

Forebygging og tidlig diagnostikk av kolorektal kreft

Sammendrag

Bakgrunn. Kolorektal kreft er en av de hyppigst forekommende krefttypene i Norge. Insidensen er økende. Sykdommen utvikler seg fra godartede adenomer i colon over et langt tidsrom. Denne artikkelen gir en oversikt over medikamentell forebygging av og screening for kolorektal kreft.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på et systematisk søk i Medline med MeSH-søkeordene «colorectal neoplasm AND prevention and control» med begrensning på randomiserte studier hos mennesker.

Resultat og fortolkning. Acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og cyklooksygenase-2 (COX-2)-hemmere er vist å redusere vekst av adenomer, men det er usikkert om disse legemidlene reduserer forekomsten av kolorektal kreft. Bruken er dessuten forbundet med betydelige bivirkninger. Medikamentell forebygging kan for tiden derfor ikke anbefales.

Testing av avføring for okkult blod (fecal occult blood testing; FOBT) er den eneste screeningmetoden som er vist å ha effekt på dødelighet av kolorektal kreft i randomiserte studier, testen har ingen effekt på insidens, og det er registrert sviktende oppmøte over tid. Endoskopisk screening har potensielt større effekt og kan teoretisk forebygge denne type kreft, men gode studier mangler. Det avventes data fra store, randomiserte studier på sigmoidoskopiscreening. Koloskopiscreening er hittil ikke vurdert i randomiserte studier og kan derved foreløpig ikke anbefales som screeningmetode.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 2651

Michael Bretthauer

michael.bretthauer@rikshospitalet.no
Medisinsk avdeling
Seksjon for fordøyelsessykdommer
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
00270slo

Geir Hoff

Medisinsk avdeling
Sykehuset Telemark

Kolorektal kreft er en av de hyppigste kreftformer i Norge, med over 3 400 nye tilfeller i 2005 (1). Forekomsten er økende, både for kvinner og for menn. Ved etablert cancer er overlevelsen sterkt avhengig av tumorstadium ved diagnosetidspunktet. Pasienter med lokalisert coloncancer har en femårsoverlevelse på 92 %, mens overlevelsen er redusert til 6 % ved fjernmetastaser (1).

De fleste tilfeller av kolorektal kreft utvikler seg via benigne forstadier, såkalte adenomatøse polypper eller adenomer, gjennom en relativt godt forklart prosess som antas å ta 5–15 år. Denne såkalte adenom-karzinom-sekvensen gjør at denne kreftformen potensielt er godt egnet for screening, da man tenker seg at oppdagelse og fjerning av adenomer kan forebygge sykdommen (fig 1 a-c). Man har derfor i mange år lagt vekt på forebygging og tidlig diagnostisering. Screeningmetodene innbefatter så vel gjentatte testinger av avføring for okkult (usynlig) blod (FOBT), endoskopi (sigmoidoskopi og koloskopi) og nyere metoder som påvisning av genmutasjoner i feces og radiologiske modaliteter. Enkelte legemidler har vært gjenstand for forskning, da disse har vist å kunne redusere eller stoppe vekst av adenomer, og derved forhindre progresjon til kolorektal kreft.

I denne oversiktsartikkelen oppsummeres kunnskapen innen forebygging og tidligdiagnostisering av kolorektal kreft. Vi konsentrerer oss om randomiserte studier av forskjellige screeningmetoder for sykdommen samt medikamentell forebygging, målt ved primærdepunktene insidens eller dødelighet. Primærprevensjon ved endring av kosthold og livsstil vil ikke bli omtalt.

Metode

Denne oversikten bygger på et bredt, systematisk litteratursøk i Medline. Søket ble gjennomført frem til og med 7.2. 2007, med Medical Subject Heading (MeSH)-søketermene «colorectal neoplasm AND prevention and control» og begrensning på randomiserte studier hos mennesker. Vi fikk 417 treff.

Etter gjennomgang av abstraktene ekskluderte vi 404 artikler pga. ikke-relevant innhold: 172 artikler handlet om behandling av kolorektal kreft, 84 om ernæring og livsstil, ni om genetikk, 49 om etterlevelse, 27 var ledere eller leserinnlegg, 50 var ikke-randomiserte studier. Ni studier dreide seg kun om høyrisikopasienter, og tre studier var reanalyser av tidligere publiserte materialer.

Ni randomiserte studier som omhandler medikamentell forebygging av kolorektal kreft, tre randomiserte studier om FOBT-testen (i fire forskjellige artikler) og én randomisert studie om sigmoidoskopiscreening ble til slutt identifisert, og er referert til i denne artikkelen. I tillegg refereres det til artikler som forfatterne kjente til fra før, og som ikke ble dekket av søket (utvalgte ikke-randomiserte studier og metaanalyser). Forfatterne har erfaring med forebygging og tidligdiagnostisering av kolorektal kreft gjennom mange års forskningsarbeid, samt publisering av en rekke egne artikler innen feltet. Vi er medlemmer av internasjonale grupper som arbeider med screening for kolorektal kreft.

Medikamentell forebygging

Acetylsalisylsyre og NSAID-preparater

Bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og acetylsalisylsyre har i dyremodeller og pasient-kontroll-studier vært assosiert med redusert insidens av kolorektal kreft. I 2003 ble det publisert to randomiserte studier om disse legemidlene. I den ene så man på forekomsten av adenomer hos personer som tidligere hadde fått fjernet adenomer (2). Adenomer forekommer hyppig i nor-

Hovedbudskap

- Medikamentell forebygging av kolorektal kreft er ikke å anbefale pga. usikker effekt og bivirkninger av aktuelle legemidler
- Endoskopisk screening har teoretisk størst potensial og er innført i nasjonale screeningprogrammer i utlandet, til tross for fravær av randomiserte studier
- Norge bør avvente implementering av nasjonalt screeningprogram for kolorektal kreft inntil resultater fra randomiserte studier av endoskopisk screening foreligger

malbefolkningen, med en prevalens i Norge på ca. 20 % hos 60-åringer og stigende med økende alder (3). Etter ett års oppfølging fant man adenomer hos 47 % av pasientene i placebogruppen, mot 38 % i gruppen som hadde fått 81 mg acetylsalisylsyre daglig og 45 % i gruppen som hadde fått 325 mg ($p = 0,04$). I den andre studien ble pasienter med tidligere kolorektal kreft randomisert til 325 mg acetylsalisylsyre daglig eller placebo (4). Studien ble stoppet tidlig, da det kun var 17 % av pasienter med adenomer i acetylsalisylsyregruppen og 27 % i placebogruppen etter ett år, tilsvarende en relativ risiko (RR) på 0,65; 95 % konfidensintervall (KI) 0,46–0,91.

Vekst av adenomer er imidlertid kun et surrogatendepunkt og kan ikke direkte overføres til effekt på forekomst og dødelighet av kolorektal kreft, da mange adenomer ikke utvikler seg til cancer. Evaluering av forekomst og dødelighet er betydelig mer interessant, men krever studier med vesentlig lengre oppfølgingstid (5–10 år). Det er gjennomført til slike randomiserte studier (Womens Health Study og Physicians Health Study). Det ble ikke funnet noe sammenheng mellom inntak av lavdosert acetylsalisylsyre (100 mg daglig) og forekomst eller dødelighet av kolorektal kreft (5, 6). Data fra en stor kohortstudie hos kvinner med over 80 000 deltakere viser derimot en doserelatert redusert risiko for slik kreft hos personer som hadde tatt ≥ 325 mg acetylsalisylsyre daglig i mer enn ti år (7). Den laveste observerte RR var 0,68 (95 % KI 0,49–0,95) for personer med inntak av > 650 mg acetylsalisylsyre daglig sammenliknet med ikke-brukere. Liknende estimater ble observert for NSAID-preparater generelt (7). Imidlertid hadde gruppen med det høyeste inntak av acetylsalisylsyre også dobbelt så høy risiko for alvorlige gastrointestinale blødninger som ikke-brukere (7).

Cyklooksygenase-2 (COX-2)-hemmere

Nylig ble det publisert tre godt gjennomførte randomiserte studier på forekomsten av adenomer og inntak av forskjellige COX-2-hemmere (såkalte coxiber, som celecoxib og rofecoxib) hos personer som før studiestart hadde fått fjernet adenomer (8–10). I en metaanalyse av disse studiene er det vist en 28 % risikoreduksjon for insidens av nye adenomer etter tre år (RR 0,72; 95 % KI 0,68–0,77) (11). Bruk av COX-2-hemmere var imidlertid assosiert med betydelig økt risiko for kardiovaskulære hendelser (11). Det er ikke gjennomført studier der man ser på effekt av COX-2-hemmere på insidens eller dødelighet av kolorektal kreft.

Hormoner

Bruk av kvinnelige kjønnshormoner (østrogener) i overgangsalder hos kvinner har i en studie redusert insidens av kolorektal kreft med 37 %, (RR 0,63; 95 % KI 0,43–0,92), fra 16 til ti tilfeller per 100 000 personer (12). For øvrig er det ikke gjennomført randomiserte studier med dette endepunktet.

Vår konklusjon vedrørende medikamentell forebygging er at acetylsalisylsyre, NSAID-preparater og COX-2-hemmere reduserer forekomsten av adenomer i moderat grad, men at det for tiden ikke finnes tilstrekkelig dokumentasjon for en effekt av disse legemidlene på forekomst eller død av kolorektal kreft. I tillegg har legemidlene betydelige bivirkninger, slik at bruk som forebygging av tykktarmskreft i en normalbefolkning ikke kan anbefales. Dette er i tråd med nye amerikanske retningslinjer (13). Bruk av hormoner for kvinner i overgangsalderen er assosiert med redusert risiko for kolorektal kreft, men bruken må veies opp mot høyere risiko for andre krefttyper og ikke-maligne sykdommer. Hormonsubstitusjon i forebyggende øyemed anbefales derfor ikke.

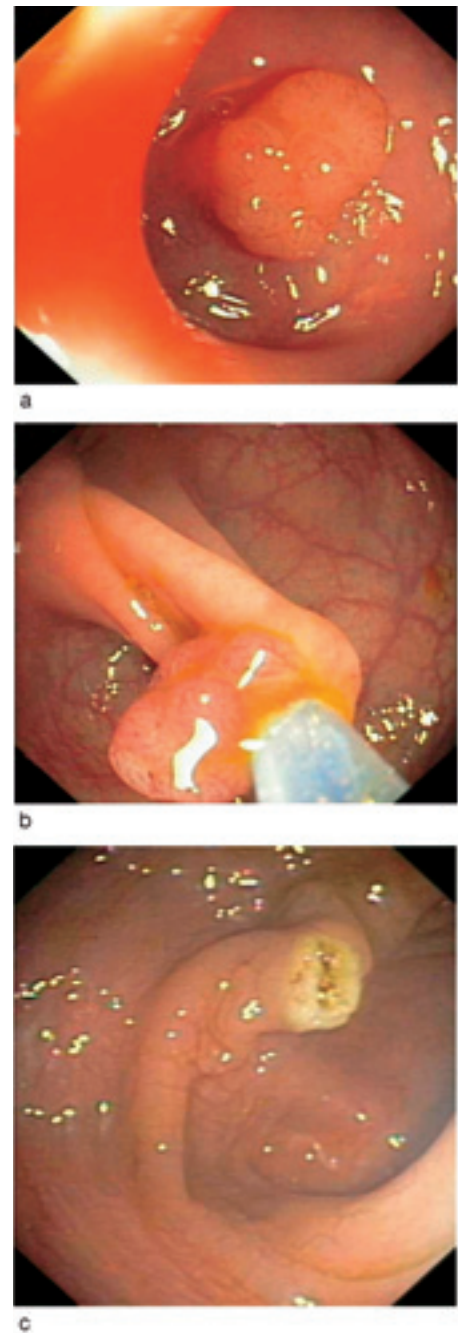
Screening

Flere store organisasjoner har publisert anbefalinger for screening (14–16). Anbefalingene som gis varierer betydelig. De forskjellige retningslinjene tar kun i en viss grad hensyn til vitenskapelig dokumentasjon for effekt av screening for kolorektal kreft og baserer seg ofte mye på subjektive meninger til eksperter innen feltet. Dette kan gjøre det vanskelig å vurdere hvilke anbefalinger som er basert på vitenskapelige bevis og hvilke som anbefales uten at det finnes studier som støtter anbefalingene. I denne oversikten konsentrerer vi oss om resultater fra randomiserte studier, som bør ligge til grunn for befolkningsbasert screening for malign sykdom (17).

Testing av avføring for okkult blod (FOBT)

FOBT er den eneste screeningmetoden for kolorektal kreft som er undersøkt i store randomiserte studier. Tre uavhengige studier fra henholdsvis USA, Storbritannia og Danmark har vist en reduksjon i dødeligheten av tykktarmskreft på 15 %–33 % etter 8–13 års oppfølging (tab 1) (18–20).

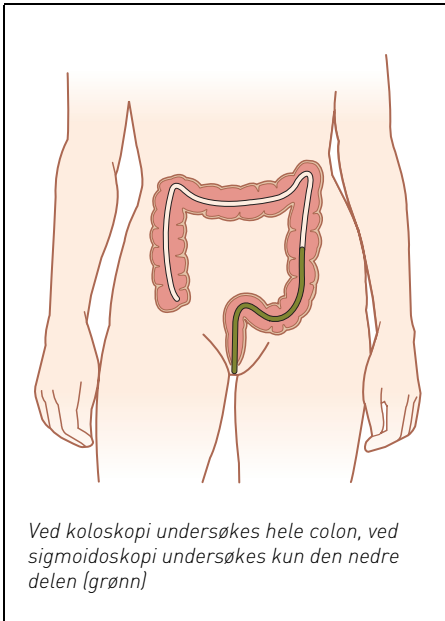
Dette er en veletablert og ikke-invasiv screeningmetode, og den er i bruk i store nasjonale screeningprogrammer i flere land (tab 1). Imidlertid må FOBT-screeningen gjentas minst annethvert år, med fare for synkende oppmøte i befolkningen over tid. Sviktende oppmøte over tid i den danske studien førte til en svekkelse av screeningeffekten, med en nedgang i dødelighet i screeninggruppen mot kontrollgruppen fra 18 % i 1996 til 11 % i 2004 (21). Selv om nylige studier viser at nye immunokjemiske FOB-tester til en viss grad kan påvise store adenomer (22), er det ikke dokumentert at de med tilstrekkelig sikkerhet avdekker forstadier til kolorektal kreft. Derfor kan slik screening ikke redusere forekomsten av sykdommen i nevneverdig grad og derved ikke utnytte adenom-kar-sinom-sekvensen. Videre må alle individer med positiv FOBT-test koloskoperes for endelig verifisering av diagnosen. Falskt positive testresultater fører til unødvendige koloskopier, som reduserer kostnadseffektiviteten til FOBT-screening.



Figur 1 Funn og terapi av premaligne adenomer ved koloskopi. a) Tubulært adenom med moderat dysplasi i colon sigmoideum, 10 mm i diameter. b) Polypektomi i samme seanse: Adenomet fanges med polypektomislynge og settes av ved stikken ved bruk av strøm. c) Etter komplett fjerning av adenomet ved polypektomi gjennomført ved samme koloskopi. Man ser polypektomtmen med koagulert, hvittlig vev

Fleksibel sigmoidoskopi (SF)-screening

Ca. 60 % av adenomer finnes i distale halvdel av colon og i rectum. Videre er det vist at individer med kolorektal kreft eller store adenomer i høyre colonhalvdel ofte har adenomer i distale colon. Derfor har sigmoidoskopi vært ansett som aktuell endoskopisk screeningmetode. Sigmoidoskopi har flere fordeler fremfor full koloskopi, bl.a. mindre omfattende tarmtømming, kortere undersøkelsestid og mindre behov for sedasjon.



Ulempen med metoden er at personer med adenomer ved sigmoidoskopi screening må gjennomgå full koloskopi som en ny undersøkelse for å undersøke proksimale colon med henblikk på adenomer og tykktarmskreft.

Den hittil eneste publiserte randomiserte studien om denne typen screening er den norske Telemark Polyp Studie nr. 1 (TPS-1). I denne studien er det vist en risikoreduksjon i forekomst av kolorektal kreft på 80% (RR 0,2; 95% KI 0,03–0,95, p = 0,02) i screeninggruppen i forhold til ikke-screenede etter 13 års oppfølging (23). Blant 400 personer som var randomisert til fleksibel sigmoidoskopi-screening var det to tilfeller av tykktarmskreft 13 år etter screening, mot ti blant de 399 som var randomisert til ikke-screening. Denne studien er imidlertid for liten til å trekke klare konklusjoner om effekten av slik screening på befolkningsnivå. For tiden pågår det tre store, randomiserte studier, hvor man ser på forekomst og dødelig-

het av kolorektal kreft hos individer som er screenet med fleksibel sigmoidoskopi mot kontrollgrupper som ikke er screenet (24–26), deriblant den norske NORCCAP (NORwegian Colorectal Cancer Prevention) studien. Dårlig oppmøte har vært et problem ved denne type screening i noen studier. I NORCCAP studien har oppmøtet imidlertid vært tilfredsstillende og ligget på 65% (24).

Koloskopiscreening

I de siste 3–4 årene er ideen om fleksibel sigmoidoskopi som primærmetode for screening for kolorektal kreft blitt mer og mer utfordret av koloskopi som screeningstest. Det er blitt argumentert for at det er ulogisk å undersøke halve tykktarmen når sykdommen kan oppstå i hele organet, og videre at andre screeningformer alltid må inkludere koloskopi som oppfølgingsundersøkelse ved positiv test. Den teoretiske effekten av koloskopiscreening på dødelighet av kolorektal kreft er større enn av FOBT-test og fleksibel sigmoidoskopi og er estimert til å ligge så høyt som 50–90%. Koloskopiscreening har i teorien også potensial til å redusere forekomsten av tykktarmskreft med 70–90% (27).

Flere store europeiske land (Tyskland, Polen, Italia) har de siste årene innført nasjonale koloskopiscreeningprogrammer for den generelle befolkningen (tab 1). Fra Tyskland rapporteres det om over én million gjennomførte screeningkoloskopier de siste tre årene (28). Store internasjonale organisasjoner med bl.a. Hillary Clinton og paven som høye beskyttere reklamerer for koloskopiscreening (29). Når man imidlertid ser på det vitenskapelige grunnlaget for anbefalingen for slik screening, finnes det kun studier med ikke-optimal design og dermed tvilsom kvalitet.

Studien som det oftest refereres til for å vise en effekt av koloskopiscreening, er den amerikanske National Polyp Study, en pasient-kontroll-studie som viser en reduksjon i forekomsten av kolorektal kreft etter koloskopiscreening på minst 76% (RR 0,24;

95% KI 0,08–0,56) (30). Imidlertid er denne studien ikke populasjonsbasert, og den er beheftet med betydelig usikkerhet pga. designen, med bl.a. bruk av historiske kontroller, til dels fra et annet land og andre tidsperioder.

Det er ikke gjennomført randomiserte studier som er designet til å undersøke nytten av koloskopiscreening med hensyn til insidens og dødelighet av kreft i tykktarmen. Effekten av koloskopiscreening på insidens og mortalitet av slik kreft i befolkningen samt oppmøte og komplikasjoner ved slik screening er derved hittil ikke kjent.

Molekylær screening

Det forskes mye på påvisning av mutasjoner og epigenetiske forandringer i avføring eller blod, som indikerer adenomer eller kolorektal kreft. Avføringstester som oppdager mutasjoner i gener som er involvert i adenomkarsinom-sekvensen er kommersielt tilgjengelige. Den ledende amerikanske testen viste seg imidlertid å avdekke kun under halvparten av alle tilfeller av cancer og adenomer, noe som må betegnes som skuffende (31). En norsk DNA fecetest er kommersielt tilgjengelig (Genefec, Nordiag a.s., Bergen). Men til tross for mye reklame overfor norske allmennleger er det ikke lagt frem noen data for effekt, og testen kan derfor per i dag ikke anbefales (32).

Screening ved CT-kolografi

CT-kolografi er en ny screeningmetode for kolorektal kreft, og er nylig blitt omtalt i Tidsskriftet (33). Sensitiviteten og spesifisiteten er på høyde med gullstandarden koloskopi og derved lovende. Imidlertid er CT-kolografi ikke nødvendigvis mindre plagsomt for pasienten enn koloskopi, og det er enn så lenge samme krav til omfattende tarmtømming før undersøkelsen. Videre fører funn av mange polypper ved denne metoden til en høy rate av koloskopier, noe som gjør slik screening dyrere og derved mindre kostnadseffektivt. Det mangler for øvrig også her randomiserte studier som indikerer effekt for reduksjon av forekomst og dødelighet av tykktarmskreft. CT-kolografi anses for tiden ikke som en aktuell screeningmetode for den generelle befolkningen (34).

Kapselendoskopi

Den siste nyvinning blant metoder for screening for kolorektal kreft er en kapsel på størrelse med en stor tablett, som kan svelges og tar fotografier ved passasje gjennom colon. Fotografiene overføres til en bærbar optaker og settes sammen til en film, som ses av legen etter endt undersøkelse for visualisering av polypper eller kreft i colon. De første studiene indikerer at kapselen kan oppdage polypper og cancer i colon og rectum. Imidlertid fikk man om lag 30% falsk positive funn i en studie (35). Nyttens av denne metoden for befolkningscreening er for tiden uviss.

Tabell 1 De viktigste screeningmetoder for kolorektal kreft, deres bruk i screeningprogrammer og graden av vitenskapelige bevis for effekt på insidens og dødelighet (18–20)

Metode	Bruk	Evidens
FOBT (testing av avføring for okkult blod)	Nasjonalt screeningprogram i Storbritannia, Tsjekkia, Finland, Latvia Regionale programmer i Frankrike, Italia, Danmark Anbefalt av EU, USA	3 store, randomiserte studier viser en reduksjon i dødelighet på 15–33% Reduksjon av effekten til 11% ved lengre oppfølging pga. sviktende oppmøte over tid
Sigmoidoskopi	Ingen programmer Anbefalt i nasjonale retningslinjer i USA	1 liten, randomisert studie viser reduksjon i insidens på 80% 3 store, randomiserte studier pågår
Koloskopi	Nasjonale programmer i Polen, Tyskland, Italia Anbefalt som førstevalg i USA	Ingen randomiserte studier
Molekylær screening	Anbefalt av produsenter i Norge, USA, flere land	Ingen randomiserte studier

Oppsummering

Kolorektal kreft er en krefttype som oppfyller mange kriterier for vellykket screening: sykdommen er hyppig forekommende, den krever store behandlingsressurser, prognosen er sterkt avhengig av stadium ved diagnostisering, utviklingen skjer over lang tid og med definerte forstadier og det finnes en rekke screeningverktøy tilgjengelig.

Endoskopi (koloskopi og sigmoidoskopi) som screeningmetode står i en særstilling sammenliknet med andre screeningmetoder for kolorektal kreft – eller som for eksempel mammografi for brystkreft, PSA-screening for prostatakreft, eller CT-screening for lungekreft – da målet med endoskopisk screening ikke primært er tidligdiagnostisering av etablert kreft, men forebygging av sykdommen ved fjerning av benigne forstadier. Der ved er endoskopi ikke en screeningmetode i konvensjonell forstand (tidligdiagnostisering), men et verktøy for forebygging av kreft. I Norge er det hittil ikke innført screening for kolorektal kreft, til tross for økende forekomst av sykdommen gjennom de siste tiår.

Etter vår mening er det klokt ikke å bøye seg for det økende presset som finnes både fra lobbyister, enkelte fagkretser og firmaer med kommersiell interesse for slike screeningtester. I teorien kan særlig endoskopisk screening ha en stor preventiv effekt på kolorektal kreft. Effekten av screening bør imidlertid være bevist i store, randomiserte studier før innføring av befolkningscreening, og slike resultater finnes per i dag ikke for endoskopi. Derved foreligger det etter vår mening foreløpig ikke tilstrekkelige vitenskapelige bevis for nytten av endoskopisk screening. God effekt av endoskopisk screening på befolkningsnivå er videre avhengig av godt oppmøte. Selv om studiene TPS-I og NORCCAP viste høyt oppmøte, er det usikkert om oppmøte i befolkningen til koloskopisk screening som mer invasiv og ubehaglig undersøkelse vil være høyt nok. Oppmøteprosenten i de nasjonale koloskopiprogrammene i Europa er hittil ukjent. Vår kunnskap er derimot tilstrekkelig med hensyn til effekten av FOBT-test på dødeligheten av tykktarmskreft. Men dårlig oppmøte ved gjentatte screeningrunder over tid og FOBT-testens manglende evne til å påvise forstadier til kolorektal kreft gjør denne screeningmetoden etter vår mening ikke særlig attraktiv i Norge.

NORCCAP-I-studien vil etter hvert gi oss et klart svar på om sigmoidoskopisk screening kan redusere forekomst og dødelighet av kolorektal kreft i Norge. Vi bør avvende disse resultatene før vi eventuelt bestemmer oss for et nasjonalt screeningprogram. Samtidig bør det gis støtte til videre forskning innen screening for tykktarmskreft i Norge. En randomisert studie på koloskopisk screening er planlagt i Norge, med navnet NORCCAP-II. Det er bred internasjonal enighet om at Norge er et av de få land i verden der slike studier kan gjennomføres pga. vårt unike kreftregis-

ter, veletablerte kvalitetsnettverk for endoskopi, og høyt oppmøte i befolkningen.

Det tar svært lang tid å få resultater fra randomiserte studier av screening, ofte 10–15 år, og studiene er dyre. Likevel, studiene er ikke så dyre som drift av screeningprogrammer eller (enda verre) uorganisert screening. Screeningvirksomhet kan tvinge seg frem uten vitenskapelig grunnlag, spesielt om en erkjennelse av manglende vitenskapelig dokumentasjon ikke resulterer i en vilje til å fremskaffe slik dokumentasjon tidsnok.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne er involvert i studier som ser på nytten av endoskopi som screeningmetode for kolorektal kreft.

Litteratur

- Kreft i Norge 2005. www.kreftregisteret.no (15.4.2007).
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891–9.
- 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.
- Sandler RS, Halabi S, Baron JA et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 883–90.
- Cook NR, Leel-M, Gaziano JM et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer. The women's health study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 47–55.
- Gann PH, Manson JE, Glynn RJ et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1220–304.
- Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA et al. Long-term use of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 294: 914–23.
- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131: 1674–82.
- Bertagnoli MM, Eagle CJ, Zauber AG et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355: 873–84.
- Arber N, Eagle CJ, Spicak J et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355: 885–95.
- Rostom A, Dube C, Lewin G et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146: 376–89.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- US preventive task force. Routine aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 146: 361–4.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544–60.
- Pignone M, Rich M, Teutsch M et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US preventive task force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 132–41.
- Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473–8.
- WHO National Cancer Control Programmes. Policies and managerial guidelines. 2nd edition. Genève: WHO, 2002.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–71.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE et al. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–7.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–71.
- Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C et al. Randomised study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 846–51.
- Levi Z, Rozen P, Hazari R et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 244–65.
- Thisis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 414–20.
- Bretthauer M, Gondal G, Larsen IK et al. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 568–73.
- Atkin WS, Cook CF, Cuzick J et al. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1291–8.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Baseline findings of the Italian multicentre randomised controlled trial of «Once-Only sigmoidoscopy» SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1763–72.
- Bretthauer M, Ekbohm A, Maila N et al. Politiikk og vitenskap ved screening for kolorektal kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1766–7.
- Sieg A, Theilmeier A. Ergebnisse der Vorsorge-Koloskopie 2005. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 379–83.
- Rozen P, Winawer S. Report of the OMEC Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, New Orleans, 2004 – in collaboration with the IDCA. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 461–4.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977–81.
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood testing for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704–14.
- Søreide K. Molekylær kreftdiagnostikk i avføring. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 2684–5.
- Ringstad G, Holmquist H, Brabrand K et al. CT kolografi for påvisning av kreft og polypper i tykktarm. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1470–3.
- Bretthauer M. Kan CT-kolografi erstatte koloskopi? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1464.
- Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM. Evaluation of the PillCam colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006; 38: 963–70.

Manuskriptet ble mottatt 17.4. 2007 og godkjent 9.8. 2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.