

Göran Ekelund, docent, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS (goran.ekelund@kir.mas.lu.se)

Lars Janzon, professor i epidemiologi, samhällsmedicinska institutionen, Lunds universitet, Universitetssjukhuset MAS; båda Malmö

För tidigt att rekommendera allmän screening för kolorektal cancer

■ Studier rörande screening har visat minskad dödlighet i kolorektal cancer med 15–33 procent och har lett till införande av, eller förslag om, allmän screening. Även uppgifter om minskad dödlighet tack vare intensifierad postoperativ uppföljning har lett till förslag om mer aktiva kontroller. I denna artikel skärskådas bakomliggande studier, och för- och nackdelar ställs mot varandra.

Kolorektal cancer är en av de vanligaste cancersjukdomarna, där närmare hälften av de drabbade avlider i sjukdomen. Prognosen är starkt relaterad till tumörens stadium vid diagnostillfället. Studier har visat att man med screeningundersökningar kan upptäcka kolorektala cancertumörer i förhållandevis »tidiga« stadier och att man kan minska dödligheten i denna cancerform [1–3].

Allt intensivare debatt

Är det därmed dags att rekommendera allmänna screeningundersökningar? Detta är något som diskuteras alltmer [4–6]. I några länder som t ex USA finns redan nationella rekommendationer som påbjuder screeningundersökningar. I en helt nyligen publicerad amerikansk översikt konstaterar man att evidens för sänkt mortalitet nu föreligger [7] och ger på basen härav ut rekommendationer i syfte att öka screeningverksamhet [8]. I andra länder, t ex Sverige, har man intagit en avvaktande attityd, även om allt fler röster som är positiva till screening nu hörs. Likaså debatteras uppföljning efter operation för cancertumörer, som också är en typ av screening men inom en riskgrupp [9, 10].

Hela konceptet med screening ter sig såväl logiskt som attraktivt. Uppfattningar att hälsokontroller och annan screening, såsom för bröst- och prostatacancer, är värdefulla och viktiga är vanligt förekommande. Ja, många ser det som något som är självklart och som egentligen inte behöver ifrågasättas. Målet är då att reducera dödligheten, även om screening i sig inte kan förhindra uppkomst av kolorektala adenom eller kolorektal cancer. Detta mål bör dock diskuteras i relation till andra strategier för att minska dödligheten, t ex olika behandlingsmetoder och förbättrad behandlingskvalitet. Problemet bör även relateras till etiska och ekonomiska frågor.

När det gäller kolorektal cancer vet vi att den stora majoriteten av cancrar har sitt ursprung i godartade polyper, s k adenom, vilka – om de upptäckts i tid – är lätta att avlägsna med t ex endoskopi. Därför blir patienter som haft adenom



SAMMANFATTAT

Randomiserade kontrollerade studier har påvisat minskad dödlighet i kolorektal cancer i screenade populationer.

En metaanalys av randomiserade studier, som jämfört konventionell och intensifierad postoperativ uppföljning, har visat viss minskad mortalitet vid intensiv uppföljning för recidiv.

Debatten om införande av populationsscreening liksom om mer aktiv postoperativ kontroll blir allt mer aktuell.

Resultaten i publicerade studier redovisas som regel i relativa tal. I absoluta tal eller som »number needed to treat« visas att vinsterna snarast är marginella.

Nackdelar, biverkningar och kostnader har som regel inte beaktats i studierna.

Noggranna överväganden av för- och nackdelar måste ske med utgångspunkt i såväl medicinska, etiska som politiska värderingar.

Se även debattartikel i detta nummer.

ofta föremål för uppföljande screening. När man tittar närmare in i detta problem är det uppenbart att det, som så ofta, finns två sidor. Det finns sådant som talar för och sådant som talar emot. Om man ser på de studier som har publicerats – på vilka rekommendationer i olika länder ofta baseras – finner man att det finns en hel del svagheter i dessa.

Cochrane-analys försöker klargöra

I ett försök att bringa klarhet har det utförts en systematisk Cochrane-analys rörande primär screening för kolorektal



Figur 1. Den kliniska betydelsen av forskningsresultat överdrivs ofta. Förändringar uttrycks vanligen i procent och inte i absoluta tal. Illustration: Levi R, Kaj G [14].

cancer [1]. Som regel inkluderas i sådana analyser endast randomiserade kontrollerade studier [11], men man kunde i världslitteraturen identifiera endast fyra sådana, varav en ännu inte var publicerad. Man valde därför att även inkludera två icke-randomiserade kontrollerade studier, och man kunde konkludera att dessa studier sammantaget visade en reduktion av dödligheten i kolorektal cancer: För dem som allokaterats till screening med 16 procent och för dem som verkligen deltog i screeningen med 23 procent. Detta resultat har av många setts som ett viktigt framsteg.

De vetenskapligt starkaste studierna är två som publicerades samtidigt 1996, från Danmark respektive England [2, 3]. Båda dessa studier innebar screeningundersökning varannat år i tio år. Från den danska studien extrapolerades att den iakttagna 18-procentiga reduktionen av kolorektalcancer skulle ha inneburit att 360 av de årliga 2 000 dödsfallen i kolorektalcancer i Danmark skulle ha förhindrats om hela befolkningen screenats. På basen av dessa och andra studier, inte minst en studie från Minnesota som annars är kritiserad för betydande selektion [12], har allmänna rekommendationer införts i USA för alla personer över 50 år. Cochrane-analysen är dock mer försiktig och bedömer att även om fördelarna sannolikt är större än nackdelarna behövs det mer kunskap om biverkningar, om samhällets syn och om kostnader innan rekommendationer kan utfärdas. En liknande ställning har SBU i Sverige intagit [13]. Givetvis måste vi alla acceptera att vi lever i en värld med olika länder, med olika kulturer, och att vi därför ser olika på prioriteringar och rekommendationer.

Inte så positiva resultat

När vi rent vetenskapligt synar publicerade studier är det viktigt att leta efter olika typer av felkällor (bias), och bland dem är selektions-, randomiserings- och »length time bias« viktiga. Length time bias innebär att en screening vid ett visst tillfälle i större utsträckning identifierar långsamt växande tumörer, kanske de tumörer där tidig behandling inte är så viktig, dvs där behandling i presymtomatiskt stadium kanske inte är avgörande. Detta kan vara en förklaring till att man i screeningstudier ser fler tumörer i »tidigt« stadium.

Vi bör också se på hur resultaten redovisas. Som regel redovisas resultaten i relativa tal. Detta kan ju ibland bli helt missvisande. En god illustration är Figur 1, som visar att en kanske i praktiken betydelslös riskminskning i absoluta tal, från t ex 0,002 till 0,001, kan redovisas med relativa tal och då som 50 procents minskning – något som ger sken av en mycket mer dramatisk skillnad [14].

Om vi granskar de publicerade europeiska randomiserade screeningstudierna [2, 3] närmare finner vi att de rapporterade relativa riskminskningarna är 18 respektive 15 procent,

Tabell I. Resultat av screening varannat år under tio år i två randomiserade kontrollerade studier.

	Dansk studie [2]	Engelsk studie [3]
Antal (studiegrupp och kontrollgrupp)	61 933	152 800
Dödsfall, alla orsaker	12 531	25 139
Dödsfall i kolorektal cancer	454	780
Dödsfall, skillnad mellan kontrollgrupp och studiegrupp	44	60
Mortalitetsminskning, relativa tal, procent	18	15
Mortalitetsminskning, absoluta tal, procent	0,15	0,08

men i absoluta tal är detta endast 0,15 respektive 0,08 procent (Tabell I). Sådana siffror visar inte någon stor effekt av screening. De absoluta siffrorna redovisas inte i publikationerna men kan lätt räknas fram. Inte heller redovisas NNT-värden, dvs »number needed to treat«, eller i detta fall »to screen«. I Cochrane-analysen befanns NNT vara 1 173, dvs 1 173 personer behövde screenas varannat år under tio år för att eliminera ett dödsfall i kolorektal cancer, inte dödsfall utan död med diagnosen kolorektal cancer [1]. Konfidensintervallet var här 741–2 807, således väldigt brett, vilket talar för osäkerhet på grund av att materialet trots allt var litet.

I en tidigare undersökning har vi visat att om man önskar påvisa en eventuell reduktion i dödlighet med 25 procent – under förutsättning att följsamheten är 60 procent, statistisk styrka 90 procent och screeningdurationen fem år – krävs att en randomiserad studie innehåller inte mindre än 605 000 personer, eller, om tio års duration, 256 000, uppdelade på en studiegrupp och en kontrollgrupp [15]. Vi avstod därför från att försöka genomföra ett sådant projekt.

Inte ens sammantaget har de hittills publicerade studierna nått upp till detta antal. De danska och engelska studierna har en duration på tio år. Inte heller då nås det sammantagna antalet i våra ovanstående kalkyler. Dessa studier har också fortsatt att följas upp i 13 respektive 11 år, och den relativa mortalitetsminskningen är nu 14,5 respektive 13 procent [16, 17]. I den danska studien motsvaras 14,5 procent efter sju screeningomgångar av en absolut skillnad på 0,16 procent. I den danska studien fanns det inte någon skillnad mellan antalet fall av kolorektalcancer i de två grupperna och ingen skillnad i total mortalitet. Totalt hade de 30 967 inviterade till screen-

ing genomgått 110 371 screeningepisoder. I den engelska studien fanns vid 11-årsuppföljningen en skillnad mellan kontroll- och screeninggruppen i antalet kolorektalcancerfall på 15 och i dödsfall hänförliga till kolorektal cancer på 91, medan totaldödligheten i screeninggruppen faktiskt översteg den i kontrollgruppen med 85 fall.

Presenterat på detta sätt kanske vinsten vad gäller sänkt mortalitet i kolorektal cancer inte ter sig så imponerande?

De verkligt svåra frågorna

Ändå har vi ännu inte sett på de negativa effekterna av screening. Det är viktigt att den som skall ta ställning för eller emot screening verkligen informeras sig, sätter sig in i problematiken och är eftertänksam. Till detta måste komma ställningstaganden till de svåra frågorna, och de rör avvägningen mot nackdelarna, i första hand biverkningarna, och i synnerhet de fall där det inträffar komplikationer hos personer som i övrigt varit symtomfria och inte hade någon nytta av screeningundersökningen. Det leder först till de verkligt svåra frågorna, nämligen om det är försvarbart att inducera biverkningar/skador hos »oskyldiga« människor för att nå fördelar hos andra (att få en annan dödsdiagnos än kolorektal cancer), och om det mot bakgrund av detta är berättigat att förorda populationsscreening. I den frågeställningen måste även kostnadsaspekter beaktas inkluderande överväganden om huruvida denna resurs kanske kunde bättre utnyttjas på annat sätt.

Svagheter även i studier av postoperativ screening

Även postoperativt är det en tilltalande tanke att upptäcka eventuella recidiv efter s k kurativ operation så tidigt att ny kurativ behandling kan sättas in. Ett mycket stort antal studier har publicerats genom åren, och de flesta har inte kunnat visa någon betydande vinst med en sådan uppföljning [9, 10, 18]. Dock med en stark invändning, nämligen att dessa studier, med få undantag, inte varit randomiserade. I själva verket finns bara fem randomiserade studier publicerade med totalt endast 1 342 patienter, och dessa studier har blivit föremål för dels en Cochrane-analys, dels en liknande systematisk översikt och metaanalys [19, 20]. Man har där kunnat påvisa att intensiv uppföljning var förenad med en reduktion av den totala dödligheten, särskilt när datortomografi och CEA-test användes. En liten, icke-signifikant ökning av antalet upptäckta levermetastaser kunde ses med intensivare uppföljning men ingen skillnad i frekvensen av nya (metakrona) cancerutvecklingar i kolon (1,3 procent). Å andra sidan har man inte kunnat påvisa någon riskskillnad (i mortalitet) mellan att använda få eller att använda fler test och inte heller mellan att använda eller inte använda modern bildiagnostik av lever.

Vad man sammanfattningsvis kan säga är att de systematiska sammanställningarna, med en analys av de fem randomiserade studierna med sina olika protokoll för uppföljning, påvisade förbättrad överlevnad men ingen riskdifferens vad gäller mortalitet. Studierna ger inte svar på vilka metoder som skall användas. De ger inte heller svar på vilka biverkningar/skador som åstadkoms. De ger ingen information om kostnader eller livskvalitet. Patienternas synpunkter framkommer inte heller [19, 20].

Varför olika uppfattningar?

Ja, trots dessa data finns det de som starkt förespråkar intensifierad uppföljning, inte minst för att finna levermetastaser. Vi vet att leverresektion är en idag kirurgiskt säker behandling, med en mortalitet på mindre än 5 procent. Resektion anses vara den behandling som skall förordas på utvalda patienter.

Man har också visat att man förbättrat femårsöverlevnaden till cirka 60 procent för patienter som resekerats för kolorek-

tala levermetastaser [21]; detta efter selektion, som innebär att man exkluderar patienter med extrahepatisk sjukdom, patienter med bilobär metastasdistribution och patienter med positiva resektionsmarginaler. För att kunna finna operabla patienter krävs en extensiv preoperativ utredning, som inkluderar spiral-DT och/eller magnetresonanstomografi, positronemissionstomografi eller peroperativt ultraljud. Ju fler patienter som vid uppföljning har levermetastaser, desto fler får utredas.

Om vi exempelvis tänker oss att vi kurativt opererar 100 patienter radikalt och sedan följer dessa vet vi av all erfarenhet att en tredjedel kommer att få recidiv. Vi vet från ovanstående metaanalys [20] att 6 procent av de intensivt följda (jämfört med 5 procent av kontrollpatienterna) kommer att visa sig ha isolerade levermetastaser, dvs i detta exempel sex patienter eller – egentligen, om vi minskar med kontrollpatienterna – en enda. Men om vi ändå accepterar alla sex, och om vi tänker oss en framgångsrik behandling med 25 procents femårsöverlevnad, innebär det i detta exempel en å två patienter. (Med 50 procents femårsöverlevnad blir det tre patienter.) Och då kommer vi på nytt in i en diskussion om huruvida det är etiskt och ekonomiskt eller på annat sätt rimligt eller försvarbart att med stora resurser följa alla patienter för att hjälpa ett fåtal. Vinsten sker alltså på bekostnad av att alla övriga patienter genomgår inte bara kontroller utan många omfattande utredningar och operationer.

Det är alltså många etiska, psykologiska och ekonomiska frågor som man måste ta ställning till för att kunna säga att chansen för bot för några patienter påtagligt överväger riskerna för skador hos många andra. De som propagerar för intensivare uppföljning talar som regel bara om de goda fem- och tioårsöverlevnadssiffrorna, t ex efter leverresektion, och inte alls om alla de patienter som enbart haft negativa effekter av uppföljningen.

För att undvika missförstånd vill vi påpeka att detta resonemang endast gäller postoperativ screening. Huruvida på annat sätt upptäckta levermetastaser skall opereras eller inte är en helt annan fråga.

Vi måste konstatera att kunskapsläget idag är otillräckligt och att vi därmed saknar starkt vetenskapligt stöd för om och hur patienter skall följas efter operation. Ändå finns det förhoppningar för framtiden vad gäller möjligheten att få mer kunskap. Det pågår väl upplagda randomiserade studier i dels Europa (Italien och Storbritannien), dels Australien [20]. Dagsläget är dock så som vi beskrivit.

Något om uppföljning av patienter som haft adenom

Det är även logiskt att försöka eliminera förstadiet till cancer, dvs adenom. Problemen är dock rätt stora. Adenom är vanliga och förekommer hos minst var tredje person över 50 år. Alla dessa adenom behöver dock inte övergå i cancer. Man räknar med att i genomsnitt cirka 10 procent gör det och att risken är störst med de större adenomen. Det innebär att om man på något sätt skulle kunna upptäcka och avlägsna samtliga adenom skulle 90 procent av befolkningen överbehandlas – med risk för såväl morbiditet som mortalitet och till en mycket hög kostnad.

Olika riktlinjer och program finns för uppföljning av adenompatienter, men man kan säga att de flesta är för omfattande för att kunna användas generellt [22].

En randomiserad studie från England (baserad på den stora screeningpopulationen) visade att återfall av adenom var vanligast i vad som definierades som en högriskgrupp, och man visade också att det inte fanns någon skillnad som kunde hänföras till längden på de intervall man hade mellan undersökningarna [23]. Om adenomuppföljning skall ske rekommenderar man att den bör göras med fem års intervall och

ANNONS

ANNONS

endast för sk högriskpatienter, dvs där indexadenomet är över 10 mm och histologiskt villöst eller visar svår dysplasi.

Förbättrat kunskapsläge men skör bas

Tveklöst har kunskapsläget om kolorektalcancer förbättrats, och vi har en ganska god bas att stå på, men vetenskapligt är denna bas fortfarande mycket skör. Sannolikt har en del studieresultat av många värderats för optimistiskt, och det lidande som en del friska personer utsatts för har inte tillräckligt beaktats. Vad vi tills vidare kan göra är att använda nuvarande kunskap försiktigt och stimulera till fortsatt forskning.

Kolorektal cancer är en vanlig sjukdom som konsumerar stora resurser. WHO räknar med att varje år drabbas minst 800 000 personer i världen, och 500 000 av dessa dör årligen. Med hänsyn till sjukdomsförekomsten skulle det alltså vara möjligt att genomföra tillräckligt stora och prospektiva randomiserade kontrollerade multicenterstudier med god kvalitet. Om vi inte gör det kommer vi fortfarande att om tio år stå på samma ställe som vi gjort nu i ett par dekader, med en kunskap som inte räcker för att ge rekommendationer för vare sig primär screening eller uppföljning. I dessa studier måste vi då även se på myntets baksida, dvs analysera sideeffekter och kostnader. Vi måste också beakta att om en screening skall vara meningsfull och effektiv måste hela populationen delta. Det är den absoluta – och inte den relativa – riskreduktionen som är viktig.

Vi har ett stort ansvar vad gäller att åstadkomma goda vetenskapliga data, och om vi betraktar oss som vetenskapsmän måste vi uppföra oss som sådana. När det gäller rekommendationer måste även andra än forskare involveras, eftersom det på basen av vetenskapliga data kan uppkomma överväganden och diskussioner om etik, kostnader och prioriteringar. Riktlinjer kan inte – och skall inte – baseras enbart på medicinsk vetenskap. Det medicinskt möjliga måste vägas mot det politiskt rimliga; erfarenheter från debatten om mammografisk hälsokontroll inte heller att förglömma. Eventuella nationella riktlinjer bör således än så länge vara försiktiga och preliminära.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2003
2. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
3. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
4. Brevinge H. Allmän screening för tidigt upptäckt av kolorektal cancer – är vi mogna? *Läkartidningen* 2000;97:3916-8.
5. Atterstam I. Kontroller kan rädda 400 liv. *Svenska Dagbladet (Ve-
tenskap)*. 2002;12 maj:16-17.
6. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003;289:1288-96.
7. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening. *Clinical Applications*. *JAMA* 2003; 289:1297-1302.
8. Werkö L. Uppföljning av koloncancer efter operation. *Vetenskap & praxis*. Information från SBU. 2002; nr 1:11.
9. Smedh K. Dags för uppföljning efter kurativ kirurgi för kolorektal cancer? *Läkartidningen* 2003; 100:1230-6.
10. Ekelund G. Något om Cochrane Collaboration. *Svensk Kirurgi*. 2003;61(3):128-30.
11. Screening för kolorektal cancer. *SBU Alert* www.sbu.se. Version 2, 2002.
12. Levi R. *Vetenskap & Praxis*. Information från SBU. Fakta tjänjs till bristningsgränsen. 1993;(3)12-3.
13. Carlsson U, Ekelund G, Eriksson R, Fork T, Janzon L, Leandroer L, et al. Evaluation of possibilities for mass screening for colorectal cancer with Hemoccult® fecal blood test. *Dis Colon Rectum* 1986 September;29:53-7.
14. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *GUT* 2002;50:29-32.
15. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002;50:840-4.
16. Törnqvist A, Ekelund G, Leandroer L. The value of intensive follow-up after curative resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1982; 69:725-8.
17. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
18. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;321:1-8.
19. Fasth S. Koloskopi efter polypektomi. En uppföljning som kan löna sig. *Läkartidningen* 1996;93:1419-21.
20. Lund JN, Scholefield JH, Grainge MJ, Smith SJ, Mangham C, Armitage NC, et al. Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomised trial. *Gut* 2001;49:91-6.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Too early to recommend universal screening for colorectal cancer

Göran Ekelund, Lars Janzon

Läkartidningen 2003;100:2922-6

Randomised controlled trials have shown that screening may significantly reduce mortality in colorectal cancer. In the present evaluation it is shown that the reported reduction of 15 per cent, or higher, is given in relative figures. With absolute figures the reduction is only 0.15 per cent or lower. The number of individuals needed to screen (NNT) biannually for 10 years to prevent one death in colorectal cancer is 1,173 (confidence interval 741–2,807). Side-effects, costs and ethical issues are seldom, or never, discussed. Postoperative follow-up may be regarded as the screening of a high-risk group. The reduced mortality seen in the meta-analysis of randomised controlled trials is here regarded as small and should also be weighed against the drawbacks of follow-up before any recommendation for more active surveillance is given.

Correspondence: Göran Ekelund, Dept of Surgery, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 MALMÖ, Sweden (goran.ekelund@kir.mas.lu.se)