

# Sigmoidoskopi og testing for blod i avføringen – en sammenlignende screeningstudie

I Norge og globalt er tykk- og endetarmskreft et stort helseproblem. Tarmkreftscreening er kanskje den mest effektive metoden for å minimere konsekvensene av sykdommen for pasientene og samfunnet. Store randomiserte studier viser at screening med sigmoidoskopi og test for okkult blod i avføringen gir lavere tarmkreftdødelighet. Et systematisk program med kontinuerlig evaluering av fordeler og ulemper av alternative screeningmetoder vil sikre best mulig effekt. I samsvar med prioriteringsrådets anbefalinger ble det opprettet et pilotprosjekt i 2012. Prosjektet er designet som en randomisert sammenlignende effektstudie. De to screeningmetodene – sigmoidoskopi og test for okkult blod i avføringen – skal sammenlignes 1:1 i en gruppe på 140 000 personer, og hittil er over 100 000 blitt invitert. Foreløpige erfaringer viser at det er mulig å designe og gjennomføre et regionalt screeningprogram uten å belaste den kliniske kapasiteten nevneverdig. Et regionalt senter for endoskopiopplæring er etablert. Det forventes derfor at belastningen med senere endoskopikontroller kan ivaretas av det økte antallet endoskopører som følger av satsingen på screening og opplæring.

Kolorektalkreft, eller tykk- og endetarmskreft (tarmkreft), er en av de vanligste kreftformene hos begge kjønn. Forekomsten i Norge er tredoblet siden 1950-årene (1). Livstidsrisikoen for tarmkreft er henholdsvis 5,9% for kvinner og 7,7% for menn (2). Hvis sykdommen blir oppdaget når pasienten har fått symptomer, er den ofte kommet langt – og prognosen er dårlig. Den relative femårsoverlevelsen er på ca. 65% (2). Derfor er det viktig å finne løsninger som kan bedre prognosen og eventuelt redusere forekomsten.

I Norge har det vært gjort tre sammenlignende effektstudier på tarmkreftscreening. Den siste, med start i 2012, er en pilot på et nasjonalt screeningprogram. Nasjonalt råd for prioriteringer i helse- og omsorgstjenesten (prioriteringsrådet) har anbefalt et slikt program, mye basert på kunnskap fra disse studiene.

## Rasjonale

Tarmkreftscreening er innført i mange land (3). Randomiserte, kontrollerte undersøkelser har vist at screening med fekal okkult blod-test (FOBT) og sigmoidoskopi reduserer tarmkreftmortaliteten (4). Sigmoidoskopi reduserer også insidensen (4).

Fekal okkult blod-test er i de senere år blitt erstattet med mer spesifikke og sensi-

tive tester: immunkjemisk test for okkult blod i avføringen (iFOBT) (5). Sigmoidoskopi og immunkjemisk fekal okkult blod-test har ikke vært sammenlignet direkte mot hverandre i screeningsammenheng (4). Man vet derfor ikke hvilken metode som er mest kostnadseffektiv.

Forutsetningen for screening er at fordelene må være større enn ulempene, men dette er ikke godt nok kartlagt når det gjelder tarmkreft (6). Nødvendig kunnskap kan skaffes hvis det innføres screeningprogrammer som gjennomføres som en serie av sammenlignende effektstudier.

## Hypotese

Det er mulig å etablere et nasjonalt program for tarmkreftscreening med betydelig større nytteverdi enn ulemper. Et slikt program vil gi positive ringvirkninger på opplæring og behandlingskvalitet i klinisk virksomhet.

## Metoder

### Deltagere og inklusjon

I januar 2012 ble personer født mellom 1.1. 1938–31.12. 1962 bosatt i 19 kommuner i Østfold, vestre Akershus og østre Buskerud randomisert i forholdet 1:1 til enten immunkjemisk test for okkult blod i avføringen annethvert år i ti år (fem screeningrunder) eller til sigmoidoskopi én gang (fig 1).

### Thomas de Lange

t.d.lange@medisin.uio.no  
Kreftregisteret

### Kristin Ranheim Randel

Kreftregisteret  
og  
Sykehuset Telemark

### Anna Lisa Schult

Kreftregisteret

### Markus Dines Knudsen

Kreftregisteret  
og  
Sykehuset Telemark

### Benedicte Kirkøen

Kreftregisteret

### Edoardo Botteri

Kreftregisteret  
og  
Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse

### Paula Berstad

Kreftregisteret

### Anita Jørgensen

Kreftregisteret

### Giske Ursin

Kreftregisteret  
og  
Institutt for medisinske basalfag  
Universitetet i Oslo

### Michael Bretthauer

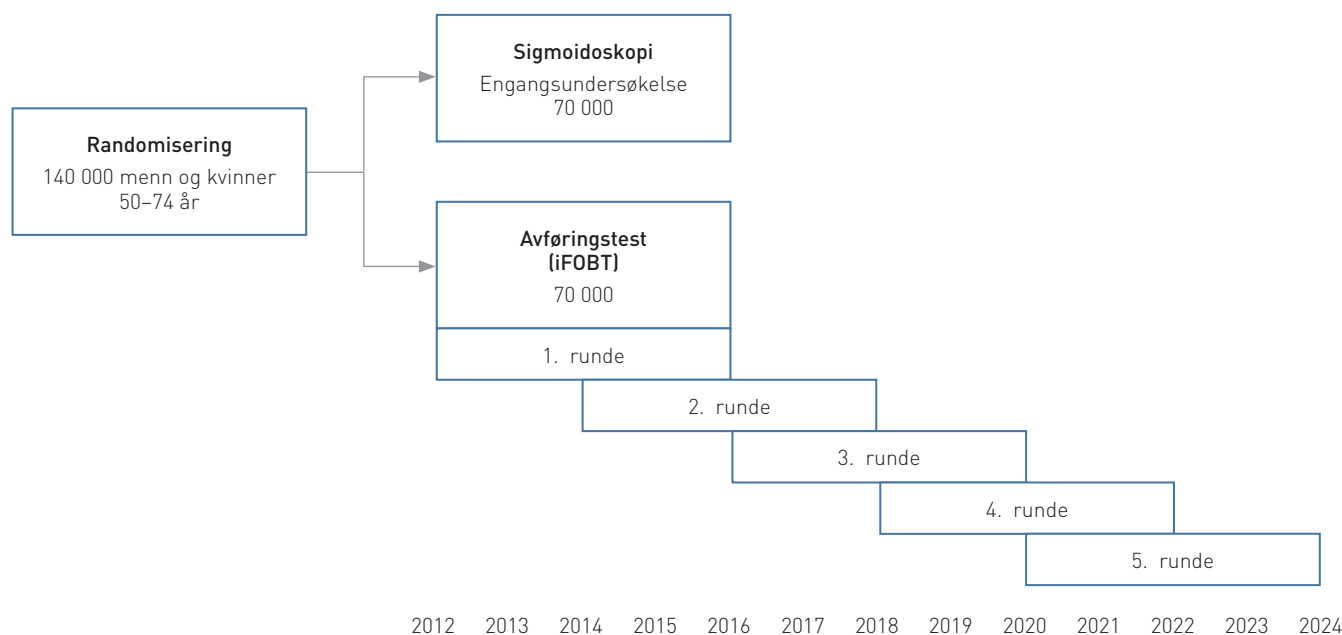
Institutt for helse og samfunn  
Universitetet i Oslo  
og  
Oslo universitetssykehus

### Geir Hoff

Sykehuset Telemark  
og  
Kreftregisteret  
og  
Universitetet i Oslo



Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)



**Figur 1** Overordnet studiedesign: 140 000 kvinner og menn i aldersgruppen 50–74 år randomiseres 1:1 til screeningundersøkelse med enten engangs sigmoidoskopi eller fem runder med avføringsprøve på usynlig blod (immunkjemisk fekal okkult blod-test, iFOBT). Aktuelle deltagere blir invitert til første screeningstest i perioden 2012–18. Inklusjonen til sigmoidoskopi vil bli avsluttet i 2018 og 5. runde med i fekal okkult blod-test vil være gjennomført i løpet av 2024

**Etikk**

Studien blir gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen og er godkjent av regional etisk komité for Sørøst-Norge (NR godkjenning nr. 2011/1272) og registrert i ClinicalTrials.gov (Identifiser: NCT01538550).

**Endepunkter**

Hovedendepunktet er tarmkreftmortalitet etter ti års oppfølging.

Sekundære endepunkter etter ti års oppfølging er: annen sykdomsspesifikk mortalitet, totalmortalitet, tarmkreftforekomst, kostnadseffektivitet, sensitivitet og spesifisitet for screeningmetoden, oppmøte til screening, andel påviste tarmkrefttilfeller og høyrisikoadenomer (mer enn to adenomer, adenomer med høygradig dysplasi eller villøse strukturer, adenomer > 10 mm), tarmkreftstadium ved diagnose og endoskopiske og kirurgiske komplikasjoner.

**Screeningmetode 1: Immunkjemisk test for okkult blod i avføringen (iFOBT)**

Vi valgte iFOBT-systemet OC-Sensor Diana (Eiken Chemicals Co., Tokyo) for å teste avføringsprøvene. En positiv test er definert som en hemoglobinkonsentrasjon på > 75 ng/ml buffer. Dette ble antatt å være mest kostnadseffektivt. Basert på en tidligere studie forventet man 5 % positive tester (7).

**Screeningmetode 2: Sigmoidoskopi**

Sigmoidoskopi utføres umiddelbart etter tømning med 250 ml sorbitolklyster. Den

regnes som positiv hvis det påvises polypper > 10 mm, høyrisikoadenomer eller tarmkreft.

Personer med positiv screeningstest, enten ved immunkjemisk test for okkult blod i avføringen eller sigmoidoskopi, blir henvist til oppfølgende koloskopi med endoskopisk eller senere kirurgisk fjerning av eventuelle lesjoner. Systemet Olympus Excera III (Olympus Co., Tokyo) brukes både til sigmoidoskopi- og iFOBT-gruppene. Vi forventer en reduksjon i tarmkreftmortalitet på 30 % hos personer i sigmoidoskopi-gruppen (8) og en reduksjon på 15 % hos personer i iFOBT-gruppen sammenlignet med ikke-screenede (9). Basert på aldersjustert risiko for død av tarmkreft i Norge i perioden 2010–12 vil 70 000 individer i hver arm gi 80 % styrke til å påvise den antatte 15 %-forskjellen. Grenseverdien for type 1-feil ( $\alpha$ ) ble satt til 0,05.

**Utvalgsstørrelse**

Styrkeberegningen ble basert på en screeningintensjonssammenligning (intention-to-screen) av tarmkreftmortalitet mellom sigmoidoskopi- og iFOBT-gruppene. Vi forventer en reduksjon i tarmkreftmortalitet på 30 % hos personer i sigmoidoskopi-gruppen (8) og en reduksjon på 15 % hos personer i iFOBT-gruppen sammenlignet med ikke-screenede (9). Basert på aldersjustert risiko for død av tarmkreft i Norge i perioden 2010–12 vil 70 000 individer i hver arm gi 80 % styrke til å påvise den antatte 15 %-forskjellen. Grenseverdien for type 1-feil ( $\alpha$ ) ble satt til 0,05.

Etter kartlegging av demografien i Norge kom man frem til at det var tilstrekkelig å opprette screeningsentre ved sykehusene i Bærum og Moss for å få et samlet opptaksområde med 140 000 personer i alderen 50–74 år.

**Prosjektstatus**

Per 10.11. 2016 er det invitert 111 224 personer til screening – 42 782 til sigmoido-

skopi og 68 442 til immunkjemisk test for okkult blod i avføringen i første runde, 29 490 til samme test i andre runde og 1 392 til testen i tredje runde.

**Tilleggsstudier**

En negativ screeningstest kan oppfattes som et helsesertifikat og gi lavere motivasjon til å følge livsstilsanbefalinger (10). Dette kan redusere nytten av screeningen ved at mer livsstilssykdom kan gi økt mortalitet (11). Invitasjon til og deltagelse i tarmkreftscreening kan også utsette den enkelte for angst og dermed ha negativ innvirkning på livskvaliteten (12). Disse faktorene kan redusere eller eliminere fordelene av redusert kreftmortalitet.

Derfor har vi gjennomført studier på randomiserte utvalg av screeningdeltagerne og ikke-screenede kontrollgrupper i nabokommunene. I disse studiene evalueres det om deltagelse i screening gir endringer i livsstil, angstnivå eller helserelatert livskvalitet. Deltagernes tilfredshet med valget om å delta blir også undersøkt i et randomisert utvalg av screeningdeltagerne.

**Screeningsentre**

Screeningsentre for prosjektet ble etablert ved sykehusene i Moss og Bærum. Nytt personale ble ansatt ved prosjektstart. Sykehusene besluttet hvilke endringer som måtte gjøres ved lokalene. Innkjøp av endoskopiutstyr ble gjort i samråd med sekretariatet ved Kreftregisteret innenfor gitte budsjettammer.

### Kvalitetssikringssystemer

Alle endoskopiske prosedyrer registreres prospektivt i en egen database. Nøkkelfullførte og de følgende kvalitetsindikatorer er fortløpende tilgjengelig for personalet og prosjektledelsen: coecumintubasjonsrate for koloskopi, nivå nådd ved sigmoidoskopi, deteksjonsrate for adenomer, deteksjonsrate for polyper, deteksjonsrate for høyrisiko-adenomer og kreft, kvalitet på rengjøring av tarmen og komplikasjoner. Pasientopplevelsen registreres ved bruk av det nasjonale kvalitetsregisteret Gastronet (13).

For deltagere som henvises til kirurgi, registreres utfallet av inngrepet og eventuelle postoperative komplikasjoner innen 30 dager i samme database.

### Endoskopiopplæring

Ved oppstart var det forutsatt at personalet skulle læres opp i regi av prosjektet for å unngå å ta ressurser fra vanlig klinisk virksomhet (14).

I samarbeid med Helse Sør-Øst, Kreftregisteret, screeningsentrene og Oslo universitetssykehus ble det opprettet et regionalt senter for endoskopiopplæring lokalisert ved sistnevnte. Det ble opprettet seks nye stillinger for leger i spesialisering for endoskopivirksomheten i prosjektet. Dette ble senere utvidet til åtte stillinger for at man ikke skulle belaste den kliniske virksomheten. Legene er uten erfaring i endoskopi, men blir systematisk lært opp under intensiv veiledning i seks måneder i full stilling.

Det regionale senteret for endoskopiopplæring er blitt utvidet til også å omfatte kurs for «train colonoscopy trainer» for å sertifisere erfarne endoskopører til koloskopiinstruktører. Kursene har vært arrangert i samarbeid med britiske og kanadiske instruktører med mer enn ti års erfaring med slik opplæring.

Åtte sykepleiere begynte opplæringen til endoskopisykepleier to måneder før oppstart av pilotprosjektet. Ytterligere arbeidsoppgaver har ført til at det nå arbeider ti sykepleiere ved sentrene. I alt 19 sykepleiere har fått opplæring gjennom prosjektet.

### Diskusjon

Vi har etablert en infrastruktur for en populasjonsbasert tarmkreftscreening der vi sammenligner to screeningmodaliteter i en randomisert design. Vi har også etablert et strukturert opplæringssystem for endoskopi som kan videreføres og brukes i klinisk virksomhet.

Målet med prosjektet er å generere viktig ny kunnskap om tarmkreftscreening. Ut fra det vil vi også kunne måle effekten av systematisk endoskopiopplæring. Vi vil kunne peke ut den beste screeningstesten for Norges

befolkning, basert på solid metodologi i form av en randomisert sammenlignende effektstudie. Det er allerede publisert fire artikler fra delstudiene om livsstil og psykologiske reaksjoner (15–18).

Organiseringen av prosjektet er basert på en politisk beslutning om at den langsiktige gjennomføringen av tarmkreftscreening bør være kunnskapsbasert. Dette kan styrke Norges ledende internasjonale rolle i forskning på tarmkreftscreening.

De foreløpige resultatene fra dette pilotprosjektet og det foregående prosjektet Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) (8) har dannet grunnlaget for prioriteringsrådets anbefaling om å innføre et nasjonalt program for tarmkreftscreening (19).

Det kommer stadig nye tester for tarmkreft, slik at det i overskuelig fremtid vil foreligge behov for å teste andre modaliteter i et populasjonsbasert program. Fremtidige screeningprogrammer bør derfor være arenaen for systematisk utprøving av nye metoder (20).

Vi planlegger også å teste andre befolkningsrettede forebyggende tiltak, for eksempel informasjon og råd om gunstig livsstil, i regi av tarmkreftscreeningprogrammet. Dette kan redusere forekomsten av flere livsstilsykdommer.

Vi har oppfylt prioriteringsrådets forutsetninger (14) om at vi ikke skulle belaste den vanlige kliniske virksomheten nevneverdig – tvert imot har vi rekruttert nye gastroenterologer og gastrosykepleiere ved å etablere et regionalt senter for strukturert endoskopiopplæring. Totalt er 22 endoskopører fra 13 sykehus i Helse Sør-Øst blitt opplært og sertifisert som instruktører. De vil dekke mye av behovet for den regionale endoskopiopplæringen, men i henhold til internasjonale erfaringer antas det at omtrent halvparten av endoskopørene bør ha gått kurset for å dekke behovet.

### Konklusjoner

Pilotprosjektet har gitt verdifull erfaring med tanke på å implementere et kunnskapsbasert program for tarmkreftscreening, med kontinuerlig generering av ny kunnskap. Så langt er prosjektet gjennomført med begrenset belastning på klinisk virksomhet, og det har fungert som en rekrutteringsplattform for nye spesialister i fordøyelsessykdommer så vel som en plattform for mer systematisk endoskopiopplæring.

*Vi takker studiedeltagerne og personalet ved screeningsentrene ved Bærum sykehus, Moss sykehus, laboratoriet ved Radiumhospitalet og de internasjonale instruktørene John Anderson, Roland Valori og Kevin Waschke, som har gjort det mulig å innføre Train the Colonoscopy Trainer-kursene i Norge.*

*Studien er finansiert av Helse- og omsorgsdepartementet som en egen årlig post på statsbudsjettet. Tømmingsmidlet for koloskopi er levert kostnadsfritt fra Ferring Legemidler.*

---

#### Thomas de Lange (f. 1960)

er overlege, dr.med. og leder for nasjonalt pilotprosjekt for tarmkreftscreening. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Kristin Ranheim Randel (f. 1982)

er lege i spesialisering i fordøyelsessykdommer og ph.d.-kandidat. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Anna Lisa Schult (f. 1980)

er lege i spesialisering i fordøyelsessykdommer og ph.d.-kandidat. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Markus Dines Knudsen (f. 1986)

er m.sc. i ernæringsfysiologi og ph.d.-kandidat. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Benedicte Kirkøen (f. 1988)

er m.sc. i psykologi og ph.d.-kandidat. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Edoardo Botteri (f. 1979)

er m.sc. i biostatistikk og ph.d. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Paula Berstad (f. 1971)

er m.sc. i ernæringsfysiologi og dr.philos. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Anita Jørgensen (f. 1959)

er intensivsykepleier og koordinator. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Giske Ursin (f. 1961)

er professor, ph.d. og direktør ved Kreftregisteret. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Michael Bretthauer (f. 1969)

er professor dr.med. og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Geir Hoff (f. 1946)

er professor dr.med. og assisterende forskningssjef ved Sykehuset Telemark. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## Litteratur

1. Krefststatistikk faktaark Norge – Tykk- og endetarm. NORDCAN, 2015. [www.dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/StatsFact.asp?cancer=550&country=578](http://www.dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/StatsFact.asp?cancer=550&country=578) [20.9.2016].
2. Larsen IK, Møller B, Johannesen TB et al. Cancer in Norway 2015. [www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin-2015.pdf](http://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin-2015.pdf) [25.11.2016].
3. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015; 64: 1637–49.
4. Holme Ø, 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.
5. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3049–54.
6. Bretthauer M, Kalager M, Adami HO. Do's and don'ts in evaluation of endoscopic screening for gastrointestinal cancers. *Endoscopy* 2016; 48: 75–80.
7. Hol L, Wilschut JA, van Ballegoijen 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.
8. Holme Ø, Løberg 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.
9. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–7.
10. Berstad P, Løberg M, Larsen IK et al. Long-term lifestyle changes after colorectal cancer screening: randomised controlled trial. *Gut* 2015; 64: 1268–76.
11. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 414–20.
12. Taylor KL, Shelby R, Gelmann E et al. Quality of life and trial adherence among participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1083–94.
13. Hoff G, Bretthauer M, Huppertz-Hauss G et al. The Norwegian Gastronet project: Continuous quality improvement of colonoscopy in 14 Norwegian centres. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 481–7.
14. Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Møtereferat 20.9.2010. Oslo: Helsedirektoratet, 2010. [www.kvalitetogprioritering.no/møter/møte-20.september-2010](http://www.kvalitetogprioritering.no/møter/møte-20.september-2010) [25.10.2016].
15. 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: 6276–86.
16. Knudsen MD, Hjartåker A, Olsen MK et al. Changes in health behavior 1 year after testing negative at a colorectal cancer screening: a randomized-controlled study. *Eur J Cancer Prev* 2017. E-publisert 5.1.
17. Kirkøen B, Berstad P, Botteri E et al. Do no harm: no psychological harm from colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 2016; 114: 497–504.
18. Kirkøen B, Berstad P, Botteri E et al. Psychological effects of colorectal cancer screening: Participants vs individuals not invited. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9631–41.
19. Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Møtereferat 22.9.2016. Oslo: Helsedirektoratet, 2016. [www.prioritering.no/møter/møte-22.september-2016](http://www.prioritering.no/møter/møte-22.september-2016) [18.11.2016].
20. Bretthauer M, Kaminski MF, Hassan C et al. America, We Are Confused: The Updated U.S. Preventive Services Task Force Recommendation on Colorectal Cancer Screening. *Ann Intern Med* 2017; 166: 139–40.

*Mottatt 24.11. 2016, første revisjon innsendt 11.1. 2017, godkjent 9.3. 2017. Redaktør: Inge Rasmus Groote.*