

Dödligheten i kolorektal cancer kan reduceras

Screening för blod i avföringen effektivt test

Stora randomiserade studier från Europa och Amerika rapporterar att mortaliteten i kolorektal cancer kan sänkas med hjälp av upptäckt av mikroskopiskt blod i avföringen. I den amerikanska studien har man dessutom för första gången visat att avlägsnande av större godartade polyper (> 0,9 cm) reducerar antalet fall av kolorektal cancer.

Upprepade undersökningar med stelt rektoskop och avlägsnande av godartade adenom har visat sig sänka cancerfrekvensen. Delvis med anledning härav har dels en engelsk, dels en amerikansk kontrollerad studie startats där man använder sig av det flexibla sigmoideoskopet. Problemet här är emellertid hur man skall diagnostisera de tumörer (30–40 procent) som är belägna ovan det flexibla sigmoideoskopets räckvidd.

Två typer av hereditär kolorektal cancer finns: Den familjära polyposen och den icke polyposa cancerformen. Tillsammans utgör de endast ca 5–10 procent av all kolorektal cancer; den övervägande delen av kolorektal cancer utgörs av den s k spontana cancerformen.

Kolorektal cancer har en tämligen dålig prognos med en femårsöverlevnad på ca 35 procent, bl a på grund av att närmare hälften av dessa patienter kommer sent till vård. Tidig kolorektal cancer (Dukes' A) har en femårsöverlevnad omkring 85 procent, medan sena fall (Dukes' D) har en femårsöverlevnad mellan 0 och 5 procent.

Screening för kolorektal cancer är tilltalande på grund av den stora skillnaden i prognos mellan tidiga (Dukes' A och B) och sena stadier (Dukes' C och D), då man vid screening avser att fånga tumörerna tidigt. Dessutom före-

ligger det nu stöd för att vissa större adenom (> 0,9 cm) i kolon utgör förstadier till cancer. Genom att med screening diagnostisera dessa och avlägsna dem kan vi minska uppkomsten av kolorektal cancer och därigenom reducera mortaliteten.

Eftersom de flesta större kolorektala adenom och cancertumörer anses blöda, åtminstone mikroskopiskt, började man vetenskapligt undersöka om man genom påvisande av blod i feces kunde spåra större adenom och tidiga stadier av kolorektal cancer. Detta lät sig göras sedan en privatläkare i Columbus, Ohio, publicerat ett arbete där han visade att blod i avföringen kunde påvisas med hjälp av ett guaiacimpregnerat filterpapper [1]. Detta var en billig, enkel och för patienterna någorlunda acceptabel metod.

Då blödningsen kan vara intermittent och ej alltid homogent blandad i avföringen rekommenderades två prov från tre skilda avföringstillfällen.

Flera kontrollerade screeningstudier

Fyra större randomiserade studier har pågått under 1970- och 1980-talen där man studerat om påvisande av blod i avföringen kunnat leda till tidig upptäckt av kolorektal cancer [2–5]. Under tiden har ett par fallkontrollstudier publicerats, där man visat en reduktion av dödligheten i rektal cancer som ett resultat av tidig upptäckt med hjälp av rektoskopi eller sigmoideoskopi [6–8].

En kontrollerad studie påbörjades 1975 vid universitetet i Minnesota för att se om dödligheten i kolorektal cancer minskade då man genom påvisande av blod i avföringen tidigt upptäckte kolorektal cancer [2]. I denna studie, som ej var populationsbaserad, ingick 46 500 personer mellan 50 och 80 år. De randomiserades till en av tre grupper: årlig testning, testning vartannat år och en kontrollgrupp. Deltagarfrekvensen var 75 procent. Testen rehydrerades (vilket ökar provets känslighet) före framkallningen, personer med positivt test erbjöds koloskopi.

En stor populationsbaserad randomiserad studie startades i Nottingham i

Författare

JAN KEWENTER

docent, f d överläkare, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

England 1981, där hälften av 152 850 individer mellan 45 och 74 år erbjöds att delta och genomgå screening vartannat år [3]. Den andra hälften utgjordes av en kontrollgrupp. 53,4 procent fullföljde det första testet, vilket resulterade i 2,1 procent positiva icke rehydrerade test. De med positivt test erbjöds koloskopi. Den initiala frekvensen diagnostiserade fall av kolorektal cancer var 2,1 per 1 000 screenade personer; 52 procent av cancerarna i testgruppen tillhörde stadium Dukes' A och B, dvs tidig cancer, jämfört med 44 procent i kontrollgruppen.

En stor, likaledes populationsbaserad studie med 62 000 deltagare startade i Odense i Danmark 1985 [4]. Här var personerna vid inklusionen mellan 45 och 74 år. Hälften utgjorde testmaterialet; de erbjöds att testa sig vartannat år. Testen var inte rehydrerade före framkallningen. Hittills har fem testomgångar genomförts; 67 procent deltog i den första. Mellan 0,6 och 1,7 procent hade blod i avföringen. De med positivt test erbjöds koloskopi. Även i denna screening fann man fler Dukes' A- och B-tumörer i testgruppen än i kontrollgruppen.

I Göteborg startade 1982 en populationsbaserad studie [5]. Hälften av samtliga göteborgare mellan 60 och 64 år fick sig tillsänt ett Hemoccult II-test, ombads att utföra två prov från tre skilda avföringar sedan sända tillbaka testet, vilket rehydrerades före framkallningen. 67 procent sände in testet, som var positivt hos 3,8 procent. Den andra hälften av populationen utgjorde en kontrollgrupp. Den initiala förekomsten av kolorektal cancer var 3,4 per 1 000 screenade individer. Personer med positivt test erbjöds rektosigmoideoskopi och dubbelkolonröntgen. De 68 300 personer som ingår i studien erbjöds test mellan två och tre gånger. Fördelningen enligt Dukes' stadien-

delning följer de andra studiernas mönster.

År 1993 publicerade Mandel och medarbetare sina resultat från Minnesota. De visade en reduktion av mortaliteten i kolorektal cancer med 33 procent i den årligen testade gruppen [2]. År 1997 visade de att signifikans förelåg även i den grupp som testats vartannat år [Mandel, pers medd, 1997]. Som första grupp i världen kunde de även visa på en reduktion av cancerincidensen i testgruppen jämfört med kontrollgruppen till följd av borttagna benigna adenom större än 0,9 cm. Detta kunde de visa först efter det att studien pågått i 18 år.

År 1996 publicerades resultat från England och Danmark som visade 15 respektive 18 procents reduktion av dödligheten i kolorektal cancer i testgruppen jämfört med kontrollgruppen [3, 4]. I en metaanalys av det svenska materialet för bröstcancerscreening var dödlighetsreduktionen 24 procent [9]. I en metaanalys från Australien, i vilken de randomiserade kolorektalstudierna ingår, förelåg 24 procents reduktion av dödligheten i kolorektal cancer bland dem som deltagit i studierna [10].

Vi analyserade våra siffror i Göteborgsstudien den 30 juni 1995 och fick en reduktion på 12 procent men denna siffra var inte signifikant. Enligt protokoll gjordes nya analyser i slutet av 1997; de skall upprepas vid utgången av 1999.

Undersökning med stelt rektoskop

Eftersom de allra flesta kolorektala cancer tumörer anses uppstå från benigna adenom med långsam övergång i malignitet, över tio år eller mer, skulle man genom att spåra benigna adenom och avlägsna dessa kunna förhindra uppkomsten av kolorektal cancer. I ett flertal icke randomiserade studier har man med framgång använt sig av stelt instrument vid denna undersökning.

Hertz och medarbetare undersökte på 1950-talet 26 000 asymtomatiska individer med stelt rektoskop i en okontrollerad studie [11]. Sammanlagt gjordes 47 091 undersökningar på dessa individer hos vilka funna polyper togs bort. Senare upptäcktes 58 kolorektala cancer, av vilka 81 procent var Dukes' stadium A och B; 15-årsöverlevnaden var 90 procent.

Gilbertsen och medarbetare rektoskoperade 21 500 personer, likaledes med stelt instrument [12]. De utförde 92 650 undersökningar på dessa individer och upptäckte ett antal adenom som avlägsnades. Endast 13 av förväntat 90 rektalcancer tumörer uppstod senare. Av de påträffade tumörerna var majori-

teten Dukes' A. Även i denna, likaledes icke randomiserade studie ansåg man att man bedrev profylax genom att avlägsna de påträffade adenomen.

Från St Mark's sjukhus i London rapporterades en studie där 1 618 patienter fått ett adenom avlägsnat i rektum med hjälp av ett stelt instrument. En reduktion av rektalcancerfrekvensen sågs hos dem hos vilka adenomet avlägsnades, medan rektalcancer uppträdde senare hos dem med inkomplett avlägsnade rektalpolyper [13]. Vidare fann man att risken för efterföljande koloncancer var stor hos patienter med tubulovillöst, villöst, stort (>0,9 cm) adenom eller multipla adenom i rektum.

Hos patienter med enstaka små tubulära adenom med endast hög eller medelhög dysplasi behöver någon uppfölj-

Detta har stimulerat en engelsk och en amerikansk grupp att starta randomiserade studier där man använder sig av ett flexibelt instrument (60 cm) som screeningmetod för att diagnostisera och avlägsna adenom och kolorektal cancer [14, 15]. Studierna beräknas omfatta 148 000 respektive 195 000 personer. Problemet är hur man skall diagnostisera de tumörer (30–40 procent) som sitter proximalt om sigmoideoskopets räckvidd och hur ofta undersökningen skall göras. Tumörens storlek (>0,9 cm), svår dysplasi, multiplicitet och villös komponent synes vara avgörande för beslutet om även koloskopi skall utföras [16]. Över 10 procent av patienterna med denna typ av adenom visade sig ha en avancerad lesion ovan det flexibla sigmoideoskopets räckvidd, medan mindre än 1 procent hade



För att öka specificiteten hos Hemocult-testet har viss diet rekommenderats. För att öka känsligheten adderas två droppar destillerat vatten före framkallningen.

ning ej göras då risken för efterföljande koloncancer var liten [13].

Koloskopi är den ideala screeningmetoden, men acceptabiliteten och kostnaderna utesluter den för massscreening.

Nu rekommenderas flexibelt sigmoideoskop

Det flexibla sigmoideoskopet (60 cm) rekommenderas nu för screening. För att kunna använda detta instrument i massscreening har man i vissa delar av världen lärt upp sköterskor att utföra undersökningen för att därigenom sänka kostnaderna och göra det möjligt att screena fler individer.

Några kontrollerade randomiserade undersökningar finns dock ännu inte som kan visa någon effekt på mortaliteten i kolorektal cancer. Tre fall-kontrollstudier finns publicerade där man fann en reduktion av distalt belägna tumörer bland patienter som genomgått sigmoideoskopi med 60 cm-instrument [6-8].

en avancerad proximal lesion i fall då sigmoideoskopet fann endast ett mindre tubulärt adenom.

Ärftliga faktorer bakom vissa fall

Risken att utveckla kolorektal cancer kan vara relaterad till en positiv familjehistoria. Personer med familjär adenomatös polypos står för mindre än 0,5 procent av all kolorektal cancer, medan den hereditära icke polypösa cancer anses utgöra 5–10 procent av all kolorektal cancer [17]. Den hereditära icke polypösa sjukdomen definieras av de s k Amsterdamkriterierna, vilka kräver kolorektal cancer hos minst tre förstegradssläktingar i minst två generationer och med en eller flera insjuknanden hos individer under 50 års ålder. Tumören sitter som regel i höger kolon. Vid detta syndrom förekommer också en ökad frekvens av gastrointestinala och gynekologiska maligniteter.

Vid den hereditära, icke polypösa

cancerformen bör man screena regelbundet med koloskopi från 25-årsåldern, eller ännu tidigare om annan familjemedlem utvecklat kolorektal cancer. Mellan ett och tre år beroende på fyndet har föreslagits som tidsintervall. På grund av de extrakoloniska manifestationerna har regelbunden gastroskopi, urincytologi, gynekologisk undersökning samt mammografi föreslagits [17].

Patienter med familjär adenomatös polypos bör från puberteten regelbundet sigmoideoskopas. Om individen har utvecklat adenom bör man regelbundet utföra gastroduodenoskopi på grund av den relativt stora risken för gastroduodenala adenom eller cancer [17].

Inte mindre än 100 av 102 patienter med familjär adenomatös polypos som genomgick gastroduodenal skopi hade duodenala abnormaliteter; elva hade förändringar som krävde noggrann övervakning [18].

Om en förstgradersanhörig utvecklat en kolorektal cancer anses en liten men dock förhöjd risk föreligga för den aktuella personen att drabbas av samma cancerform [19]. Den övervägande delen utgörs dock av den sporadiska kolorektala cancer, där åldern utgör den största riskfaktorn. En noggrann familjehistoria är således viktig för att avgöra en persons risk att utveckla kolorektal cancer.

Andra sjukdomar som kan öka risken för kolorektal cancer är total ulcerös kolit och, i mindre grad, Crohns sjukdom. Patienter som tidigare behandlats för kolorektal cancer löper en något förhöjd risk att utveckla en ny, andra kolorektal cancer. Hur stor denna risk är vet man ännu inte.

Sammanfattning

Det föreligger en arvetärlig risk hos vissa individer att utveckla kolorektal cancer.

Det står nu klart att man kan minska dödligheten i sjukdomen genom att screena för förekomst av blod i avföringen. Inte minst från kostnadssynpunkt har deltagarfrekvens, deltagarnas ålder och screeningens tidsspann och intervall stor betydelse.

Kunskapen om dessa aspekter är idag ofullständig.

Inte mindre än åtta ledande amerikanska föreningar rekommenderar nu undersökning av förekomst av blod i avföringen som screening för kolorektal cancer och adenom från 50 års ålder, sigmoideoskopi vart femte år samt koloskopi vart tionde år [19]. I USA har kongressen ombetts ge finansiell stöd i 1998 års budget för Medicare för att bekosta rutintest för att spåra blod i avföringen [20].

Referenser

1. Greger DH. Diagnosis of large bowel cancer in the asymptomatic patient. *JAMA* 1967; 201: 943-5.
2. 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.
3. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, 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. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Söndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467.
5. Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglund E, Åhren C. Results of screening, re-screening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 468-73.
6. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A care-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653-7.
7. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1572-5.
8. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. *Ann Intern Med* 1995; 123: 904-10.
9. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S et al. Breast cancer screening with mammography: Overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-8.
10. Towler B, Irwing L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *BMJ*, Under publ.
11. Hertz RE, Deddish MR, Day D. Value of periodic examinations in detecting cancer of the rectum and of the colon. *Postgrad Med* 1960; 27: 290-4.
12. Gilbertsen VA, Nelms JM. The prevention of invasive cancer of the rectum. *Cancer* 1978; 41: 1137-9.
13. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658-62.
14. Cohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Hayes RB, Cornett JE. The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the national cancer institute. *Cancer Suppl* 1995; 75: 1869-73.
15. Atkin WS, McIntyre P, Cuzick J, Edwards R, Northover JMA. Pilot study of a multi-centre randomised trial of 'once only' flexible sigmoidoscopy (FS) for prevention of bowel cancer. *Gut* 1996; 38: A9.
16. Zarchy TM, Ershoff D. Do characteristic of adenomas on flexible sigmoidoscopy predict advanced lesions on baseline colonoscopy? *Gastroenterology* 1994; 106: 1501-4.
17. Muleahy HE, Farthing MJG, O'Donoghue DP. Clinical Review. Screening for asymptomatic colorectal cancer. *BMJ* 1997; 314: 285-91.
18. Spiegelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-5.
19. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
20. Charatan FB. US recommends screening for colon cancer. *BMJ* 1997; 314: 396.

Summary

Colorectal cancer mortality can be reduced

Jan Kewenter

Läkartidningen 1998; 95: 2950-2

Findings in large randomised studies in Europe and America show that colorectal cancer mortality can be reduced by faecal occult blood screening. Moreover, in the American study it was shown for the first time that the risk of colorectal cancer is reduced by removal of benign polyps larger than 9 mm. Partly as a result of uncontrolled studies showing repeat examination with the rigid rectoscope and removal of benign adenomas to reduce the risk of cancer, flexible sigmoidoscopy has been adopted in two controlled studies, one British the other American, though the problem remains of diagnosing the 30-40 per cent of tumours that are inaccessible to the sigmoidoscope. Together, the two types of hereditary colorectal cancer, familial adenomatous polyposis and hereditary non-polyposis colon cancer, account for only 5-10 per cent of all colorectal cancer, the overwhelming majority of cases being sporadic.

Correspondence: Dr Jan Kewenter, Dept of Surgery, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, S-413 45 Göteborg.