



## **Erfaring fra nasjonalt pilotprosjekt for tarmkreftscreening 2012-2016**

Thomas de Lange og Benedicte Sofie Eilertsen

KREFTREGISTERET



## **Bakgrunn**

Etter å ha drøftet spørsmål om screening mot tarmkreft i flere møter, behandlet Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering saken 20. september 2010. I møtet ble det konkludert med at eksisterende vitenskapelig dokumentasjon ga tilstrekkelig kunnskap om effekt av tarmscreening til å starte tarmkreftscreening i Norge. Rådet anbefalte en forsiktig tilnærming ved å starte et pilotprosjekt i et eller flere geografiske områder der et tilbud om screening går ut til en avgrenset befolkningsgruppe for å få et grunnlag for å vurdere *hvordan tilbud om screening til befolkningen mest hensiktsmessig kan gjennomføres*, og å se på eventuelle negative følger for den enkelte i et folkehelseperspektiv. Bakgrunnen for anbefalingen var å skaffe erfaring fra tarmkreft-screening i Norge.

Helse og omsorgsdepartementet har nylig 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 Helse- og omsorgsdepartementet (HOD).

## **Organisering og metode**

Våren 2012 startet det nasjonale pilotprosjektet for tarmkreftscreening. Pilotprosjektet skulle i utgangspunktet være i fire år, men har blitt utvidet med to år, til 2018 blant annet fordi det påvises dobbelt så mange positive screeningtester enn forventet.

Pilotprosjektet er basert på prinsippene for sammenliknede effektforskning og er organisert som et eksempel på ett nasjonalt screeningprogram. 140 000 innbyggere i alderen 50-74 år (per 01.01.2012) folkeregistrert i syv kommuner i Vestre Viken og i alle Østfoldkommunene vil i løpet av seks år bli invitert etter randomisering til en av to screeningmetoder; avføringsprøve for usynlig blod (iFOBT/FIT, heretter forkortet iFOBT) gjentatt annet hvert år fem ganger (dvs. over 10 år) eller fleksibel sigmoidoskopi (FS) én gang. iFOBT er en hjemmetest mens FS er en endoskopisk undersøkelse som gjennomføres på sykehuset. De som har en positiv FS eller iFOBT test får tilbud om en full koloskopi (kikkertundersøkelse av hele tykktarmen).

Det er opprettet et sekretariat ved Kreftregisteret som består av leder, koordinator, planlegger, epidemiologi og statistikker.

Det er opprettet to screeningsentre ved henholdsvis Bærum og Moss sykehus, samt et senter for analyse av avføringsprøver ved Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet.

Ved screeningsentrene er det i alt ansatt 10 leger (8 endoskopører, 2 patologer), 10 sykepleiere, 3 sekretærer og 3 bioingeniører.

Halvparten av de totalt 140 000 personene som inviteres har tilhørighet til henholdsvis Moss (70 000) og Bærum (70 000). I hvert screeningområde er deltakerne fordelt likt mellom de to undersøkelsestypene, dvs. 35 000 personer inviteres til iFOBT og 35 000 inviteres til FS.

### **Formål**

Hovedmålet med pilotprosjektet er å evaluere om forekomst og dødelighet av tarmkreft reduseres ved innføring av screening. Pilotprosjektet skal også gi erfaring med hvordan et screeningprogram mottas i befolkningen og hvordan det kan gjennomføres i Norge. De endelige svarene vil ikke foreligge før i 2022-2025. Viktige suksessfaktorer er oppmøteprosent, og kvalitet på undersøkelsene og behandlingen. Det evalueres også om deltagelse i screening påvirker livstil og om det kan påføre deltagerne angst.

### **Invitasjon av deltakere**

Sekretariatet ved Kreftregisteret er ansvarlig for invitasjonsprosessen. Planleggeren bestiller ukentlig utsending av invitasjoner hos en tredjepart som printer, pakker og sender ut invitasjoner til deltakere i begge studiearmene (FS og iFOBT). Dette skal gi en jevn belastning og muligheter til å tilpasse til screeningsentrenes kapasitet. Den avhenger av andelen FS-deltakere som møter til undersøkelse, antallet som trenger oppfølgende koloskopi dvs. de med positiv primærundersøkelse enten iFOBT eller FS samt variasjoner i personalstyrken.

Samlet, til de to screeningsentrene, inviteres det månedlig omkring 800 deltakere til FS-armen, 3200 til iFOBT-armen.

Invitasjonene baseres på data fra Folkeregisteret. Ved å koble denne informasjon med Kreftregisteret sendes det ikke invitasjoner til personer som tidligere har hatt tarmkreft. Utover dette har vi ikke kjennskap til personenes medisinske tilstand. Dette medfører at personer med alvorlig sykdom, og liten eller ingen potensiell nytte av screening også blir invitert – og eventuelt møter opp/leverer inn prøve. Dette har skapt utfordrende situasjoner ved screeningsentrene og problemet øker med tiden ettersom flere inviterte blir eldre.

Derfor er det ansatt en sykepleier i 100% stilling ved hvert screeningsenter for å ringe og informere deltakere om positive prøvesvar, samt forsøke å kartlegge hvorvidt respektive deltakere har sykdommer som gjør at de ikke bør gjennomføre oppfølgende koloskopiundersøkelse. I tillegg sendes det ut skriftlig svarbrev. Invitasjonsbrevet til begge type screeningundersøkelser har blitt endret. Det er lagt til en oppfordring til deltageren om å kontakte screeningsentrene eller fastlegen hvis de har alvorlig sykdom.

## **Oppmøte**

De foreløpige resultatene viser at oppmøtet til undersøkelsene er som forventet. Av de som blir invitert til å ta avføringsprøve sender i underkant av 6 av 10 inn en prøve, mens i overkant av 5 av 10 av de som inviteres til FS møter til undersøkelse på screeningsenteret.

## **Status**

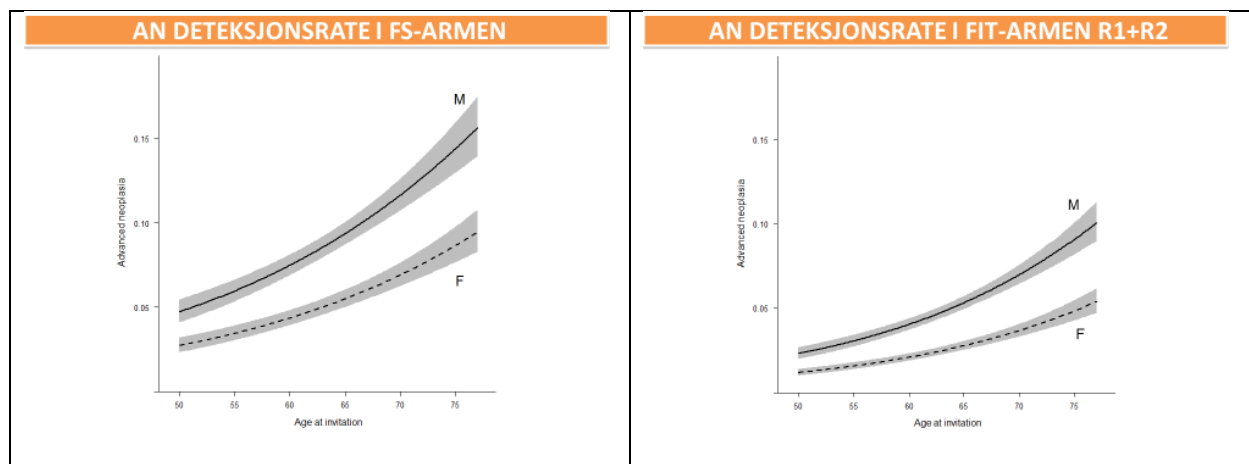
Per 1.mai 2016 er 100 945 av de planlagte 140 000 deltakerne invitert. 63 450 er invitert til første runde av iFOBT-armen, mens 37 495 er invitert til FS-armen. 24 773 personer er allerede invitert til runde 2 iFOBT, og utsending av runde 3 iFOBT starter tidlig høst 2016. Resterende drøye 6000 personer (per 01.05.16) som gjenstår å inviteres for første gang i iFOBT-armen (runde 1) forventes å være inkludert i september 2016. De gjenstående 32 000 som skal inviteres til FS, omlag 16 000 forventes å delta, vil grovt skissert kreve en kapasitet på å gjennomføre 8000 FS-undersøkelser, samt 800 oppfølgende koloskopier på hvert av de to screeningsentrene de siste to årene av pilotstudien.

Det er realistisk å tro at dette lar seg gjennomføre pga. forventet stabil kapasitet og redusert antall positive iFOBT prøver. Forventingen bygger på at iFOBT runde 1 nesten er ferdig og at det kun kommer inn prøvesvar fra runde 2- og 3-deltakere. Tidligere studier har vist at andelen positive tester er lavere og at andelen kompliserte oppfølgende koloskopier også blir lavere i de påfølgende rundene.

## **Resultat av screeningtestene**

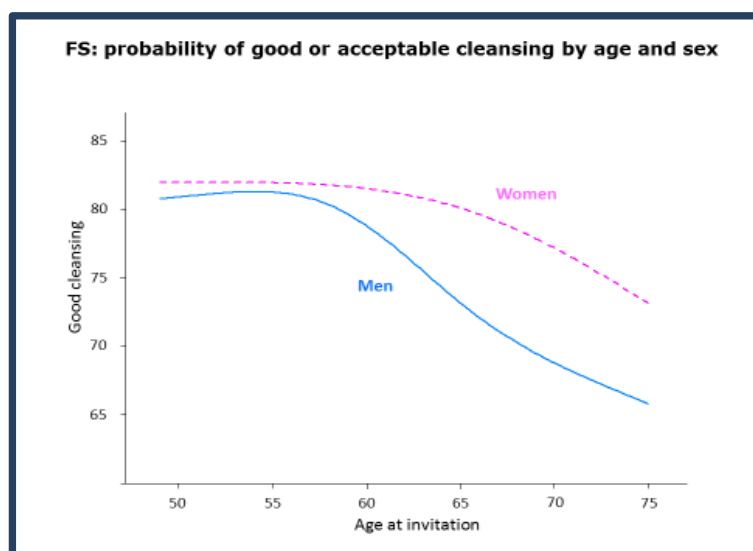
Før oppstart av studien forventet man at ca. 1 av 20 av de som tar screeningundersøkelsen skulle ha en positiv screeningtest og behov for en oppfølgende koloskopi. Det har imidlertid vist seg at andelen positive tester er tilnærmet det doble. Dette har medført forsinkelser i prosjektet. Ved begge screeningundersøkelser, iFOBT og FS, har nesten 1 av 10 deltakere en positiv test med behov av oppfølgende koloskopi. De første månedene av prosjektet var andelen positive avføringstester som forventet, men det har vært en gradvis økning av positive tester over tid inntil det stabiliserte seg da man endret buffer(kjemisk løsning) i prøverørene høsten 2013. Foreløpige resultater viser at det oppdages flere langtkomne polypper og krefttilfeller med FS enn med to runder iFOBT, men det gjenstår å se hvorvidt de resterende tre rundene med iFOBT vil endre på dette. I løpet av 2018 vil over halvparten av tredje runde iFOBT være gjennomført og da vil en sammenligning mellom de to testene være mer relevant.

Videre viser det seg at flere menn enn kvinner tester positivt og det påvises flere polypper og krefttilfeller hos menn (Figur 1).



**FIGUR 1.** Funn av avansert neoplasia (kreft og polypper med høy risiko for kreftutvikling) i FS-armen, og iFOBT runde 1 og 2.\*

Ved oppfølgende koloskopi etter FS vil det i flere enn 7 av 10 tilfeller påvises langt komne polypper eller kreft, tilsvarende tall for iFOBT ligger på 4-5 av 10 tilfeller i første runde og 3-4 av 10 tilfeller i andre runde. I utgangspunktet skulle kun de med funn av langt komne polypper eller kreft ved FS-undersøkelse bli henvist til koloskopi, men terskelen for å henvise de som har dårlig rengjort tarm (1 av 5) videre til koloskopi er lavere. Tømmingskvalitet påvirker således både deltakers opplevelse av undersøkelsen, men også ressursbruk. Personalet opplever også at dette er en økt belastning. Resultatene viser en bedre tømmingskvalitet hos yngre deltakere (tabell 2) sammenlignet med hele utvalget. Det planlegges et studie for å se om man kan endre tarmtømmingsmetoden før FS for at tarmen skal bli renere.



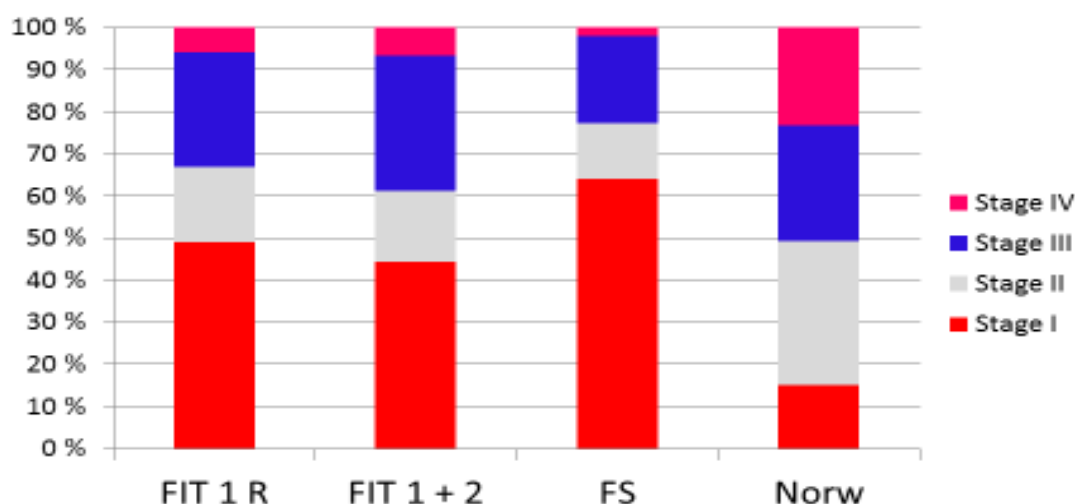
**Figur 1.** Tømmingskvalitet avhengig alder.

	Oppmøte %	Kreft/invitert %	AN/invitert %	Antall invitert for 1 AN	Antall invitert for 1 kreft
<b>iFOBT R1</b>	58,3%	0,2%	1,8%	55	453
<b>iFOBT R2</b>	55,7%				
<b>iFOBT R1R2</b>	60,0%				
<b>FS</b>	51,2%	0,3%	3,5%	29	375

**Tabell 2.** Tall gitt med utgangspunkt i et «intention to screen»-perspektiv. De siste to kolonnene viser hvor mange som må inviteres statistisk sett for at det skal oppdages hhv. en avansert neoplas og et krefttilfelle. iFOBT R1R2 angir andel som har møtt til minst en runde.

De foreløpige resultatene viser at krefttilfeller oppdages i et tidligere stadium ved screening enn hos personer der kreft oppdages pga. symptomer (figur 2).

## CRC STADIUM VED DIAGNOSE



**Figur 2.** Søylen til høyre (Norw) representerer stadium-fordeling når krefttilfeller oppdages hos pasienter med symptomer – dvs. kreft-stadium ved diagnose uten screening.

### **Kvalitetssikring**

Det er opprettet et system for oppfølgende kvalitetssikring. Internasjonale aksepterte kvalitetsparameter registreres fortløpende for den enkelte lege via eget datasystem og det nasjonale kvalitetsregisteret. To ganger i året presenteres resultatene i plenum for legene som arbeider på sentrene slik at man sammen kan vurdere om det er mangelfull kvalitet og i tilfelle hva som er nødvendige å gjøre for å bedre situasjonen.

Umiddelbare komplikasjoner registreres i forbindelse med selve undersøkelsen. Senkomplikasjoner registreres i forbindelse med at man registrerer vevsprøvesvar. Dette har ikke fungert optimalt slik at man har fått gå inn i journalen i ettertid for å dobbelt kontrollere. Etter 3 års drift ble det lagt til en funksjonalitet i dataprogrammet slik at man også skulle kunne registrere forløpet hos de som ble henvist til kirurg og operert.

Det er oppnevnt en uavhengig internasjonal faglig og etisk vurderingskomite, Data Safty and Monitoring Board som får kvartalsvise rapporter.

### **Komplikasjoner**

Komplikasjoner registreres prospektivt i pilotprosjektet. De endoskopiske (FS og koloskopi) komplikasjonene er få og sjelden alvorlige. Så langt i studien har det oppstått 14 blødninger og fire tilfeller med «burned serosa», fire vasovagale reaksjoner (kraftig langvarig blodtrykksfall), fire kardiovaskulære (hjerterproblem) anfall og fire perforasjoner (hull på tarmen) som har krevd innleggelse i sykehus. Tre av fire perforasjoner har blitt behandlet endoskopisk med klipsing av hullet og den ene krevde operasjon. Noen av disse komplikasjonene skyldes ikke undersøkelsen direkte, men er knyttet til deltagers øvrige sykdommer som f.eks. angina pectoris (hjertekramper). En deltager som tidligere var behandlet for kranskarssykdom døde av hjerteinfarkt direkte etter koloskopi.

I motsetning til endoskopi, som i flere og flere tilfeller kan erstatte kirurgi, er kirurgi beheftet med en betydelig komplikasjonsrisiko – ca. 6% får alvorlige komplikasjoner med organsvikt. I prosjektet har rundt 350 personer blitt operert med fjerning av en del av tarmen, enten pga. kreft eller sene forstadier til kreft som man ikke har lykkes å fjerne endoskopisk.

### **Følgeevaluering**

Et premiss fra myndighetene for oppstart av pilotprosjektet var at det skulle foretas en evaluering av potensielle psykologiske reaksjoner og endringer i livsstil hos personer som deltar i screening. Tidligere forskning har vist mulige negative psykologiske konsekvenser av deltagelse og indikasjoner på at screeningundersøkelse uten mistanke på polypper eller kreft reduserer motivasjon for å opprettholde en sunn livsstil. Det har blitt gjennomført to spørreskjemaundersøkelser for å kartlegge eventuelle effekter screening kan ha på populasjonsnivå. En for å kartlegge påvirkningen på livsstil og en for å kartlegge om

screening medfører langvarig psykiskbelastning. For å for gjennomføre disse undersøkelsene er det tilknyttet to stipendiatstillinger.

Innsamling av datamateriale til disse studiene gjøres fra undergrupper i hovedstudien (7000 fra hver arm). Deltakere invitert i pilotprosjektet mottar et spørreskjema som måler angst (Hospital Anxiety and Depression Scale) og livskvalitet (Short-Form 12).

Til livsstilstudien er det en annen undergruppe (7000 deltagere i hver arm) som mottar spørreskjema som måler livsstil (røyking, vekt, og vaner for fysisk aktivitet og kosthold). Kontrollgrupper som ikke tilbys screening er inkludert i studien (7000 kontrollpersoner i hver undersøkelse). Spørreskjemaundersøkelsene gjennomføres før screening, samt gjentatte ganger etter screening.

Resultatene viser at en liten gruppe personer, som er engstelige før de inviteres til screening, opplever noe økt angst ett år etter invitasjon til FS-undersøkelse. De aller fleste deltagere har imidlertid ingen negative psykologiske konsekvenser av deltagelse i tarmkreftscreening. Kortidsresultater er publisert i British Journal of Cancer.<sup>1</sup>

Resultatene fra livsstilundersøkelsen tyder ikke på noen kortsiktig negative livsstilsendringer hos deltagere som har en normal screeningundersøkelse. Dette gjelder både iFOBT og FS-armen. De første resultatene er publisert i World Journal of Gastroenterology.<sup>2</sup>

### **Leger og sykepleiere ved screeningsentrene**

Det har vært stor turn over av personale både i Bærum og Moss. Over perioden har det vært lært opp 16 endoskopører (leger) og 16 sykepleiere. Ressurskrevende opplæring har bidratt til redusert kapasitet ved screeningsentrene, og noe av forsinkelsen. Noe av årsaken til personalutskiftningene er at både leger og sykepleiere synes det er ensformig å smalebåndspregget å gjøre sigmoidoskopi. Det store andelen dårlig tømt tarm gjør også at de ofte opplever undersøkelsen som udelikat.

På Bærum sykehus er screeningsenteret samlokalisert med sykehusets seksjon for gastroenterologi og oppleves fordelaktig med større fleksibilitet. Samlokaliseringen gjør både at beredskapen for å håndtere komplikasjoner er bedre og at kommunikasjon med kirurger og røntgenleger er lettere. Det gjør også at alle undersøkelser utføres ved samme sted. I tillegg gjør det at ansatte i screeningen og i klinikken kan hjelpe hverandre ved behov. I Moss er screeningsenteret ikke samlokalisert med øvrig seksjon for gastroenterologi og kirurgi. Dette gjør at screeningundersøkelser ikke kan utføres i ferieperioder da det ikke er spesialist i fordøyelsessykdommer tilstede. I tillegg må mer avanserte prosedyrer utføres på Kalnes som



har kirurgiberedskap. Det medfører at en del pasienter må gjenta koloskopien og bidrar til å reduserer effektiviteten.

### **Opplæring i endoskopi**

I regi av pilotprosjektet er det etablert et regionalt senter for opplæring i gastrointestinalendoskopi på prosjektbasis. Sentret er tilknyttet Oslo Universitetssykehus og er finansiert med prosjektmidler fra Helse Sør-Øst RHF. Leder for pilotprosjektet har også ledet det regionale sentret og det siste året har koordinator ved pilotprosjektet hatt ansvar for å utforme et utdanningstilbud for sykepleiere. Begge er lønnet via pilotprosjektets midler.

Sentret har hatt en sentral rolle i opplæringen av 16 endoskopører i 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. Erfaringen er at 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.

Sentret har per i dag utdannet 17 instruktører fra 13 sykehus, 4 av dem er ansatt på screeningsentrene. Erfaringer så langt viser at det vil være behov for at ca. halvpartene av overlegene i fordøyelsessykdommer på hvert sykehus må være sertifiserte instruktører.

Alle legene som har sluttet i pilotprosjektet har valgt å videreføre spesialistutdanningen i fordøyelsessykdommer slik at dette har doblet rekrutteringen til spesialiteten.

Videreføring av opplæringsentret vil være nødvendig for innføring av et nasjonalt screeningprogram, men vil også kunne ha stor betydning for all endoskopiopplæring, kvaliteten på endoskopiene og hvordan pasienter opplever undersøkelsene. Dette krever at mandatet til sentret videreføres og at det utvides til et nasjonalt tilbud.

### **IT systemer**

I forbindelse med oppstart av prosjektet ble det utviklet flere IT-systemer. Internt på kreftregisteret er det utviklet et invitasjonssystem. Det består av en avtalebok der sekretærene ved screeningsentrene kan sette opp timeavtaler til deltakere- og en invitasjonsmodul som benyttes av planleggeren ved Kreftregisteret for å generere invitasjoner. Disse systemene har et grensesnitt mot SMS- og laboratorietjenester, samt mot Kreft- og Folkeregisteret, som eksempelvis gjør at reservasjon fra deltakere gjennom SMS fanges opp momentant slik at disse deltakerne ikke blir purret på. Løsningen sikrer også at deltakernes iFOBT-prøvesvar dukker opp i avtaleboken straks prøvene er analysert på laboratoriet slik at sekretærene kan tildele koloskopitime til de med positiv test. Koblingen med Kreftregisteret gjør at deltakere med tidligere tarmkreft utelukkes og at invitasjoner sendes med oppdatert adresse fra Folkeregistret.

IT-systemet for registrering av data i forbindelse med FS og koloskopi ble utviklet eksternt, og består av en applikasjon som legene bruker for å skrive undersøkelsesrapport, samt loggføre oppfølging, svar på vevsprøver og eventuelle komplikasjoner. For følgeevalueringen ble det laget spørreskjema på Kreftregisterets selvbetjenings-web med kobling til invitasjonssystemet. Denne løsningen har vært ustabil.

Under hele prosjektets gang har det vært behov for å videreutvikle systemene for å få en tilfredsstillende gjennomføring. Modellen (data/logisk oppbygging/funksjonalitet) har med tiden blitt gjennomarbeidet, men det er behov for å gjøre endringer mht. modellens egnethet til vedlikehold. Pr. i dag brukes Windows-applikasjoner, mens webapplikasjoner ville forenkle vedlikehold og drift når systemet får mange brukersteder. Det kan også gjøres store forbedringer mht. automatisering av invitasjonsoppgaver. Dagens IT system kan ikke brukes i et nasjonalt program (egen rapport)

### Økonomi

Det er utført en kostnadsanalyse av pilotprosjektet basert på regnskapstall fra Kreftregisteret (sekretariatet), Oslo Universitetssykehus (avføringsanalyse) og screeningsentrene ved sykehusene i Østfold og Vestre Viken. Tallene er delvis basert på 2013 og 2014. Det er beregnet kostnader per invitert til FS og iFOBT (både 1 runde og 5 runder) samt kostnader per screeningundersøkelse (iFOBT og FS) og oppfølgende koloskopier som kan være diagnostiske eller terapeutiske (fjerning av polyper). De terapeutiske er delt i to, fjerning av polyper over og under 2 cm. I analysene har vi inkludert årsverk relatert direkte til undersøkelse og til støttefunksjoner, kostnadene til utstyr og forbruksmateriell. I tillegg har vi lagt til kostnader ved patologi (analyse av vevsprøver). Ut fra dette ble kostnaden per invitert til FS 2088kr og 555 for FIT i første runde. Med utgangspunkt i estimatene i denne rapporten kostet screeningen om lag 29,9 millioner kroner pr år hvorav FS kostet 19,7 millioner kroner og FIT 10,2 millioner kroner. FS gjennomføres i løpet av 6 år og FIT i løpet av 10 år så det vil bli liten forskjell på totalkostnadene.

Beregnet kostnad i kroner per endoskopiskundersøkelse sammenlignet med DRG refusjon (tabell3) viser at refusjonen for den enkelte undersøkelse er 18-28% lavere enn den reelle kostnaden.

	Beregnet Kostnad	DRG Refusjon	Differanse Kostnad-DRG
<b>Sigmoidoskopi (FS)</b>	2891	2073	817
<b>Koloskopi</b>	3427	2807	620
<b>Koloskopi med polypektomi</b>	4470	3378	1092

<b>polypp mindre enn 2 cm</b>			
<b>Koloskopi med polyppektomi</b>	4715	3378	1337
<b>polypp større enn 2 cm</b>			

**Tabell 3.** Beregnede kostnader for endoskopiske undersøkelser sammenlignet med DRG refusjon

### Vurdering

Erfaringene fra pilotprosjektet viser at tarmkreftscreening er praktisk gjennomførbart i Norge. Oppmøte er tilfredsstillende og ligger på et nivå som i tidligere studier har vist seg å redusere dødeligheten av tarmkreft. Det er ingen ting som tyder på at oppmøte til screening påvirker deltageres angstnivå negativt, eller at det endrer deres livsstil i negativ retning.

Kostnadsberegningen viser at refusjonen for endoskopiske undersøkelser er lavere enn den reele kostnaden. Dette kan påvirke ventetider til endoskopi negativt.

Deltakere får oppdaget kreften tidligere enn hva som ville vært tilfelle utenfor en screeningsetting. Dette bedrer sannsynligvis langtidsprognosen.

1. Kirkoen B, Berstad P, Botteri E, et al. Do no harm: no psychological harm from colorectal cancer screening. *British journal of cancer* 2016.
2. Knudsen MD, de Lange T, Botteri E, et al. Favorable lifestyle before diagnosis associated with lower risk of screen-detected advanced colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 2016;**22**(27):6276-86.