

Kolorektal cancer – krav på samnordisk studie om koloskopiscreeningens värde

Cancer i tjocktarm och ändtarm är en av de vanligaste maligna sjukdomarna i västvärlden, med särskilt hög förekomst i Norden. För att undvika att screeningprogram införs utan tillräcklig vetenskaplig grund föreslår vi att en gemensam nordisk randomiserad studie om koloskopiscreening i befolkningen genomförs, bekostad av regeringarna.

Kolorektal cancer (CRC efter engelskans colorectal cancer) är den näst vanligaste cancersjukdomen i Europa och i de nordiska länderna [1], av vilka några visar upp en ökande förekomst (Figur 1 och 2). I Sverige är livstidsrisken att någon gång drabbas av sjukdomen omkring 6 procent. Prognosen vid etablerad sjukdom är dålig, med en sjukdomspecifik överlevnad understigande 50 procent. Orsakerna till kolorektal cancer är ofullständigt kartlagda men uppenbarligen multi- faktoriella [2].

De flesta fall av kolorektal cancer (70–90 procent) utvecklas från godartade polyper i kolon, så kallade adenom, men bara ett fåtal adenom utvecklas till

cancer. Det tar omkring tio år för ett litet adenom att utvecklas till invasiv cancer, och det är därför teoretiskt möjligt att förebygga kolorektal cancer genom att avlägsna adenomen innan de har utvecklats till cancer.

Förekomsten av adenom är markant hos den nordiska befolkningen. I en norsk populationsbaserad studie fann man adenom hos 17 procent av 60-åringarna [3]. Adenom kan lätt upptäckas och avlägsnas genom endoskopi. Endoskopi, antingen som koloskopi (undersökning av hela kolon) eller som sigmoidoskopi (undersökning av distala kolon), är därför intressant som metod för CRC-screening.

En annan metod är att undersöka förekomsten av blod i avföringen (fecal occult blood test, FOBT). Nya metoder som DT-kolografi och undersökning av mutationer i DNA i feces är ännu inte klara att användas i stora befolkningsgrupper.

Entusiastiska läkare och andra aktörer i många länder har på senare år drivit stora kampanjer för CRC-screening [4, 5]. Flera europeiska länder, t ex Tyskland, Polen och Italien, har nyligen infört koloskopiscreening som allmänt erbjudande till personer över 50 år. Världsgastroskopia för gastrointestinal endoskopi, som tidigare förespråkats randomiserade studier innan allmän endoskopisk screening genomförs, gick under 2004 över till att rekommendera spontan CRC-screening med koloskopi [4].

Offentliga personer, TV-kändisar och politiker, bland andra Ronald Reagan, har utnyttjats som tillskyndare av CRC-

FAKTA

Status för kolorektal cancerscreening i de nordiska länderna

- *Danmark*: Pilotstudier med FOBT (fecal occult blood test) i några områden
- *Island*: Inga åtgärder
- *Finland*: Nationellt FOBT-program startade 2004
- *Norge*: Avvakta resultat av nationell sigmoidoskopi-studie, förbereder nationell koloskopistudie
- *Sverige*: Inga åtgärder

screening med endoskopi. Den avlidne påven Johannes Paulus II utsågs till högste beskyddare av en nybildad organisation som propagerar för spontan endoskopisk CRC-screening (The International Digestive Cancer Alliance, IDCA) [5]. Samtidigt har det funnits förvånande litet intresse för en kritisk genomgång av de vetenskapliga bevis som ligger till grund för rekommendationerna om CRC-screening.

Den enda metod för CRC-screening som har undersökts i stora randomiserade studier är FOBT. Tre oavhängiga studier har påvisat en minskad dödlighet i kolorektal cancer på 15–33 procent efter 8–13 års uppföljning [6–8]. Detta test måste emellertid upprepas minst vartannat år med den påföljd att deltagandet sjunker efter hand. Vidare kan FOBT bara undantagsvis upptäcka förstadier till cancer och därmed inte minska förekomsten av sjukdomen i nämnvärd grad. I Finland infördes 2004 ett program för FOBT-screening som inom några år ska vara landsomfattande.

Det finns alltså i dag inga publicerade data från stora randomiserade studier om endoskopiscreening. Emellertid pågår fyra stora randomiserade studier om sigmoidoskopi, däribland en i Norge [3, 9–11], och de första resultaten från dessa kan väntas under de närmaste åren.

Nackdelen med sigmoidoskopi är att man bara kan undersöka ungefär halva tjocktarmen, något som kan verka ologiskt för många när vi vet att sjukdomen kan uppkomma i hela tjocktarmen.

Teoretiskt sett bör koloskopi ha klart större effekt på dödligheten i kolorektal

För NordICC (Nordic Initiative on Colorectal Cancer)

MICHAEL BRETTAUER

Kreftregisteret, Oslo
michael.brethauer@rikshospitalet.no

ANDERS EKBOM

Karolinska institutet, Stockholm

NEA MALILA

Kreftregisteret, Helsingfors

TRYGGVI STEFANSSON

Landspítali Universitetssykehus, Reykjavík

ANDERS FISCHER

Gentofte sykehus, Gentofte

GEIR HOFF

Kreftregisteret, Oslo

ELISABETE WEIDERPASS

Kreftregisteret, Oslo; Karolinska institutet, Stockholm

STEINAR TRETLI

Kreftregisteret, Oslo

LAUFY TRYGVADOTTIR

Íslands Kreftregister, Reykjavík,

HANS STORM

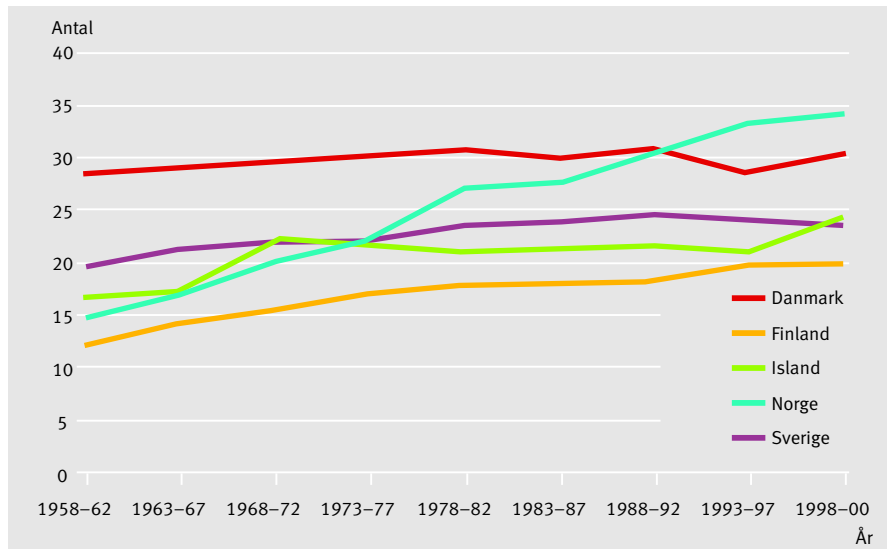
Kræftens Bekjempelse, København

IBEN HOLTEN

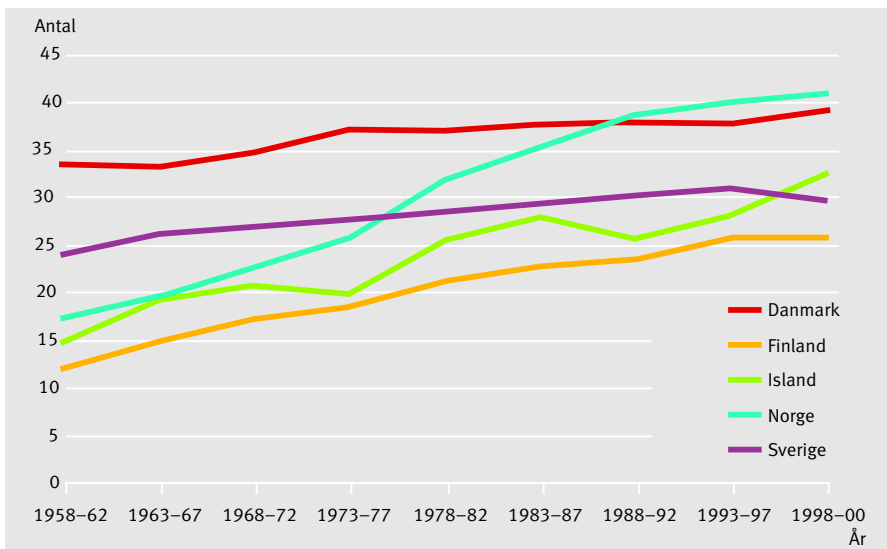
Kræftens Bekjempelse, København

HANS-OLOV ADAMI

Karolinska Institutet, Stockholm



Figur 1. Incidens av kolorektal cancer hos kvinnor/100 000 kvinnor per år i de nordiska länderna 1958–2000 [15].



Figur 2. Incidens av kolorektal cancer hos män/100 000 män per år i de nordiska länderna 1958–2000 [15].

cancer än FOBT och sigmoidoskopi. Koloskopi skapar i teorin också möjlighet att minska förekomsten av sjukdomen med 70–90 procent. Ändå har denna screeningmetod, som alltså numera erbjuds i flera europeiska länder, inte varit föremål för randomiserade studier över huvud taget. Dess effekt på incidens och dödlighet i kolorektal cancer är därmed okänd, likaså komplikationerna, och uppgifter om deltagandet bland befolkningen saknas. Därför är det heller inte möjligt att göra goda kostnad–nytta-analyser för denna metod. Vi vet inte heller hur screening kan påverka människors medvetenhet och ansvar för den egna hälsan. Det är möjligt att en osunda livsstil med mer rökning, mindre

motion och lägre intag av frukt, fisk och grönsaker kan bli följderna om folk tror att deltagande i screening förhindrar cancer under alla omständigheter.

Världshälsoorganisationen, WHO, nämner som ett absolut krav att stora randomiserade studier ska ha genomförts innan nya screeningmetoder införs i en befolkning [12]. Inom farmakoterapi är det en självklarhet att ett läkemedel har prövats i randomiserade studier innan myndigheterna ger tillstånd till marknadsföring. Samtidigt måste man tillstå att många av de undersökningar och behandlingar som vi dagligen använder i klinisk praxis aldrig har prövats i noggranna studier. Men låga vetenskapliga

krav i det förgångna får inte vara ett argument för att blunda för det behov av högkvalitativ forskning som vi har i dag. Detta gäller enligt vår mening i synnerhet för åtgärder som riktas mot presumtivt friska individer, såsom cancerscreening. En ny screeningmetod bör därför införas först sedan den prövats i vetenskapliga studier av högsta kvalitet. Bevisen från dessa bör vara entydiga och höjda över varje tvivel, så att det inte uppstår debatter som den man haft både i Norden och internationellt om mammografi.

Införande av koloskopiscreening, även utan föregående adekvata studier, kan bli en attraktiv valfråga också för politiker i Norden förutsatt att det allmänna intresset blir tillräckligt stort, vilket kan förväntas bli fallet de närmaste åren. Politikerna bör dock betänka avsaknaden av vetenskapliga bevis som talar för metoden. Utan sådana är det omöjligt att få fram goda data för effektiv screening, data som måste kunna övertyga befolkningen om nyttan av att delta. En av huvudorsakerna till lågt deltagande i screening är just att folk inte tror att det tjänar något till att låta undersöka sig.

Mammografistudier har visat att kvinnor vill bli ordentligt informerade om för- och nackdelarna på screening och om risken för falskt positiva och falskt negativa resultat. De vill dessutom spela en aktiv roll i valet mellan att delta och inte delta [13]. Ett screeningprogram kan enligt vår mening överleva bara om det uppfyller de förväntningar som väckts på förhand. När dessa inte har sin grund i goda randomiserade studier blir programmet mycket sårbart och lätt föremål för ödeläggande debatter. Politikerna borde därför aktivt bana väg för goda randomiserade studier (inklusive finansiering) i sin befolkning innan man inför ett allmänt screeningerbjudande. Att införa nationella program för koloskopiscreening utan vetenskapligt underlag riskerar att leda till okontrollerbara utgifter för samhället.

NordICC (Nordic Initiative on Colorectal Cancer)-gruppen bildades i februari 2005 av experter från de nordiska länderna med stor erfarenhet av kolorektal cancer och cancerprevention. Gruppen har utarbetat ett protokoll för en gemensam nordisk randomiserad multicenterstudie om koloskopiscreening i den allmänna befolkningen. Planen är att inkludera cirka 40 000 personer mellan 55 och 64 år i screeninggruppen och cirka 100 000 i kontrollgruppen (ej screening). Studien ska drivas vid ett 15-

tal centra i de fem nordiska länderna. Screeningperioden är tänkt att vara två-tre år och uppföljningstiden minst tio år efter screening. Huvudsakliga effektmått ska vara död och insjuknande i kolorektal cancer.

Vårt initiativ har professionellt stöd i de nordiska länderna. De sammanlagda kostnaderna har beräknats till 140 miljoner svenska kronor, fördelade på fyra år. Studien blir en unik demonstration av nordiskt samarbete inom medicinsk forskning. Den kommer att generera resultat av högsta vetenskapliga kvalitet och få stor betydelse för folkhälsan i de nordiska länderna. Det borde därför vara en uppgift för regeringarna i dessa länder att direktfinansiera denna studie.

*

Artikeln utgår från ett arbete av Geir Hoff och Michael Bretthauer [14]. Manuskriptet är förändrat i många avsnitt och speciellt avpassat till de nordiska länderna. Manuskriptet publiceras samtidigt i Tidsskrift for Den norske lægeforening, Ugeskrift for læger, Läkna-bladid och Läkartidningen. Det har också publicerats i Finlands Läkartidning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. http://europa.eu.int/comm/health/ph_determinants/genetics/keydo_genetics_en.htm
2. Potter JD, Hunter D. Colorectal cancer. I: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press; 2002. p. 188-211.
3. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. 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.
4. Rozen P, Winawer SJ. Report of the OMED Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, New Orleans, 2004 - in collaboration with the IDCA. Eur J Cancer Prev 2004;13:461-4.
5. [http://www.worldgastroenterology.org/?idca\[09.03.06\]](http://www.worldgastroenterology.org/?idca[09.03.06])
11. Palitz AM, Selby JV, Grossman S, Finkler LJ, Beve M, Kehr C, et al. The Colon Cancer Prevention Program (CoCaP): rationale, implementation, and preliminary results. HMO Pract 1997;11:5-12.
12. WHO. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2002.
13. Nekhlyudov L, Li R, Fletcher SW. Information and involvement preferences of women in their 40s before their first screening mammogram. Arch Intern Med 2005;165:1370-4.
14. Hoff G, Bretthauer M. The science and politics of colorectal cancer screening. PLoS Med 2006 Jan;3(1):e36; quiz e104. Epub 2006 Jan 3.
15. [http://www.ancr.nu/nordcan.asp \[14.03.06\]](http://www.ancr.nu/nordcan.asp [14.03.06])

Fullständig referenslista finns på <http://larkiv.lakartidningen.se>

WHO's årsrapport handlar om personal – men vem betalar notan?

På Världshälsodagen den 7 april i år offentliggjordes WHO's årsrapport, World Health Report, som i år har hälso- och sjukvårdspersonal som tema. Årtionden av nedskärningar har i många länder lett till undermåliga arbetsvillkor för en stor del av hälso- och sjukvårdspersonalen, vilket i sin tur lett till att sjukvården i många fall befinner sig på gränsen till kollaps.

I 57 länder, varav 36 i Afrika, uppges bristen på personal vara kritisk. Globalt råder en brist på 2,4 miljoner läkare, sjuksköterskor och barnmorskor. Länder med den största sjukdomsördån har de största bristerna på personal. Afrika står för 24 procent av sjukdomsördån men bara 3 procent av sjukvårdspersonalen, och mindre än 1 procent av utgifterna för hälso- och sjukvård. Paradoxalt nog existerar dessa brister jämsides med betydande arbetslöshet bland hälso- och sjukvårdspersonal. Detta anges bero på fattigdom, dåligt fungerande privat arbetsmarknad, brist på offentliga medel och byråkratiska hinder i hälsosektorn.

Rapporten föreslår olika vägar för att lösa krisen: utbyggd utbildningskapacitet, bättre utnyttjande av den existerande personalen, åtgärder för att hantera emigration, prematur sjukdom (HIV/aids har en betydande negativ effekt på personal i t ex södra Afrika) och pensionsavgångar. Rapporten avslutas med en strategisk 10-årsplan för att utbilda högpresterande personal och därigenom bygga nationella hälsosystem som kan

möta nuvarande och framtida utmaningar.

WHO uppmanar i rapporten medlemsländerna att sätta mål som t ex:

- Alla länder bör utveckla en nationell plan för hälso- och sjukvårdspersonal inom 5 år
- Investeringarna i utbildning bör ökas dramatiskt
- Lokala och nationella innovationer bör uppmuntras, t ex ekonomiska incitament för arbete i perifera och oattraktiva områden.

Problemet är bara hur fattiga länder ska få råd till detta. WHO's uppmaningar blir lätt entusiastiska tillrop utan något djupare hopp om att de ska kunna förverkligas. I Afrika upplever vi att en ström av sjukvårdspersonal flyttar från landsbygden till städerna, från offentlig till privat sektor, från fattiga till rikare länder på kontinenten, t ex Sydafrika och Botswana. Inte minst sker en exodus från den afrikanska kontinenten till rika länder såsom USA, Storbritannien, Kanada och Australien.

Kostnaden för denna utvandring är ofantlig och överstiger vida allt bistånd till utbildningssektorn i Afrika. De fattiga länderna får betala kostnaderna för denna enorma globala arbetskraftsvandring. Tyvärr anvisar rapporten inte några praktiska vägar framåt för att ändra på detta.

Anders Jeppsson
läkare, chefsrådgivare,
Ministry of Health, Dar-es-Salaam, Tanzania
anders@hspstz.org

Tidningen Apotekets artikel om RLS inte resultatet av någon kampanj

»Bingo«, utropar Bengt Järhult i Läkartidningen 23/2006 (sidan 1985) angående att Tidningen Apoteket skulle ha gått på en kampanj från Boehringer Ingelheim för att prelansera den nya indikationen »rastlösa ben (RLS)« för det tidigare godkända läkemedlet Sifrol.

Det kanske kan se så ut, men verkligheten är en annan.

Artikeln i Tidningen Apoteket var planerad och skriven långt innan artiklar dök

upp i andra tidningar; den beställdes tidigt hösten 2005.

I artikeln omnämns gruppen dopaminagonister och inte något av de enskilda preparaten, och någon kampanj från Boehringer Ingelheim (BI) kände vi definitivt inte till.

Lena Boija
chefredaktör,
Tidningen Apoteket
lena.boija@apoteket.se