kontrollerte studier (randomized controlled trials - RCT). Disse er screening for usynlig blod i avføringen (fecal occult blood test av typen gFOBT (se ordforklaring)) og screening med sigmoidoskopi. Det pågår randomiserte studier som sammenligner koloskopi med iFOBT (se ordforklaring) og koloskopi mot ingen screening, men resultater med effekten knyttet til forekomst og dødelighet vil ikke foreligge før om ca. 10 år.¹¹

21

FOBT baserer seg på at svulster kan blø i perioder – uten at dette syns på avføringen. Sigmoidoskopi er en undersøkelse av nedre del av tarmen (ca. 50 cm) ved hjelp av en tynn, bøyelig kikkert der tarmslimhinnen inspiseres for å avdekke kreftsvulster og polypper. Koloskopiscreening, som brukes i noen land, er en undersøkelse av endetarmen og hele tykktarmen (ca. 1 meter).

Fecal Occult Blood Test (FOBT)

Svulster i tarmen har ofte sårddannelser i overflaten som kan blø i perioder og medfører blod i avføringen. Slikt blod er gjerne usynlig for det blotte øye, men fanges opp av FOBT-tester. Hvis svulsten ikke blør på tidspunktet testen blir tatt, oppdages ikke svulsten. Polypper blør sjelden og lite. Dette er de to viktigste svakhetene med FOBT. På tross av metodens begrensninger kan effekten av testen bli ganske god i et screeningprogram hvis testen gjentas med jevne mellomrom. FOBT er en enkel test som deltagerne kan ta hjemme og sende inn til et

laboratorium med vanlig post. Metoden brukes i screeningprogram i mange europeiske land.²²⁻²⁴

gFOBT versus iFOBT

Det er to typer FOBT, gFOBT og iFOBT.²⁵ Guaiac-basert FOBT (gFOBT) gir utslag på alt blod – enten det er humant (eget) eller fra matvarer. Det må tas prøver av tre forskjellige avføringer. Den mest brukte gFOBT, Hemoccult-II, gir positivt testresultat hos 2-3% i en vanlig europeisk befolkning som screenes.²⁶

Immunokjemisk FOBT (iFOBT eller FIT) gir utslag bare på eget blod og kun en avføring testes. I tillegg gir iFOBT best utslag på blodtap fra tykktarm og mindre fra øvre mage-/tarmtraktus (f.eks. fra magesår). iFOBT kan gi bedre utslag enn gFOBT på de største polyppene (forstadier til tarmkreft). Prøvetakingen ved iFOBT er enklere enn ved gFOBT og studier viser at bytte til iFOBT med kun én avføringsprøve per screeningrunde øker deltagelsen i screeningprogrammer²⁷⁻³⁰. Derfor er mange land i ferd med å fase ut bruken av gFOBT til fordel for iFOBT i screening.

Grenseverdi (Cut-off)

Den vanligste typen iFOBT (OC Sensor, Eiken Chemicals, Tokyo, Japan) er en kvantitativ test, dvs. at den angir konsentrasjonen av blod (hemoglobin) i avføringsprøven – ikke bare om testen er positiv eller negativ for blod.

Screeningprogrammet kan derfor definere grensen for en positiv og negativ test.

Grensen for det som er vurdert å være kostnadseffektiv iFOBT screening med OC-Sensor har variert mellom 50-100 µg Hgb/L buffer i prøverøret. Ved planleggingen av den pågående screening-pilotprosjektet i Norge ble grensen satt til 75 µg Hgb/L buffer i henhold til de mest oppdaterte resultatene.³⁰ Dette gir 5-10% positive tester i befolkningscreening, dvs. at en vesentlig større andel av de screenede må ha en oppfølgende koloskopiutredning ved iFOBT enn ved gFOBT. Noen land, bl.a. UK, har derfor valgt å øke grensen til 400 µg Hgb/L buffer framfor å øke koloskopikapasiteten.

Sensitivitet og spesifisitet

En metodes sensitivitet for å oppdage f.eks. kreftsvulster uttrykker «hvor mange prosent av alle de eksisterende kreftsvulstene som blir oppdaget ved screeningen». God sensitivitet betyr «få falske negative testsvar». Spesifisitet sier på samme måte «hvor stor andel av friske blir korrekt klassifisert ved en negativ test». God spesifisitet betyr «få falske positive testsvar». En skiller mellom sensitivitet og spesifisitet for selve testen (én screeningrunde) og screeningprogrammets sensitivitet og spesifisitet (f.eks. etter 10 år med screening hvert annet år). Det viktigste er hvordan programmet fungerer – f.eks. programmets sensitivitet. Men det er også det som er vanskeligst å anslå.

Effekt på forekomst og dødelighet av tarmkreft

Screening med gFOBT hvert annet år reduserer den relative risikoen for død grunnet tarmkreft med 14% (95% konfidensintervall 6% til 22%). gFOBT screening har ingen effekt på forekomsten av tarmkreft fordi testen sjelden avdekker polypper.³¹

I et livsløpsperspektiv dør 26 av 1000 av tarmkreft. Hvis den absolutte risikoen reduseres med 14% betyr det at antallet som dør av tarmkreft vil reduseres fra 26 til 23 av 1000. Dvs. at gFOBT screening forhindrer død grunnet tarmkreft hos 3 av 1000 nordmenn, men det reduserer ikke totaldød. Flere studier viser at iFOBT har høyere sensitivitet for store polypper enn gFOBT,³² men det foreligger ikke langtidsoppfølging av iFOBT inkludert effekten på dødelighet og forekomst av tarmkreft. Det pågår tre randomiserte studier i hhv. Sverige, USA og Spania som sammenligner iFOBT mot koloskopi, men resultatene på dødelighet og forekomst forventes ikke å foreligge før tidligst om 10 år. Den spanske studien har samme grenseverdi for positiv test som det norske pilotprosjektet – 75 µg/L buffer og «baseline» data er nylig publisert.³³

Komplikasjoner

Det er ikke registrert komplikasjoner i forbindelse med at man tar FOBT prøven. Eventuelle komplikasjonene kommer i forbindelse med koloskopiutredning av dem som avgir en positiv test (se under «koloskopi»). Derfor er det viktig at screeningstesten gir få falskt positive prøvesvar for at antallet unødvendige koloskopier minimeres. En meta-analysen av FOBT screening studiene viser at alvorlige komplikasjoner (blødning, perforasjon, eller død) oppstår hos 0,03% av screening deltagerne. I den pågående spanske studien var komplikasjonsraten etter en runde med iFOBT screening 0,1%.²¹ Unødvendig fjerning av polypper er en utfordring ved alle tester.

Oppmøte

De fleste FOBT-programmene har frammøte i underkant av 50%, men noe høyere for iFOBT som krever kun én avføringsprøve per screeningrunde (17-77% oppslutning) enn for gFOBT som krever tre avføringsprøver (16-47% oppslutning).²⁴ Her er Finland et unntak med over 70% oppmøte for gFOBT screening.³⁴

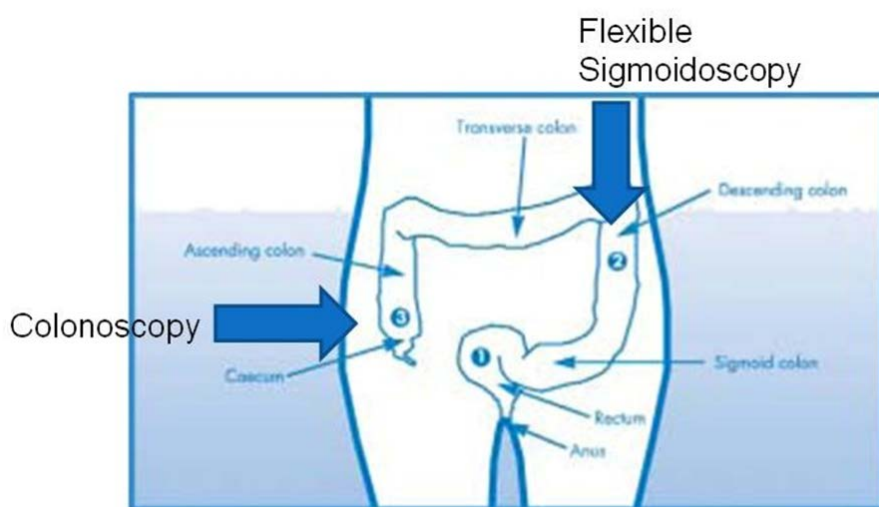
Suksess med gFOBT og iFOBT er avhengig av at programmet har høyt oppmøte ved gjentatte screeningrunder.

Endoskopi med fjerning av polypper

To endoskopiske metoder er aktuelle for tarmkreftscreening – koloskopi, en undersøkelse av hele tykktarmen med en bøyelig «kikkert» etter rengjøring av tarmen, og sigmoidoskopi der rengjøringen er enklere og ca. 50 cm av tykktarmen som måler ca. 1 meter undersøkes. Endoskopi med direkte inspeksjon av tarmslimhinnen er den beste måten å påvise og fjerne adenomer. Av polypper med mer enn 5mm diameter er 80% adenomer. Av disse igjen er ca. 5% høy-risiko adenomer med spesielt høy risiko for videreutvikling til kreft. Totalt regner man med at mindre enn 10% av adenomer blir til kreft i løpet av et liv. De fleste høy-risiko adenomer har diameter større enn 10mm. For polypper som er mindre enn

10mm har vi foreløpig ingen metode for å gradere kreftrisiko uten å undersøke dem under mikroskop etter at de er fjernet. Dette medfører en betydelig overbehandling av polypper. Begrepet «avansert neoplasi» omfatter tarmkreft, høy-risiko adenomer og «sessile, sagtakkede polypper - SSP» som er større enn 10mm. Sagtakkede polypper ble til for få år siden betraktet som ufarlige og regnes nå som mulige forløpere til kreft, spesielt i den øverste delen av tykktarmen.^{35, 36} De er ofte flate, store, utflytende, dekket av et slimlag og vanskelige å oppdage.

Figur 2: Koloskopi versus sigmoidoskopi (Bilde fra NICE 2004)³⁷



Sigmoidoskopi

Ved sigmoidoskopi inspiseres inntil nederste halvdel av tykktarmen og kan altså ikke påvise forandringer i den øvre delen av tarmen. Imidlertid har mange som har polypper/svulster i øvre delen av tarmen også forandringer i den nedre del av tarmen. Sannsynligheten for dette er størst hvis man har mer enn 2 polypper i nedre tarmavsnitt, en polypp større enn 9mm, eller alvorlige celleforandringer i polypper som påvises ved sigmoidoskopi. Mandel (2005) har påpekt at ca. halvparten av polyppene i øvre del av tykktarmen ikke blir oppdaget ved sigmoidoskopi.³⁸ De fleste polyppene finnes i den nedre halvdel av tykktarmen,

men med økende alder øker forekomsten av polypper i den øvre halvdel uten at det foreligger polypper i nedre del. Derfor vil det ved sigmoidoskopi hos disse personene ikke fremkomme et behov for full koloskopi for å oppdage polypper lenger oppe. En av ulempene med forenklet tømningsregime til sigmoidoskopi er at ca. 20% har en dårlig tømt tarm. Det medfører at man kan overse både kreft og polypper. I tillegg vil en dårlig tømt tarm kunne føre til søl med avføring som deltager og endoskopipersonal opplever som en ekstra belastning.

Effekt på forekomst og dødelighet av tarmkreft

Flere store randomiserte studier har vist at den relative reduksjonen i risiko i dødelighet og forekomst av tarmkreft er henholdsvis ca. 28% (95% konfidensintervall 21-35%) og 18% (95% konfidensintervall 10% til 27%), selv om sigmoidoskopi kun dekker nedre halvdel av tykktarmen. Effekten av polypfjerning varer i mer enn 10 år etter bare én screeningrunde med sigmoidoskopi.³⁹⁻⁴² Antall dødsfall av tarmkreft reduseres fra 26 til 19 av 1000. I tillegg reduserer sigmoidoskopi forekomst fra ca. 65 til 53 krefttilfeller per 1000.

Komplikasjoner

I den norske sigmoidoskopistudien NORCCAP-studien ble 12960 personer screenet med sigmoidoskopi. Det var ingen alvorlige komplikasjoner.⁴³ 20% fikk utført koloskopiutredning. Det var én perforasjon per 470 koloskopier – alle etter fjerning av polypper. I meta-analysen av alle randomiserte studier på sigmoidoskopi er det rapportert om en komplikasjonsfrekvens på 0,08%.³¹

Oppmøte

I den norske sigmoidoskopistudien NORCCAP var oppmøtet 63%.⁴³ I en nederlandsk studie ble gFOBT (tre prøver i én screeningrunde), iFOBT (én prøve i én screeningrunde) og «once-only» sigmoidoskopi sammenlignet. iFOBT fikk høyest oppmøte (62%), mens sigmoidoskopi fikk lavest (32%). Sigmoidoskopi

avdekket allikevel høyere andel cancer og høy-risiko adenomer i befolkningen som ble invitert (intention-to-screen) på grunn av bedre test-sensitivitet.⁴⁴ I en australsk studie fant man at kvinner vurderte belastningen ved endoskopiscreening (sigmoidoskopi eller koloskopi) å være mindre enn screening for livmorhals- og brystkreft.⁴⁵

Koloskopi

Koloskopi er endoskopisk undersøkelse av hele tykktarmen og fordrer rengjøring av tarmen på forhånd. Undersøkelsen medfører lite ubehag for de fleste, men kan for noen være svært smertefull særlig hos kvinner.⁴⁶ Det er store kulturelle forskjeller i bruk av smertestillende og beroligende medikasjon ved koloskopi.⁴⁷ I Frankrike er det utbredt bruk av narkose, i USA og Tyskland gis beroligende medisiner slik at pasienten nesten sover (dyp sedasjon), mens medikasjon gis hovedsakelig bare ved behov i Norge, dvs. ved ca. 1/3 av koloskopiene.⁴⁸ Kvaliteten på utførte koloskopier varierer. Dokumentasjon på denne variasjonen^{49, 50} førte i 2003 til opprettelse av de to første kvalitetsregistrene på koloskopi, et i Storbritannia⁵¹ og et i Norge.⁴⁸ Kvalitetssikring er senere blitt et internasjonalt erklært behov⁵² for å redusere komplikasjoner⁵³ og antall krefttilfeller som oversees ved undersøkelsen.⁵⁴

Fire pågående studier evaluerer koloskopi brukt som screeningmetode—NordICC-studien,¹¹ SCREESCO-studien i Sverige,⁵⁵ COLONPREV-studien i Spania³³ og CONFIRM-studien i USA.⁵⁶

Sensitivitet-spesifisitet

Sensitivitet for påvisning av tarmkreft er anslått til 92-99% og 88-98% for avansert neoplasi (dvs. kreft og høy-risiko adenomer).²⁴

Effekt på forekomst og dødelighet av tarmkreft

Det foreligger ikke resultater fra randomiserte studier på koloskopiscreening.

Resultatene fra de fire pågående studier vil tidligst foreligge om 8 til 10 år.

Effektestimaterne på forekomst og dødelighet av tarmkreft er derfor beheftet med betydelig usikkerhet. De randomiserte studiene som pågår er designet for å påvise en relativ reduksjon av dødeligheten på 25%.¹¹ Denne effekten er i samme størrelsesorden som det som er observert i sigmoidoskopistudiene, men pga. av koloskopis høyere sensitivitet antas det at effekten er større.

Oppmøte

Oppmøteprosenten vil ha betydning for effektiviteten. Oppmøte i de randomiserte studiene har vært svært varierende, fra 23% i Nederland til 61% i en region i Norge der deltagerne fikk telefonpåminnelse.¹¹

Komplikasjoner

Alvorlige komplikasjoner (hovedsakelig perforasjon eller blødning) forekommer i 2-3 per 1000 screening koloskopier.⁵³ I den norske delen av NordICC studien var raten av alvorlige komplikasjoner (perforasjoner eller blødninger) på 0,15%.¹¹

Andre billeddannende teknikker

Røntgenundersøkelse med dobbelkontrast gass/barium klyster (DCBE – double contrast barium enema) har ingen plass i screening. CT kolografi og kapselendoskopi⁵⁷ er metoder med potensiale, men ingen av disse er hittil blitt evaluert i høykvalitetsstudier mht. forekomst og dødelighet av tarmkreft. I motsetning til ved koloskopi kan det ved disse metodene hverken tas vevsprøver eller fjernes polypper. Begge metodene krever oppfølging med koloskopi ved positive funn, noe som vil være aktuelt hos en betydelig andel av undersøkte individer pga. den høye andelen deltagere som får påvist polypper.

Tester for molekulære markører i blod og avføring

Deler av DNA-molekylet (arvestoffet i hver celle) eller molekyler som er produkter av DNA's funksjoner (varianter av RNA) kalles molekulære markører. Unormal DNA-funksjon i svulster kan gjenfinnes som mer eller mindre svulstspesifikke markører i blod eller avføring. Det finnes en kommersielt tilgjengelig test i USA,⁵⁸ men den krever innlevering av et relativt stort volum avføring og prisen er omtrent som kostnaden for en full koloskopi. Tester for molekulære markører er fortsatt under utvikling^{59, 60} og bør testes ut innenfor rammene av screeningprogram som primært benytter en annen metodikk.

Kjønnsforskjeller

Det foreligger kun begrenset informasjon om ulikheter i effekten av tarmkreftscreening for menn og kvinner. Hittil er derfor anbefalingene like for de to kjønnene. De siste årene har det imidlertid kommet resultater fra flere store randomiserte studier som indikerer at tarmkreftscreening med FOBT eller sigmoidoskopi kan være mindre effektivt for kvinner enn for menn:

- I en stor randomisert studie fra USA som sammenligner gFOBT årlig eller annethvert år med ingen screening ble det vist at CRC dødelighet var redusert med 38% (RR 0,62; 95%KI 0,5-0,78) for menn, mot kun 17% for kvinner (RR 0,83; 95%KI 0,67-1,04) Det var dårligst effekt hos eldre kvinner (over 70 år).⁶¹
- I en nylig meta-analyse av tre av de fire store randomiserte studiene på sigmoidoskopi screening (Norge, USA, Italia) ble det vist at CRC dødeligheten reduseres signifikant for menn (RR 0,66; 95% KI 0,56-0,78), men ikke for kvinner (RR 0,85; 95% KI 0,71-1,03). Forekomst ble derimot redusert både for kvinner (RR 0,82; 95% KI 0,75-0,91) og menn (RR 0,78; 95% KI 0,73-0,83). Imidlertid var effekten hos kvinner begrenset til de under 60 år, mens det for menn også var effekt for de eldre.⁶²

Alder ved screening

Det er viktig å velge en hensiktsmessig alder for screening, dvs. screene i en alder der det kan forventes størst reduksjon i forekomst og død av tarmkreft samtidig som ulemper og risiko er minst mulig og forventet oppmøte er høyt. Den største økningen i forekomst av polypper skjer i aldersgruppen 55-60 år. Økningen i forekomst av tarmkreft kommer ti år senere. Over 65-70 års alder er det en stadig økende andel av befolkningen som bruker blodfortynnende medisiner og har sykdommer som kan forkorte forventet levetid. Dette øker også risikoen for komplikasjoner ved screening og koloskopiutredning etter avlagt positiv screeningprøve. De fleste FOBT screeningprogram tilbyr screening i alder 50-74 år. Sigmoidoskopistudiene har stort sett begrenset tilbudet til aldersgruppen 50-64 eller 55-64 år. Sigmoidoskopiscreening programmet i Storbritannia tilbyr sigmoidoskopi det året man fyller 55 år, dvs. et årskull per år.

Sammenliknende effekter av screening på forekomst og dødelighet av tarmkreft

Det foreligger ikke langtidsresultater fra studier som sammenligner to screeningmetoder, men illustrasjonene under gir et overblikk over effekten av gFOBT og sigmoidoskopi.

Tabell 2: Effektivitet (intention-to-treat) for de to screeningstestene for kolorektal kreft som er testet i randomiserte studier.

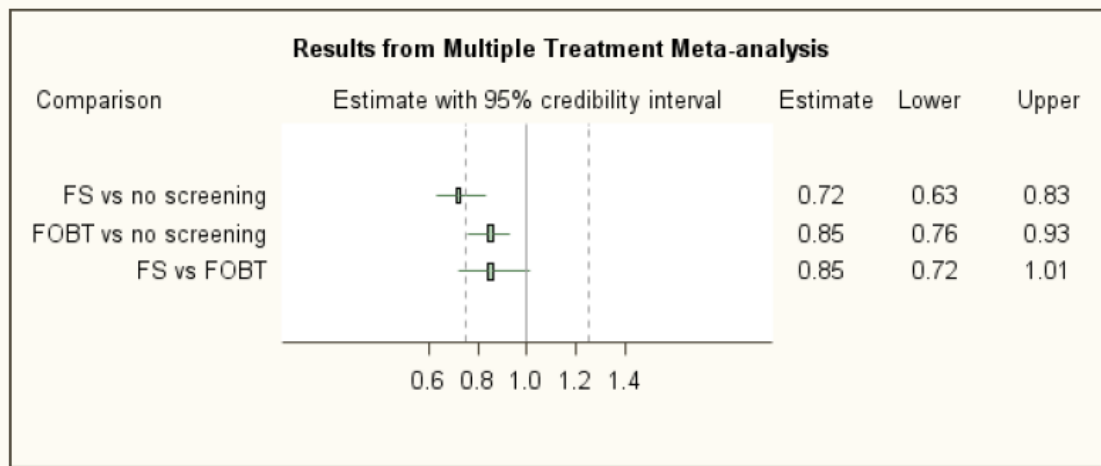
Test og effektmål	Populasjon	Screening-gruppe	Relativ effekt; RR (95%KI)	Antall deltagere	Kvalitet (GRAD)
CRC dødelighet	8 per 1000	6 per 1000	0,72	414,744	Høy
Sigmoidoskopi (1)		(5-6)	(0,64-0,83)	(5 studier)	
CRC dødelighet	8 per 1000	7 per 1000	0,86	329,642	Høy
gFOBT (1)		(6-7)	(0,80-0,92)	(4 studier)	
CRC forekomst	20 per 1000	13 per 1000	0,79	414,744	Høy
sigmoidoskopi (2)		(12-14)	(0,74-0,84)	(5 studier)	

Figur 3 Panel A og B:

Sammenligner effekten av gFOBT og sigmoidoskopi screening.

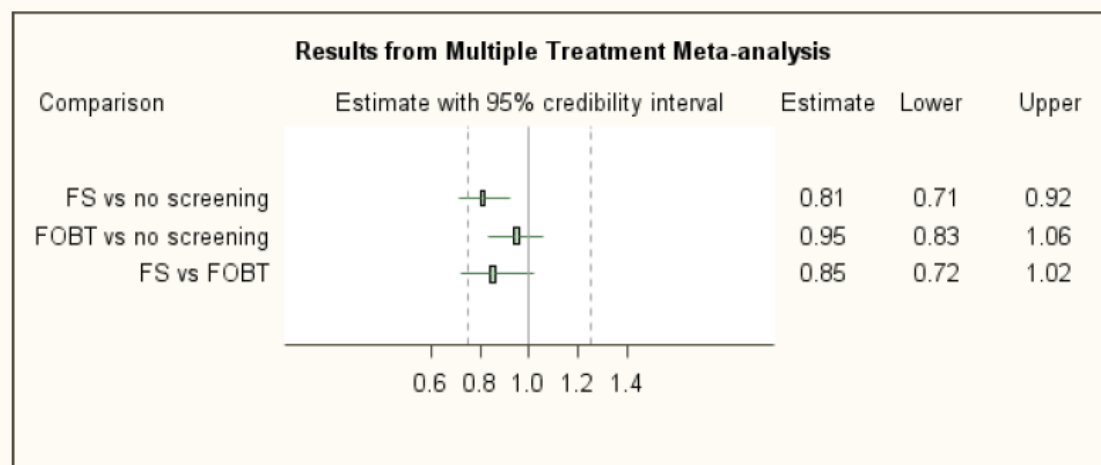
Panel A: Dødelighet

Figuren viser at dødeligheten av tarmkreft reduseres ved både screening med gFOBT og sigmoidoskopi



Panel B: Forekomst av tarmkreft

Figuren viser at forekomsten av tarmkreft reduseres ved screening med sigmoidoskopi, men ikke ved gFOBT



Tabell 3: Sammenlikning av estimerte virkninger på sykdomsspesifikk dødelighet og forekomst av norske screeningprogram med gFOBT og sigmoidoskopi.

Screeningstest	Unngåtte kreftdødsfall (95 % KI)	Unngåtte krefttilfeller (95% KI)
gFOBT 50-74 år (hvert 2. år)	136 (85 til 187)	0
Sigmoidoskopi 50-74 år (1 gang)	246 (153 til 323)	377 (285-463)

Det er en relativt liten andel av befolkningen som dør av tarmkreft og ingen av screeningmetodene for tarmkreft har kunnet påvise effekt på totaldødeligheten.

Tabell 4 gir et sammenfattende overblikk over de mest aktuelle screeningtester og deres hittil observerte oppmøte, komplikasjonsrater og funn i Norge. (tallene fra pilotprosjektet er foreløpige (iFOBT og sigmoidoskopi))

Screeningstest	Oppmøte	Alvorlige komplikasjoner (blødning, perforasjon)	Funn per invitert
iFOBT 50-74 år hvert 2. år (1 runde) (3)	58,3%	0,02%	Adenomer: 1,7% CRC: 0,2
Sigmoidoskopi 50-74 år, en gang (3)	51,2%	0,05%	Adenomer 9,5% CRC:0,2%
Koloskopi 55-64 år, en gang (4)	60,7%	0,15%	Adenomer: 18% CRC: 0,3%

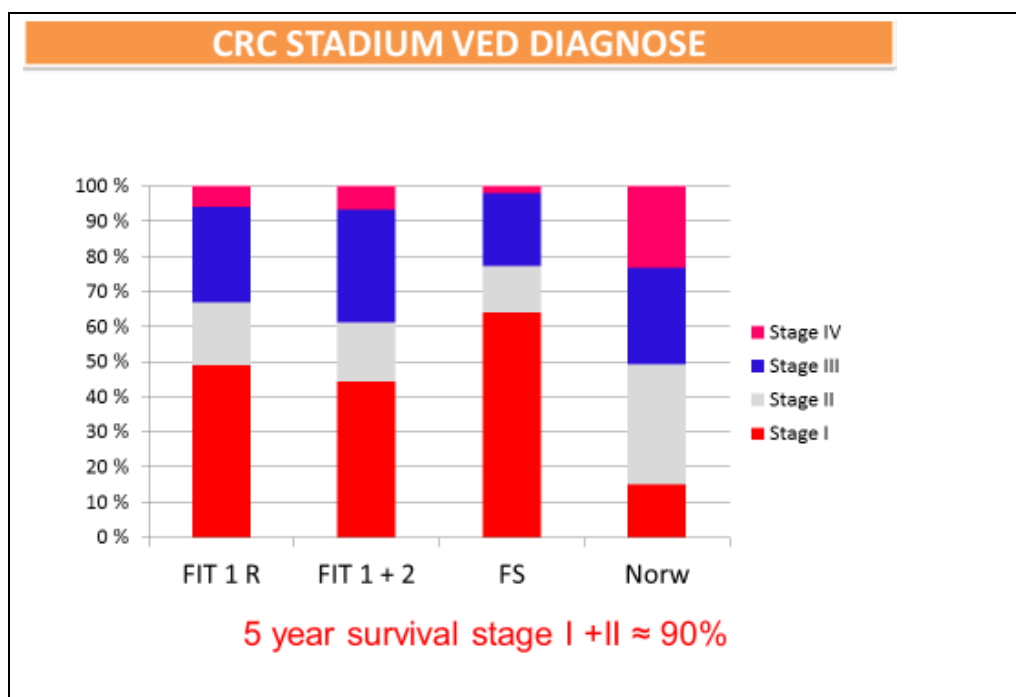
Erfaring fra nasjonalt pilotprosjekt for tarmkreftscreening

Våren 2012 startet det nasjonale pilotprosjektet for tarmkreftscreening. Prosjektet er basert på prinsippene for sammenliknede effektforskning og er organisert som et eksempel på et nasjonalt screeningprogram. Alle innbyggere i alderen 50-74 år pr

01.01.2012 bosatt i syv kommuner i Vestre Viken og alle Østfoldkommunene vil i løpet av seks år bli invitert etter randomisering til en av to metoder; avføringsprøve (iFOBT) gjentatt annet hvert år fem ganger eller sigmoidoskopi en gang. De som har positiv screeningtest henvises videre til koloskopi. Det er opprettet to screeningsentre ved henholdsvis Bærum og Moss sykehus samt et senter for analyse av avføringsprøver ved Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet. Analyser av vevsprøver gjøres ved henholdsvis patologisk avdeling i Drammen og ved Kalnes.

Foreløpige resultater vil foreligge i en egen rapport. Kort sammenfattet er oppmøtet til undersøkelsene som forventet. Nesten dobbelt så mange som forventet henvises til oppfølgende koloskopi etter en positiv screeningundersøkelse. Et viktig resultat er at man påviser kreft i mye tidligere stadier enn hvis man venter til personene får symptomer (Figur 4). Figuren under sammenligner kreftstadiene hvis kreften oppdages i screening og ved symptomer. Forskjellen kan også representere en viss grad av overdiagnostikk.

Figur 4: Kreftstadium når sykdommen oppdages ved screening sammenlignet hvis det oppdages når det har oppstått symptomer



I forbindelse med oppstart av prosjektet ble det utviklet to IT systemer. Ett for planlegging av timeboken til undersøkelsene og ett for registrering av datavariabler i forbindelse med undersøkelsene. Under hele prosjektets gang har det vært behov for å utvikle systemene videre for å få en tilfredsstillende gjennomføring.

Arbeidsgruppens sammenfatning og tolkning av resultatene fra tidligere randomiserte studier og pilotprosjektet

Det foreligger kun langtidsresultater fra to screeningmetoder; gFOBT og sigmoidoskopi. gFOBT er en metode som er på vei ut og erstattes av iFOBT og vil ikke være aktuell å bruke i et norsk screeningprogram. Sigmoidoskopi er screeningmetoden som i randomiserte studier har gitt best resultater på de to primærmålene redusert forekomst og dødelighet, men metoden er lite brukt i forhold til gFOBT, iFOBT og koloskopi.^{31, 63} Sigmoidoskopiscreening har dårligere effekt særlig hos kvinner over 60 år enn hos menn. De foreløpige resultatene fra sigmoidoskopi undersøkelsene i det pågående pilotprosjektet viser tilsvarende funn som ved tidligere studier.

Det foreligger ikke langtidsresultater for hverken koloskopi eller iFOBT, men korttidsresultatene tyder på at langtidseffektene vil være bedre for koloskopi enn for sigmoidoskopi og at iFOBT er bedre enn gFOBT. Langtidseffekten vil også avhenge av oppmøtet.

Evaluere effekten av screening og et screeningprogram

Et befolkningsbasert screeningprogram er et omfattende og ressurskrevende folkehelse tilbud. Derfor er det svært viktig å evaluere effekten fra oppstart av tilbudet for å sikre at nytteeffekten tilsvarer intensjonene. Helsetjenesten baseres på at ny medisinsk behandling alltid evalueres før rutinemessig bruk.

Randomiserte kontrollerte studier er den mest anerkjente metoden for å evaluere denne effekten. Vanligvis har man en streng utvelgelse av deltagere til randomiserte studier for å unngå påvirkning fra andre tilstander/sykdommer.

Dette gjør ofte at resultatene ikke er direkte overførbare til den generelle

befolkningen. Tradisjonelle randomiserte studier har vært brukt for evaluering av screeningmetoder uten at hele befolkningsgrupper har vært invitert.

Screening er et helsetilbud til en utvalgt del av befolkningen, definert som enten en bestemt aldersgruppe, kjønn eller befolkningsgruppe med en definert risiko. Det er derfor viktig å sammenlikne effekten i den befolkningsgruppen som skal inviteres. I det norske pilotprosjekt, i NORCCAP og i NordICC har man derfor benyttet et alternativ til tradisjonelle randomiserte studier, såkalt sammenlignede effektstudier (Comparative Effectiveness research). Hensikten med denne metoden er å besvare problemstillinger som er svært viktige for samfunnet og pasientene, det være seg effekt eller skadevirkninger av behandlinger/helsetilbud.⁶⁴ Hensikten er å gi myndigheter og bruker et bedre beslutningsgrunnlag, f.eks. ved befolkningsbaserte screeningprogram. Metoden ble vedtatt innført i American Recovery and Reinvestment Act of 2009.⁶⁵

Alternative strategier og metoder for et nasjonalt screeningprogram

Etablering av et nasjonalt program for tarmkreftscreening vil kreve en plan for hvordan kapasiteten skal bygges ut. Utbyggingen av kapasiteten bør også ta hensyn til langsiktige behov hvis de foretrukne metodene skulle endre seg, f.eks. fra koloskopi mot avføringsprøver, blodprøver eller automatiserte endoskopiske undersøkelser. I dette tilfelle vil koloskopi kun bli brukt som en behandlingsmetode for fjerning av polypper og vevsprøvetaking av svulster.

På grunn av mangel på kvalifisert personell er det per dags dato ikke praktisk gjennomførbart å starte et landsdekkende screeningprogram umiddelbart.

Opprettelsen av et nasjonalt program vil kunne starte tidligere hvis man velger å bygge opp kapasiteten gradvis i område etter område.

Alternativene

Alternativ 1;

Arbeidsgruppen har kommet frem til at en realistisk løsning vil være å dele Norge opp i 5 likeverdige befolkningsområder (område 1-5 i eksemplet under) og begynne

med ett årskull i ett område. Deretter inviteres innbyggere i et nytt område hvert år. Spesifikt foreslår vi at tilbudet bør gis til 55-åringer. Et årskull i Norge er ca. 65.000 personer, det betyr at det vil være ca. 13.000 personer i et årskull i hvert av de 5 områdene. I løpet av 5 år vil tilbudet bli landsdekkende og i løpet av 15-20 år vil årskullene som da er i alderen 55 til og med 70 år hatt fått et likeverdig screeningtilbud.

Hvis man ønsker å invitere flere årskull samtidig vil utrullingshastigheten måtte reduseres vesentlig.

Modellen kan benyttes til å sammenlikne to eller tre metoder. Eksemplet under viser et alternativ med tre metoder, sigmoidoskopi (FS), koloskopi (kolo) og avføringstest (iFOBT). De områdene som ikke inviteres brukes som kontrollgruppe.

Hvilke metoder man velger å sammenligne er uten betydning for å illustrerer en tenkt gjennomføring. De områdene som ikke inviteres til en av de tre screeningmetodene benyttes som en ubehandlet kontrollgruppe i evaluering av programmet. Antallet i de fargelagte rutene er antall personer som inviteres. Rest betegner den gruppen fra andre områder som ikke inviteres.

Tabell 5 Modell for implementering av et screeningprogram

År/område	FS	Kolo	iFOBT	FS	Kolo	iFOBT	FS	Kolo	iFOBT	FS	Kolo	iFOBT	FS	Kolo	iFOBT	Rest
	1	1	1	1-2	1-2	1-2	1-3	1-3	1-3	1-4	1-4	1-4	1-5	1-5	1-5	år 1-5
	4300	4300	4300	8600	8600	8600	12900	12900	12900	17200	17200	17200	21500	21500	21500	52000
				4285	4285	4285	8571	8571	8571	12856	12856	12856	17141	17141	17141	39000
							4268	4268	4268	8536	8536	8536	12805	12805	12805	26000
										4252	4252	4252	8503	8503	8503	13000
													4234	4234	4234	0

I praksis vil det fungere slik. I 2020 vil man invitere kvinner og menn som er født 1965 og fyller 55 det året og er bosatt i område 1 i Norge, dvs. 1/5 av det årskullet i Norge. I 2021 vil man invitere alle som er født 1966 og er 55 år i område 1 og 2 dvs.

2/5 av det årskullet i Norge. De som var 55 år i 2020 i område 1 har blitt 56 år og noen dør slik at gruppen er redusert fra 6500 til 6478.

Etter 5 år vil man i område 1 ha invitert fem årskull og det første årskullet har blitt 5 år eldre, av de opprinnelige 6500 i hver gruppe har noen dødd slik at det gjenstår 6400 i gruppen. I det siste området er det kun invitert ett årskull etter 5 år.

Alternativ 2

Arbeidsgruppen har også skissert et eksempel (se vedlegg) der man inviterer alle i aldersgruppen 55-74 år og bygge ut et nasjonalt program over 5 år. Modellen vil være svært kostnadskrevende initialt og den vil også kreve at man bygger opp en overkapasitet som det på sikt ikke er behov for.

Alternativ 3

Det siste alternativ er å invitere kun til å undersøke med én metode, f.eks. avføringstest, iFOBT uten å sammenligne med minst én av de to andre aktuelle metodene. Det vil kreve mindre kapasitet de første årene, men beregninger fra pilotprosjektet viser at kapasitetsbehovet og kostnadene på sikt vil bli tilnærmet de samme som for sigmoidoskopi og koloskopi fordi iFOBT testen baseres på at testen gjentas hvert annet år, men de endoskopiske metodene gjennomføres en gang.

Arbeidsgruppens anbefalte alternativ

Alternativ 1 legges til grunn som det beste og mest realiserbare alternativet

Informasjon til deltagerne

Oppmøte til alle former for helsehjelp er basert på informert samtykke. Dette er særskilt viktig for deltagelse i screening der kun en liten del av befolkningen vil ha nytte av tilbudet. Imidlertid er det utfordrende å utforme god og balansert informasjon til de som blir invitert til screening slik at de får mulighet til et valg de er tilfreds med. Denne informasjonen må være entydig og klar og presentere potensiell nytte av screening, metodenes begrensninger og mulige komplikasjoner. Utarbeidelsen og evaluering av informasjonen vil være et viktig arbeid frem til eventuelt etablering av et nasjonalt program.

Personalbehov

Vi har beregnet personalbehovet og kostnader ut i fra arbeidsgruppens anbefalte alternativ og under forutsetning at oppmøtet blir ca. 50 % som i pilotprosjektet i begge armer. Det første året trengs det en endoskopikapasitet på 3250 screeningkoloskopier, 3250 sigmoidoskopier og 350 oppfølgende koloskopier etter positive sigmoidoskopier. Dette tilsvarer omtrent kapasiteten til det pågående pilotprosjektet. Til det arbeidet har man trengt 4 legestillinger (endoskopører), 2 spesialister i patologi, 8 sykepleiere, 2 bioingeniører og 3 sekretær stillinger. Denne løsningen er basert på driften ved to store sentre, men det er betydelig usikkerhet hvordan dette skal ekstrapoleres til en nasjonal infrastruktur fordi flere endoskopisentre og patologiavdelinger vil få ansvaret for små andeler av befolkningen som screenes. Ved flere sykehus vil arbeidsmengden ikke tilsvare en hel stilling og dette vil kunne ha stor betydning for antall stillinger som må opprettes.

Det er ca. 40 sykehus som utfører koloskopi og 17 patologiavdelinger i Norge. De fleste av disse enhetene vil bli involvert i screening. Det antas derfor at det totalt vil måtte opprettes ytterligere 25 overlegestillinger i gastroenterologi (endoskopører), 17 overlegestillinger i patologi (1 per avdeling), 40 sykepleiere, 12 bioingeniører, og 15 sekretær stillinger. I tillegg vil det være nødvendig å etablere kapasitet for kontroller etter positive koloskopier både innen gastroenterologi og patologi.

Det har innenfor tidsrammen arbeidsgruppen har hatt til rådighet ikke vært mulig å kartlegge sykehusstrukturen i landet og lage en detaljert behovsplan for hvilke sykehus/endoskopiavdelinger det vil være nødvendig å involvere i et nasjonalt program.

Erfaringer fra pilotprosjektet har vist at det er lett å rekruttere leger til spesialiseringsstillinger og bioingeniører. Derimot kan det bli en utfordring å rekruttere ferdige spesialister og sykepleiere.

Det har ikke vært innenfor arbeidsgruppens mandat å vurdere tilgangen på ferdige spesialister. Temaet har vært diskutert og arbeidsgruppen ser med stor bekymring

på den eksisterende mangelen særlig på spesialister i patologi og gastroenterologi. Det vil være en forutsetning for gjennomføringen av et nasjonalt screeningprogram at dette umiddelbart kartlegges grundig og at det lages en realistisk plan for hvordan denne mangelen kan avhjelpes, dette gjelder særlig opprettelse av nødvendige utdanningsstillinger.

Ressursbehov (Sentre, utstyr, personell)

Sekretariatsfunksjonen fra pilotprosjektet bør tillegges en nasjonalfunksjon med en leder, en koordinator, en planlegger/datamanager og 6 medarbeidere til kvalitetssikring av programmet, oppfølgende behandling og kontroller. I tillegg må de arbeide med uttesting av nye screeningmetoder.

Et nasjonalt screeningprogram for tarmkreft vil øke behovet for både leger som utfører endoskopi, patologer, sykepleiere som assisterer ved endoskopi, bioingeniører og merkantilt personell. Ressursbehovet vil være svært avhengig av hvordan man velger å implementere screening - både valg av screeningmetode og årskull som inviteres vil påvirke. Personellbehovet er beskrevet i kapitlet om modeller for utrulling.

Rom og utstysrbehov

Hvis man velger modellen med å invitere ett årskull kan man estimere utstysr og rombehov. Økningen i kapasitet vil tilsvare ytterligere 16 endoskopistuer på landsbasis med tilhørende fasiliteter. Imidlertid er det en del usikkerhet rundt dette behovet, og det er behov for en mer detaljert kartlegging. Ved mindre sykehus kan det foreligge ledig romkapasitet, mens det i mange sentrale områder allerede er mangelfull romkapasitet. Erfaringer fra pilotprosjektet tilsier at det vil koste ca. 3 millioner å ferdigstille et endoskopirom med tilhørende utstyr og maskiner for rengjøring.

Behov for kompetanse og utdanning

Kvalitetskrav

Suksessen til et screeningprogram (for samfunnet og for den enkelte deltager) er avhengig av høy kvalitet i alle ledd; fra selve screeningen til oppfølgende behandling og kontroller. Suboptimal kvalitet vil redusere effekten av programmet og øker risikoen for negative effekter for deltagerne.

Dette betyr at nødvendig struktur for god opplæring og kompetanseutvikling må være på plass før nasjonal screening etableres. Økonomiske midler til dette må bevilges i god tid før oppstart av screeningen.

Screeningkjeden består av følgende ledd; screeningmetode (sigmoidoskopi, avføringsprøve, koloskopi) oppfølgende koloskopi med fjerning av polypper/svulster, kirurgisk og evt. onkologisk behandling av svulster og kontroll etter behandling. Analyse av avføringstester er automatisert og leverandør av utstyr har ansvaret for at testen gir stabile resultat.

Endoskopi

De fleste endoskopier er rutineundersøkelser som utføres på de fleste sykehus i landet og det utføres samlet ca. 150.000-200.000 (koloskopi, sigmoidoskopi, gastroskopi, enteroskopi og ERCP) endoskopier i Norge årlig. Undersøkelsene er operatørvhengige metoder og man vet både fra internasjonale studier og det nasjonale kvalitetsregisteret Gastronet⁶⁶ at kvalitetene på undersøkelsene er varierende.^{11, 67, 68} Når det gjelder koloskopi og sigmoidoskopi medfører dette at både polypper/svulster kan bli oversett eller ikke komplett fjernet, med påfølgende risiko for forsinket diagnose eller tilbakefall. I tillegg påføres mange pasienter unødvendige smerter og risiko for komplikasjoner i forbindelse med undersøkelsen.

Ettersom det utføres et stort volum endoskopier ved de fleste norske sykehus, deriblant koloskopi og sigmoidoskopi, vil hovedtyngden av opplæringen måtte være desentralisert. Endoskopiopplæringen i Norge har på mange steder vært usystematisk og det har vært avsatt meget begrensede ressurser til opplæring

uavhengig av om opplæringen er blitt gitt ved regionale eller lokale sykehus. Derfor vil det være en forutsetning å bygge opp en god infrastruktur for opplæring.

Regionalt senter for opplæring i endoskopi

I forbindelse med det pågående pilotprosjektet er det etablert et regionalt senter for opplæring i gastrointestinalendoskopi på prosjektbasis. Sentret er tilknyttet Oslo Universitetssykehus.

Det foreligger 4 mål for sentret:

1. Etablere et nettverk av sertifiserte instruktører som kan ta ansvar for opplæring på sitt eget sykehus
2. Etablere grunnutdanning i endoskopi for nye endoskopører i samarbeid med nettverket av instruktører på lokalsykehusene
3. Tilby etterutdanning av praktiserende endoskopører
4. Opprette en sertifiseringsordning for gastrointestinal endoskopi

Sentret har per i dag utdannet 17 instruktører fra 13 sykehus. I tillegg har det bidratt i opplæringen av 16 endoskopører fra pilotprosjektet. Resultatet er at alle legene i pilotprosjektet tilfredsstiller internasjonale kvalitetsanbefalinger, men effekten varierer med mengden ressurser man har kunnet avsette til opplæring ved det lokale endoskopisenter.

Nye endoskopører/leger vil trenge kontinuerlig veiledning i ca. 6 måneder før de kan arbeide selvstendig. I denne perioden vil det være nødvendig å ha en sertifisert instruktør sammen med legen i opplæring store deler av tiden. Erfaringer så langt viser at det vil være behov for at ca. halvpartene av overlegene i fordøyelsessykdommer på hvert sykehus må være sertifiserte instruktører. På landsbasis medfører det et behov for å utdanne ca. 130 instruktører. Et nasjonalt senter vil kunne utdanne 12 instruktører og tilby introduksjonskurs til grunnutdanning og etterutdanning i koloskopi til 30 leger i året. Dette vil kunne medføre et landsdekkende nettverk av instruktører og at de fleste endoskopører i

Norge vil kunne bli sertifisert innen 2024. Gjennomføringen vil kreve et budsjett på ca. 4,0 millioner i året.

Regionalt senter for opplæring i laparoskopi (Lapconor)

Det foreligger også et omfattende opplærings og sertifiseringsbehov for kirurger som utfører kolorektal kirurgi slik at variasjon mellom operatører reduseres til et minimum. Prosjektet kan utvides til en nasjonal Laparoskopiskole for tarmkirurgi.

Rekruttering av patologer

Det er mangel på ferdig utdannede patologer og det er mange leger som ønsker å spesialisere seg innen faget, men får ikke mulighet til det grunnet mangel på utdanningsstillinger, det må lages en plan for opprettelse av nødvendige utdanningsstillinger.

I tillegg er det behov for å opprette et formelt kurs med fokus på vurdering av polypper/tarmkreft.

Referansesenter

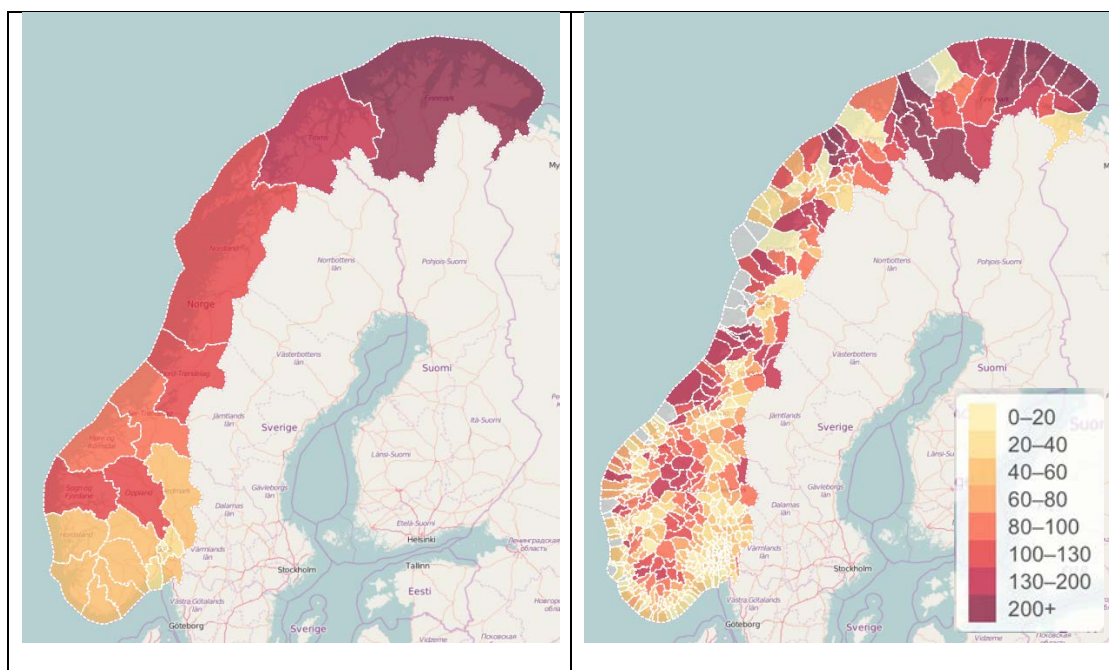
Erfaringer fra det pågående pilotprosjektet viser at det oppstår mange situasjoner der den medisinske vurderingen er svært utfordrende og der gjeldende retningslinjer har et begrenset vitenskapelig grunnlag og for eksempel ikke tar hensyn til andre medisinske tilstander. Det vil derfor være viktig å etablere multidisiplinære regionale team som kan vurdere disse vanskelige tilfellene.

Det vil også foreligge behov for etablering av regionale referansesentre som kan behandle store polypper som oppdages ved screening. Fjerning av disse trenger spesialkompetanse som bør sentraliseres.

Bosettingsmønster

Den norske geografien og bosettingsmønsteret vil by på utfordringer ved implementering av et nasjonalt screening program fordi enkelte tester og alle oppfølgende undersøkelser må utføres ved sykehus.

Reisetiden til nærmeste sykehus varierer betydelig fra landsdel til landsdel. Figuren under er hentet fra helsedirektoratets betaversjon av «Reisetid til akuttjenester»¹, som viser geografisk plassering og reisetid til offentlige sykehus. Figuren angir reisetidsintervall, målt i minutter, hvorav 90 % av befolkningen (.90 percentil) faller innenfor i respektive fylker (a) og kommuner (b).



Figur 5 a) b) På fylkesnivå viser at 90 % av befolkningen i Finnmark har minst 200 minutters reisetid til nærmeste offentlige sykehus, mens 90 % av befolkningen i Oslo har 12 minutter til nærmeste offentlige sykehus.

Ved introduksjon av nasjonal screening må det besluttes hvem som skal tilbys screening. Geografien bygger opp under argumentet om at en gradvis utrulling av et nasjonalt screeningprogram, etter fylke og/eller årskull, synes å være det eneste mulige alternativet med tanke på behovet for blant annet kapasitetsoppbygging.

Samarbeid med primærhelsetjenesten og fastlegene

Deltagere i screening er presumptivt friske mennesker, men de aller fleste vil ha et forhold til sin fastlege. Derfor vil fastlegene få en viktig rolle i et screeningprogram.

I en fremtidig utrulling av tarmkreftscreening i Norge skal fastlegene involveres slik at de kan gi råd til, og samtale med pasientene når de henvender seg med spørsmål om screening. Dette betinger at fastlegene får god informasjon og informasjonsmateriell. Det må inkluderes informasjon om hvordan fastlegene skal håndtere spørsmål fra pasienter som ikke er i målgruppen for screening, og hvordan man forholder seg til at implementeringen skal skje gradvis, noe som gjør at spørsmål om villscreening kanskje vil bli mer aktuelt etter hvert som et program blir mer kjent i befolkningen, men ikke alle regioner har fått tilbud enda.

I planlegging av implementering av programmet må det utarbeides en egen plan for informasjon og kommunikasjon til primærhelsetjenesten og fastlegene.

Det bør utarbeides både god nett-informasjon og brosjyremateriell.

IT-behov og logistikk

Dagens IT-system i pilotprosjektet er utviklet for kun å støtte pilotprosjektet og bør ikke skaleres til et nasjonalt program. Det er derfor behov for å utvikle et nytt og fleksibelt system som på en effektiv måte håndterer arbeidsflyten til hjemmetesting (f.eks. iFOBT screening) og oppmøtescreening (f.eks. sigmoidoskopi eller koloskopi). Felles for begge screeningmetodene er behovet for en sentral administrasjon til å invitere deltakere, og konsolidere informasjon om screeningdeltakere og deres prøveresultater på tvers av helseforetakene.

For oppmøtescreening er det en utfordring at organiseringen av screeningsentre, og modenhet til IT systemene hos helseforetakene setter føringer for hva som er mest hensiktsmessig. Et vesentlig moment er hvordan journalsystemet (PAS/EPJ) til helseforetakene skal benyttes i screeningprosessen. I pilotprosjektet for tarmkreftscreening benytter helseforetakene et sentral system for å administrere screeningprosessen. Dette er effektivt ved helseforetak hvor det er et stort antall screeningundersøkelser i forhold til kliniske undersøkelser, men er tungvint der antall

screeningundersøkelser er få fordi man må operere med to separate systemer (sentral screening system og lokalt EPJ/PAS). Organisering av screening vil dermed legge en føring for design av et IKT-system.

Et argument mot å benytte dagens EPJ system er at de ikke støtter strukturert rapportering som er nødvendig for å kunne drifte og evaluere screeningen.

Helseforetakene bruker mye ressurser på å videreutvikle dagens PAS/EPJ systemer. Det er derfor mulig at de helseforetak som gjør tilstrekkelige moderniseringer i dagens PAS/EPJ, og dermed oppfyller alle kravene fra Kreftregisteret om strukturert meldingsutveksling, ville kunne benytte dette. Men for de fleste helseforetak er dette lite realistisk i dag.

Disse faktorene gjør at man sannsynligvis vil være avhengig av et nytt felles nasjonalt screening system ved oppstartene av et nasjonalt program. Det vil ta minst 18 måneder fra anskaffelse til systemet er ferdig utviklet.

Diskusjon

Tarmkreft

Tarmkreft er et betydelig og økende helseproblem i den vestlige verden. Norge har høyest forekomst blant verdens kvinner, og norske menn er også blant «top-10» på statistikken.

Effekt av tarmkreftscreening

Det foreligger per i dag solid dokumentasjon på at tarmkreftscreening med gFOBT og sigmoidoskopi reduserer dødeligheten av tarmkreft. I tillegg reduserer sigmoidoskopi forekomsten av tarmkreft. gFOBT erstattes gradvis med en bedre test iFOBT, men det foreligger foreløpig ikke resultater for testens effekt på dødelighet og forekomst av tarmkreft.

Koloskopi prøves også ut i flere studier. Oppmøtet i Norge (NordICC studien) har vært som ved sigmoidoskopi. Hvis dette skulle være tilfellet også i et nasjonalt program vil metoden ha en bedre forventet effekt på dødelighet og forekomst av

tarmkreft. Effekten av de tre metodene vil i store grad avhenge av oppmøte ratene. Ingen av screeningmetodene er ideelle og det er et stort behov for å utvikle og prøve ut alternative screeningmetoder.

Likeverdighet

Screening er et helsetilbud til en definert gruppe av befolkningen som har en gitt risiko for en sykdom. Tilbudet skal tilstrebe likeverdighet for hele denne gruppen uavhengig av kjønn, sosiale/økonomisk forhold, etnisitet eller bosted. Det er imidlertid ikke klart hvordan man skal oppnå et så likeverdig tilbud som mulig med hensyn på at like store andeler av alle samfunnslag skal delta i screeningprogrammet, at metoden skal representere tilnærmet samme belastning i forhold til for eksempel reisevei for alle, at testens oppleves (ubehag/smerte) ganske likt i alle grupper, eller at testen har like god effekt hos begge kjønn. Disse elementene kan være motstridende ikke minst med tanke på den norske geografien og at kvinner opplever mer smerte i forbindelse med endoskopiske undersøkelser. Et annet eksempel på dette kan være; sigmoidoskopi som har vist best effekt i randomiserte studier, men rengjøringen av tarmen før undersøkelsen blir ikke god nok hos 1 av 5. I disse tilfellene vil man oppdage færre polypper.⁶⁹ På langsikt vil dette kunne gi mindre effekt på forekomst og dødelighet av tarmkreft. Hos kvinner eldre enn 60 år har sigmoidoskopi også dårligere effekt enn hos menn og det foreligger begrensede data om effekten hos kvinner i alderen 50-60 år. Utformingen av informasjonen som vedlegges invitasjonen til deltagelse i screening vil også kunne ha betydning for om tilbudet blir likeverdig.

Metodenes gjennomførbarhet i et nasjonalt program

De metodologiske fordelene og ulempene er detaljert beskrevet i kapitlet om den enkelte metode. I Norge vil man også måtte ta hensyn til den praktiske gjennomførbarheten av den enkelte metode blant annet med tanke på reisevei

til sykehuset/screening enhet. I store deler av landet vil de endoskopiske metodene være en stor tidsmessig belastning for inviterte. I tillegg vil det påløpe betydelige kostnader pga. fravær fra arbeid. Foreløpige resultater fra Sverige viser at oppmøtet til endoskopiscreening er like godt i griseendte som i sentrale strøk. iFOBT vil være en mer tilgjengelig test for denne gruppen da bare de som tester positivt vil ha behov av koloskopi. Oppmøtet i iFOBT gruppen i Sverige er omtrent det dobbelte sammenlignet med koloskopi.

Sigmoidoskopi har vist best effekt i randomiserte studier, men en positiv test vil bety en ekstra reise til sykehuset. Dette vil kunne ha stor betydning hvis man bor langt fra sykehuset. Det kan eventuelt avhjelpest ved at man oppretter mobile endoskopienheter.

Koloskopi har potensielt enda bedre effekt enn sigmoidoskopi, men har også en del utfordringer som befolkningsundersøkelse, blant annet stiller den enda større krav til endoskopikapasitet, og gir noe større belastning på den enkelte.

Erfaringer fra pilotprosjektet for tarmkreftscreening

BCSN-pilotprosjektet har pågått i fire år ved to screeningsentre og et senter for analyse av avføringsprøver.

Oppmøtet til undersøkelsene har vært noe lavere enn ved tidligere studier, men er tilfredsstillende til å oppnå en langtidseffekt. Funnene ved undersøkelsene har vært som forventet og alvorlige komplikasjoner forårsaket av polypfjerning ligger på et lavt nivå. Det har vært stor turnover av både leger og sykepleiere og dette har medført at det har tatt lengre tid å invitere deltagerne enn forventet. På den andre siden har man via prosjektet rekruttert mange leger og sykepleiere til spesialiteten gastroenterologi/endoskopi og bidrar til å redusere mangelen på legespesialister.

Endoskopikapasitet og kvalitet

Det er lange ventetider på endoskopiske undersøkelser ved mange sykehus.

Årsaken til dette kan være flere: Underkapasitet i forhold til befolkningsunderlaget eller overforbruk. En nylig publisert norsk studie har vist at ca. 20 prosent av

koloskopiundersøkelsene var utført uten relevant indikasjon og at undersøkelsene da ga liten eller ingen diagnostisk nytte.⁷⁰ Dette tyder på at man må jobbe med to parallelle løsninger for å eliminere ventelistene, bedre kapasiteten der den er mangelfull og samtidig forsikre seg om at så stor andel som mulig av undersøkelsene har relevant indikasjon.

Uansett screeningmetode, så fører screening til koloskopi for svært mange. Disse faktorene taler sterkt for at man kun planlegger å invitere ett nytt årskull hvert år uavhengig av primær metode.

Data fra kvalitetsregistret Gastronet viser betydelig variasjon i kvaliteten på koloskopiene. Tilsvarende variasjon var observert i Storbritannia, men etter at det er etablert en systematisk opplæring av alle endoskopører og instruktører har kvaliteten bedret seg radikalt.⁶⁷ Det viser at det kreves systematisk og intensiv opplæring for å bli en god koloskopør. Endoskopiopplæring vil bety mye for kvaliteten både i klinisk virksomhet og i screening og vil være et viktig ledd i å opprette et system for sertifisering av endoskopørene med senere resertifisering. Dette fører til høykvalitetsendoskopier og vil også ha stor betydning for pasientgrupper som har inflammatorisk tarmsykdom eller henvises til pakkeforløp for tarmkreft.

Sykepleiere som endoskopører

I flere land har sykepleiere blitt lært opp som endoskopører, med tilfredsstillende resultater.⁶⁷ Dette har også vært vurdert i Norge, men i Norge er det betydelig mindre forskjell i lønnsnivået mellom leger og sykepleiere enn i mange andre land og det er en betydelig mangel på sykepleiere. Dette har nok vært medvirkende til at insitamentet ikke har vært like stort for en slik endring i Norge og at sykepleier-endoskopører ikke er et så attraktivt alternativ i øyeblikket. Dette kan endre seg og situasjonen bør vurderes fortløpende.

Arbeidsgruppens anbefaling

Sigmoidoskopiscreening er den metoden som har redusert tarmkreft dødelighet og forekomst mest i studier. Allikevel er det usikkerhet rundt hva som vil være det beste alternativet i Norge både fordi andre metoder iFOBT og koloskopi ikke er tilfredsstillende testet og fordi Norge har spesielle geografiske utfordringer.

Imidlertid kan det vise seg særlig i et land med spredt bosetning at screening med iFOBT kan være mer kostnadseffektivt. Koloskopi vil sannsynligvis vise seg å være mer kostnadseffektivt hvis oppmøtet blir tilnærmet det samme som ved sigmoidoskopi. Resultater fra NordICC studien tyder på at det er tilfellet.¹¹

Arbeidsgruppen anbefaler derfor at sigmoidoskopi, koloskopi og iFOBT sammenlignes i Norge for å sikre at man gir et mest mulig likeverdig og kostnadseffektivt tilbud til befolkningen. Hvis ytterligere resultater fra pilotprosjektet i 2018-2019 gir vesentlig tilleggsdata kan man eventuelt velge bort en av metodene.

Vurdering av gamle og utprøving av ny screeningmetoder må vurderes fortløpende, i samråd med screeningprogrammets styringsgruppe. Tester som senere kan vurderes vil være CT kolografi, kapselendoskopi, genetiske tester i blod eller avføring og andre fremtidige metoder.

Hvis man velger å ikke innføre et nasjonalt screeningprogram, må det forventes raskt økende bruk av villscreening. Det vil utsette befolkningen for et «screeningtilbud» som ikke kan kvalitetssikres eller evalueres.

Arbeidsgruppen anbefaler å tilby screening til personer det året de fyller 55 år.

Dette fører også til at screeningkapasiteten raskt etableres på nivået som trengs på langsikt for å håndtere én ny alderskohort hvert år.

Mandat for nasjonalscreeningprogram for tarmkreft

Internasjonalt erkjennes det at det fortsatt mangler vesentlig kunnskap om tarmkreftscreening derfor mener arbeidsgruppen at et tarmkreftscreeningprogram må ha et mandat for hele tiden å utvikle og optimalisere tilbudet innenfor rammene

av et Comparative Effectiveness Research (CER) konsept for å fylle eksisterende «kunnskapshull».¹⁷ Dette er en forutsetning for å kunne finne ut hvilke metoder som virker best og som er mest kostnadseffektive over tid i Norge.

Selv om kvinner stort sett er flinkere til å møte til screening enn menn, viser det seg at både gFOBT og sigmoidoskopi gir langt dårligere gevinst for kvinner enn for menn. Årsaken til dette er ukjent. I Europa er snart hele befolkningen i aktuell screeningalder dekket av et screeningprogram. Utprøvinger må derfor skje innenfor rammene av disse programmene.

Ettersom prognosen for sykdommen er dårlig uten screening og prisen på livsforlengende behandling synes å øke voldsomt, vil screening kunne være både kostnads-effektivt i forhold til aksepterte normer og kostnads-besparende.⁷¹

Hensyn til pågående screeningstudier

De tre pågående screeningstudiene (NORCCAP, NordICC og tarmkreftscreening pilotprosjektet) i Norge vil bidra til betydelig kunnskap om effekten av tarmkreftscreening. Derfor er det svært viktig at en videre utrulling av tarmkreftscreening i Norge tar hensyn til dette for å unngå at verdifull kunnskapsgenerering går tapt.

Konklusjoner

1. Det bør innføres landsomfattende screening mot tarmkreft med gradvis utvidelse for å bygge opp kapasitet og sikre god kvalitet på alle ledd i screeningprogrammet.
2. Innføringen forutsetter at det umiddelbart etableres en infrastruktur for systematisk opplæring i endoskopi og laparoskopisk kirurgi
3. Patologitjenesten må sikres ved etablering av nasjonale kvalitetsstandarder, organisert opplæring og rekruttering
4. Kvaliteten på endoskopitjenesten må dokumenteres før det er aktuelt å starte screening i et område og kvaliteten må fortløpende monitoreres

5. Ved implementering av et screeningprogram foreslås derfor først en sammenligning mellom full koloskopi, sigmoidoskopi og iFOBT for ett årskull hvert år det året de fyller 55 år.
6. Valg av screeningmetode skal styres av resultater fra løpende utprøving og evaluering av metoder og strategier i screeningprogrammet for hele tiden å optimalisere helsetilbudet.

Referanser

1. Globocan 2012, Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. In: Globocan, ed. International Agency for Research on Cancer 2012.
2. Guren MG. Årsrapport Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft In: Norway CRo, ed: Cancer Registry of Norway, 2015.
3. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:638-58.
4. Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016.
5. Emilsson L, Holme O, Bretthauer M, et al. Su1037 Aspirin versus Screening for Colorectal Cancer Prevention: Comparative Effectiveness Network Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2016;150:S452.
6. Larsen IK, Myklebust TÅ, Robsahm TE, et al. Cancer in Norway. 2014 ed: Cancer Registry of Norway, 2015.
7. Kjellmo A, Drolsum A. [Diagnosis and staging of colorectal cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127:2824-8.
8. NORDCAN prosjektet. www-dep.iarc.fr/NORDCAN/no, 2015.
9. Bretthauer M, Hoff G. [Prevention and early diagnosis of colorectal cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127:2688-91.
10. Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, et al. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996;39:449-56.
11. Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M, et al. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016.
12. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-6.
13. Robertson DJ, Kaminski MF, Bretthauer M. Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut* 2015;64:982-90.
14. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
15. Hoff G. Gastrointestinal cancer screening: screening may release new research funding to improve health service also in routine clinics. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:718-26.
16. Bowel Cancer Screening in Norway-et pilotprosjekt på et nasjonalt screeningprogram. <http://www.kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Tarmkreftscreening>, 2012.
17. Bretthauer M, Hoff G. Comparative effectiveness research in cancer screening programmes. *BMJ* 2012;344:e2864.
18. Kaminski MF, Kraszewska E, Rupinski M, et al. Design of the Polish Colonoscopy Screening Program: a randomized health services study. *Endoscopy* 2015;47:1144-50.
19. Malila N, Anttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in Autumn 2004. *J Med Screen* 2005;12:28-32.
20. Hoff G. Look to Poland! Conversion from opportunistic screening to a randomized, national screening program for colorectal cancer. *Endoscopy* 2015;47:1104-5.

21. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706.
22. Benson VS, Atkin WS, Green J, et al. Toward standardizing and reporting colorectal cancer screening indicators on an international level: The International Colorectal Cancer Screening Network. *Int J Cancer* 2012;130:2961-73.
23. Altobelli E, Lattanzi A, Paduano R, et al. Colorectal cancer prevention in Europe: burden of disease and status of screening programs. *Prev Med* 2014;62:132-41.
24. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015;64:1637-49.
25. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015;64:1327-37.
26. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-9.
27. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, et al. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 2005;12:83-8.
28. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
29. Hughes K, Leggett B, Del Mar C, et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health* 2005;29:358-64.
30. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009;100:1103-10.
31. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:Cd009259.
32. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2009;101:1274-81.
33. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706.
34. Paimela H, Malila N, Palva T, et al. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. *Br J Surg* 2010;97:1567-71.
35. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315-29; quiz 1314, 1330.
36. Holme O, Bretthauer M, Eide TJ, et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 2015;64:929-36.
37. Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Manual Update. <https://www.nice.org.uk>: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2004.
38. Mandel JS. Screening of patients at average risk for colon cancer. *Med Clin North Am* 2005;89:43-59, vii.
39. Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;312:606-15.

40. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624-33.
41. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366:2345-57.
42. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1310-22.
43. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, et al. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:635-42.
44. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59:62-8.
45. Nicholson FB, Korman MG. Comparison of endoscopic procedures for colorectal cancer screening in women with mammography and Pap smear. *Gastrointest Endosc* 2004;60:400-7.
46. Holme O, Moritz V, Bretthauer M, et al. [Pain in connection with colonoscopy in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013;133:1074-8.
47. Terruzzi V, Paggi S, Amato A, et al. Unsedated colonoscopy: A neverending story. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:137-41.
48. Moritz V, Bretthauer M, Holme O, et al. Time trends in quality indicators of colonoscopy. *United European Gastroenterol J* 2016;4:110-20.
49. Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, et al. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004;53:277-283.
50. Bretthauer M, Skovlund E, Grotmol T, et al. Inter-endoscopist variation in polyp and neoplasia pick-up rates in flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1268-74.
51. Valori R, Sint Nicolaas J, de Jonge V. Quality assurance of endoscopy in colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:451-64.
52. Atia MA, Ramirez FC, Gurudu SR. Quality monitoring in colonoscopy: Time to act. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:328-35.
53. Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;20:659-71.
54. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.
55. Screening of Swedish colons. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078804>, 2016.
56. CONFIRM trial. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT1239082>, 2016.
57. Levine MS, Yee J. History, evolution, and current status of radiologic imaging tests for colorectal cancer screening. *Radiology* 2014;273:S160-80.
58. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;371:187-8.
59. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014;63:317-25.
60. Ransohoff DF, Martin C, Wiggins WS, et al. Assessment of serum proteomics to detect large colon adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2188-93.
61. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1106-14.

62. Holme O, Schoen RE, Senore C, et al. Mo1710 Effectiveness of Flexible Sigmoidoscopy Screening in Men and Women. A Meta-Analysis of Three Large Randomized Trials. *Gastroenterology* 2016;150:S758-S759.
63. Elmunzer BJ, Singal AG, Sussman JB, et al. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;81:700-709 e3.
64. Sox HC, Goodman SN. The methods of comparative effectiveness research. *Annu Rev Public Health* 2012;33:425-45.
65. American Recovery and Reinvestment Act of 2009. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ5/html/PLAW-111publ5.htm>, 2009.
66. Gastronet. https://www.kreftregisteret.no/contentassets/c05cec4708a3419283c5f9680c3d4ceb/gastronet_jandes_2014_gh210815.pdf, 2016.
67. Gavin DR, Valori RM, Anderson JT, et al. The national colonoscopy audit: a nationwide assessment of the quality and safety of colonoscopy in the UK. *Gut* 2013;62:242-9.
68. Morris EJ, Rutter MD, Finan PJ, et al. Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) rates vary considerably depending on the method used to calculate them: a retrospective observational population-based study of PCCRC in the English National Health Service. *Gut* 2014.
69. Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, et al. Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy* 2006;38:456-60.
70. Eskeland SL, Sponheim J, Dalen E, et al. Do EPAGE II guidelines help to select and prioritize patients referred to colonoscopy? *United European Gastroenterology Week. Volume 1. Berlin, Germany, 2013:A588-A615.*
71. Sieg A, Brenner H. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. *Z Gastroenterol* 2007;45:945-51.