

SCREENING

Screening er sekundær forebyggelse og defineres som diagnostik af tidlig sygdom hos asymptomatiske individer med det formål at nedsætte morbiditet og mortalitet (*Fletcher 1996 IV*). Der henvises til en grundig redegørelse for principper og problemer ved befolkningscreening i MTV-rapporten "Kræft i tyktarm og endetarm (*Medicinsk Teknologivurdering (a) 2001 IV*).

De fleste studier (*Anderson (a) 2002 IV, Pignone (a) 2002 IV, Purkayastha (a) 2005 Ia, Rosman (a) 2007 Ia*) er baseret på følgende undersøgelsesmetoder:

1. Afføringsprøver for blod
2. Sigmoideskopi
3. Koloskopi
4. CT- og MR-kolografi

Afføringsprøver for blod

Et stort antal personer er indgået i randomiserede kontrollerede undersøgelser baseret på afføringsprøver for blod (*Kronborg 1987 Ib, Kewenter 1988 Ib, Hardcastle (a) 1989 Ib, Kronborg 1989 Ib, Mandel 1993 Ib, Hardcastle 1996 Ib, Kronborg (a) 1996 Ib, Mandel 1999 Ib, Mandel 2000 Ib*). Hemocult-II er billig, enkel og acceptabel (*Hardcastle (b) 1996 Ib, Kronborg (b) 1996 Ib*). Den såkaldte ikke-rehydrerede Hemocult-II har en høj specificitet på 98-99% (dvs. få falske positive prøver), mens sensitiviteten kun er 54-59%, dvs. mange falske negative prøver. Sensiviteten af Hemocult-II kan øges til 81-92% ved rehydrering inden analyse, men det medfører et fald i specificiteten til 90%. Specificitet og sensitivitet ved anvendelse af andre tests er: Hemocult Sensa 85-87% og 79%, Heme-Select 95% og 69%. Men det skal understreges, at det endnu ikke er afklaret, hvilke(n) test der bør anbefales. Den positive prædiktive værdi (PPV, dvs. fund af neoplasi ved positiv test) er højere ved rehydreret Hemocult-II (6,2%) og Heme-Select (9,7%) end ved ikke-rehydreret Hemocult-II (1,3%) (*Robinson 1994 IV, Allison 1998 IV, Medicinsk Teknologivurdering (b) 2001 IV, Anderson (b) 2002 IV, Young 2002 IV*). Afføringsundersøgelser er i sig selv ikke behæftet med risiko, men der er en risiko for blødning og tarmperforation ved den efterfølgende koloskopi (*Anderson (c) 2002 IV*).

En meta-analyse af de klinisk kontrollerede undersøgelser baseret på afføringsprøver for blod i 1998 og et Cochrane review fra 2006 viste, at i de screenede aldersgrupper blev incidensen af cancer reduceret med ca. 20% og mortaliteten med 16% (*Towler 1998 Ia, Hewitson 2006 Ia*). De seneste resultater fra det fynske screeningsstudie viser, at efter 13 år og 7 screeningsrunder var den relative risiko for at dø af kolorektalcancer blevet reduceret med mindst 30% (*Jørgensen 2002 Ib*). Det antages, at 1400 personer skal screenes for at forebygge et kolorektalcancer-relateret dødsfald på 5 år (*Anderson (d) 2002 IV*).

Nyere screeningsmuligheder med immunologisk test er mere følsomme for cancer, men er dyrere og ikke afprøvet i større kliniske materialer. DNA-testen er laboratiemæssig kompleks og kostbar, men har muligvis en højere sensitivitet end Hemocult II. (*Kronborg (a) 2007 III*).

Sigmoideoskopi

Et lille norsk randomiseret studie har vist et fald i incidensen af kolorektalcancer på 80% efter sigmoideoskopi med fjernelse af påviste polypper (*Thiis-Evensen 1999 Ib*). Aktuelt pågår store kontrollerede studier af screening med sigmoideoskopi i England, og resultater ventes om få år (*UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (a) 2002 III, Whynes 2003 Ib*). 62% af de cancere, der findes ved screenings-sigmoidoskopi er potentiel kurable (*Medicinsk Teknologivurdering (c) 2001 IV, Pignone (b) 2002 IV*). Der foreligger imidlertid ikke sikker dokumentation for, at mortaliteten nedsættes ved screening med sigmoideoskopi (*Anderson (e) 2002 IV, Pignone (c) 2002 IV*), men resultaterne af de engelske undersøgelser må afventes. Der er fortsat usikkerhed omkring den optimale aldersgruppe og intervallet mellem undersøgelserne (*Anderson (f) 2002 IV, Pignone (d) 2002 IV*). Sigmoideoskopi er hurtigere, lettere at udføre og mere patientvenlig end koloskopi. Risikoen for perforation er minimal, idet den er estimeret til mindre end 1 per 40.000 undersøgelser (*UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (b) 2002 III*). Ulempen sammenlignet med koloskopi er, at 30% af cancerne ikke påvises, da de er lokaliseret oralt for sigmoideoskopets rækkevidde (*Kronborg (b) 2007 III*).

Koloskopi

Koloskopi er en dyr sceningsmetode, som er teknisk vanskelig at gennemføre og som kræver udrensning og en trænet undersøger, hvilket reducerer patient acceptabiliteten og øger omkostningerne (*Anderson (g) 2002 IV, Pignone (e) 2002 IV*). Til gengæld har koloskopi den højeste diagnostiske sikkerhed med en sensitivitet på over 95% og en specificitet på 55-60% (*Anderson (h) 2002 IV, Pignone (f) 2002 IV*). Koloskopi med endoskopisk fjernelse af alle identificerede adenomer har bevirket reduktion i incidensen af kolorektalcancer (*Winaver (g) 1993 III*). Der er gennemført store koloskopiske screeningsprogrammer med høj rate af gennemførte koloskopier og lav komplikationsfrekvens (*Nicholson 2005 III*). Der foreligger ikke evidens fra randomiserede undersøgelser over effekten ved screening (*Pignone 2002 IV*). Risikoen for perforation er betydelig højere end for fleksibel sigmoidoskopi, og mortalitet er beskrevet.

CT- og MR-kolografi

I en metaanalyse over kontrollerede kliniske forsøg som sammenlignede CT-kolografi, dobbelt kontrast colonindhældning og koloskopi (*Rosman (b) 2007 Ib*) havde CT-kolografi en acceptabel sensitivitet og specificitet for cancer og polypper > 5 mm, men ved mindre polypper (< 5 mm) faldt den diagnostiske sikkerhed betydeligt. En anden meta-analyse som sammenlignede MR-kolografi og koloskopi (*Purkayastha (b) 2005 Ib*) påviste høj specificitet og sensitivitet alene for cancer, men er usikker til identifikation af adenomer. CT-skanningsteknologien udvikles hurtigt og muligheden for mærkning af afføringen gør, at

metoden kan blive en mulighed som første valg ved screening. Risikoen for strålefølger gør dog, at MR-skanning vil være mere attraktiv, men metoden er endnu for usikker.

Screenings-gennemførlighedsundersøgelser

I MTV-rapporten "Kræft i tyktarm og endetarm (*Medicinsk Teknologi-vurdering (c) 2001 IV*) blev det anbefalet at iværksætte to gennemførlighedsundersøgelser før beslutning om indførelse af befolkningsscreening for kolorektalcancer i Danmark. Målpopulationen skulle være 50-74-årige, som skulle screenes med FOBT efterfulgt af koloskopi ved positiv test. Konsekvensen skulle være en reduktion i antal døde på 360-500 per år. Kravene til en vellykket screening var: en deltagelsesprocent på mindst 60 og identifikation af Dukes A og B cancer i 40-50% af tilfældene. Desuden skulle under-søgelse afprøve informations- og kommunikationsstrategien og de organisatoriske forhold ved screeningen.

Undersøgelserne blev gennemført i et samarbejde mellem Vejle og Københavns amter i perioden august 2005 til december 2006 (*Gennemførlighedsundersøgelse af screening for tarmkræft i Københavns amt 2007 III, Screening for tarmkræft i Vejle amt – en gennemførlighedsundersøgelse august 2005 – november 2006. 2007 III*). Undersøgelsen omfattede 177.148 personer i alderen 50-74 år som modtog invitation til screening med Hemocult II. I alt deltog 85.374 personer, hvilket svarer til 48% af de inviterede. Blandt de undersøgte havde 2.085 personer (2,4 %) positiv afføringsprøve for blod, og heraf fik 1.878 foretaget koloskopi, mens 198 fik foretaget CT-kolografi som primær undersøgelse, eller hvor koloskopi var mislykket. Blandt personer med positiv afføringsprøve fandt man 841 med adenomer svarende til 40%, hvilket var højere end forventet. Derimod var antallet af adenomer på over 10 mm på samme niveau som i de kontrollerede screeningsundersøgelser, hvor der blev fundet adenomer over 10 mm hos lidt mere end 30% af de screeningpositive (*Kronborg (c) 1996 Ib*).

Der blev i alt fundet 174 patienter med kolorektalcancer (8%) svarende til 2,04 cancere pr. 1000 screenede borgere. Dette er lidt højere end i andre screeningsundersøgelser, hvor der rapporteres om en forekomst varierende fra 1,62–1,87 tilfælde pr. 1000 screenede (*Hardcastle (c) 1996 Ib, Kronborg (d) 1996 Ib, UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group 2004 III*). Dukes A og B udgjorde i alt 64%, mens kun 8% havde fjernmetastaser. Der er således fundet signifikant flere tidlige cancere og signifikant færre med fjernmetastaser sammenlignet med landstal hos 50–74-årige fra DCCG's database. Der blev registreret komplikationer hos godt 1% af alle koloskoperede, hvoraf 0,2% var alvorlige og behandlingskrævende. Alle komplikationer forekom i forbindelse med terapeutiske koloskopier, og der sås ingen dødafald. Komplikationsraten er på linje med resultaterne fra litteraturen (*Heldwin 2005 III, Watabe 2006 III, Church JM 2003 III, Kim 2006 III*).

Gennemførlighedsundersøgelserne har vist, at screening er mulig og praktisk gennemførlig i Danmark. De organisatoriske forhold fungerede, og det var muligt at formidle information til borgerne på en måde, som var forståelig. Det eneste punkt hvor gennemførlighedsundersøgelserne ikke levede op de stillede krav, var deltagelsesprocenten. På den baggrund ønskede Kræftstyregruppen i Sundhedsstyrelsen gennem en medicinsk teknologivurdering at få belyst konsekvenserne af en lav deltagelsesprocent.

Sundhedsstyrelsen har efterfølgende udarbejdet MTV-rapporten "Screening for tarmkræft deltagelsesprocentens betydning" (*Sundhedsstyrelsen 2008 IV*). Rapporten er baseret på gennemførlighedsundersøgelserne og en systematisk litteratursøgning og indeholder følgende konklusioner:

- Der er ikke nogen entydig sammenhæng mellem deltagelsesprocenten og den andel som har kræft eller adenomer blandt de screenede. Ligeledes er der ingen entydig sammenhæng mellem deltagelsesprocenten og andelen af tidlige kræfttilfælde.
- Med en deltagelsesprocent på 48 vil der alligevel være en gevinst i form af nedsat dødelighed af tarmkræft på i gennemsnit 4,2 år.
- Ved at indføre screening reduceres behovet for onkologisk behandling. Samtidig vil antallet af akutte operationer for tarmkræft reduceres, hvilket medfører en reduktion i den samlede dødelighed.
- Udgifterne pr. vundet leveår beløber sig til ca. kr. 71.200. Dette beløb er lavere end ved screening for livmoderhalskræft og på niveau med screening for brystkræft. Først ved en deltagelsesprocent på under 40 påvirkes omkostningseffektiviteten.

Rapporten er behandlet i Sundhedsstyrelsens Kræftstyregruppe som har indstillet til Sundhedsministeren, at der tilbydes screening for kolorektalcancer i Danmark.

Befolkningsscreening med Hemocult-II og koloskopi ved positiv test anbefales, fordi resultatet er en reduceret dødelighed på 16-30%.

A