

Inte självklart att vi ska screena för kolorektal cancer



GÖRAN EKELUND, docent, f d chefsöverläkare, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö goran.ekelund@med.lu.se

Många anser att hälsokontroller i allmänhet och screening för tidig upptäckt av cancer i synnerhet är värdefulla. När det gäller kolorektal cancer vet vi att prognosen för vad vi kallar »tidig« cancer är avsevärt bättre än för tumörer i mer avancerade stadier. Hela konceptet med screening synes både logiskt och attraktivt.

Låg beviskraft i screeningstudier

Många studier av screening har utförts. Tyvärr har de flesta låg vetenskaplig beviskraft, i synnerhet när det gäller screening av befolkning [1, 2]. De två från vetenskaplig synpunkt bästa publicerade randomiserade, kontrollerade populationsbaserade studierna är från England [3, 4] och Danmark [5-7]. Dessa är mycket likartade såväl vad gäller design som resultat och har visat en reducerad dödlighet i kolorektal cancer i interventionsgruppen med test för ockult blod i avföringen.

Trots att dessa studier är ambitiöst upplagda och genomförda – de bästa vi har – går det inte att bortse från tillkortakommanden.

Problem vid utvärdering

I veckans nummer av Läkartidningen uppdaterar Johannes Blom kunskapsläget och pekar på problem vid utvärdering av screeningstudier. Han pekar på vanliga felkällor (bias). Sannolikt förekommer sådana även i de två nämnda studierna, bl a »selektionsbias« och »length time bias«. Selektion kan ha många orsaker, men en ansevärd del av bortfallet utgörs av personer som inte hörsammade invitationen. I den engelska studien deltog 60 procent i en av de fem screeningomgångarna, och endast 38 procent fullföljde programmet under 10 år [3].

Som Johannes Blom nämner innebär »length time bias« att vid screening upptäcks lättast långsamt växande tumörer, och många studier visar en ökad andel »tidiga« cancertumörer jämfört med kontrollgrupp. Huruvida dessa »tidiga« tumörer är kronologiskt tidiga eller enbart mindre aggressiva, långsamt växande tumörer kan man spekulera om, men det kan inte bortses från att denna felkälla förklarar, åtminstone delvis, den till synes gynnsammare stadiefördelningen i screeninggrupper.

Vad som kan tala i samma riktning är att i den engelska studien upptäcktes lika många s k intervallcancer, dvs tumörer som inte upptäckts vid screening men mellan screeningomgångarna, som tumörer upptäckta vid screeningen. De flesta tumörer sågs bland de personer som inte accepterade invitationen [3].

Johannes Blom poängterar i sin artikel att det inte är primärt personer med manifest cancer som man vill fånga in utan de med symptomlösa tidiga stadier där bot finns att erbjuda. Det kan låta logiskt, men igen är effekten inte bevisad. Endast eventuell skillnad i mortalitet är fri från dessa felkällor.

Dubbelt så många behövs för studie

Ovan nämnda studier var planerade för att kunna påvisa en riskreduktion vid screening på 25 procent [5]. Ingen av studierna kunde påvisa sådan effekt utan endast 18 procent respektive 15 procent – och med längre uppföljning sjönk effekten ytterligare.

Förklaringen kan vara avsaknad av den förväntade effekten eller att studierna varit för små och med för låg styrka – endast 70 procent. En matematisk modell har tidigare visat att med 90 procents styrka och i övrigt optimala förhållanden (100 procents sensitivitet etc) behövs dubbelt så många deltagare som dessa studier hade sammantagna [8].

Sjukdomsspecifik och total mortalitet

Ingen studie, av dessa två eller någon annan, har visat förlängd överlevnad – räddade liv – men en lägre frekvens dödsfall



Foto: Zephyr/SPL/IBL

Huruvida Sverige bör införa allmän screening för kolorektal cancer med test för ockult blod i avföring är inte en självklart enkel fråga – vetenskapligt hållbara bevis för screeningens nytta saknas. (Bilden visar cancer i sigmoideum verifierad med kolonröntgen med bariumkontrast.)

med diagnosen kolorektal cancer. Efter som dessa studier var randomiserade, skulle definitionsmässigt minskad dödlighet i interventionsgruppen avspegla sig i en minskad total dödlighet under den studerade tidsperioden. Så var inte fallet. Detta kan igen bero på att studiepopulationen var för liten eller på osäker validitet i dödsorsaksbestämningen [9, 10].

Studieresultat i rutinverksamhet

Även om inga felkällor skulle förekomma

SAMMANFATTAT

Screening för kolorektal cancer synes vara en angelägen uppgift. Potentiellt finns flera metoder, men endast test för ockult blod i avföring (FOBT) är studerat i större skala.

Många studier med FOBT är publicerade, men endast två är randomiserade och populationsbaserade.

Olika tolkningar av beviskraften föreligger.

Nya, tillräckligt stora studier föreslås.

ma och den reducerade dödligheten i kolorektal cancer trots allt är en sann effekt av screening, är effekten liten, nämligen 0,12 procentenheter, eller i relativa tal 13 procent, i den engelska studien efter 13 år [4].

Som påpekas i Johannes Bloms artikel förväntar man sig att den effekt som uppnås i en studie under optimala betingelser blir ännu lägre om motsvarande intervention förs ut i rutinverksamhet.

Dessa osäkerheter vid tolkning av tillgängliga data ligger bakom Socialstyrelsens bedömning att kompletterande studier behövs [2] – inte ekonomiska motiv som har påståtts [11]. Dessutom behöver negativa effekter av screening utvärderas. Här behövs en etisk värdering [12], och hänsyn måste tas till hur många som behöver inviteras till screening för att förhindra ett dödsfall med diagnosen kolorektal cancer respektive för att drabbas av biverkningar.

För att undersöka om en intervention utförd i studier är genomförbar i större skala med rimliga effektmått kan »feasibility«-studier (genomförandestudier) utföras. Härvid kan man få information om t ex hur stor del av befolkningen som accepterar att delta. En sådan studie kan dock inte visa om interventionen är effektiv – det förutsätter att effekten av screening redan är bevisad i underliggande studier. En genomförandestudie kan bara visa om interventionen är genomförbar på befolkningsnivå eller inte.

Inga bevis för minskad incidens

Johannes Blom sammanfattar i sin artikel att screeningstudier har visat minskad incidens av kolorektal cancer. Det har länge ansetts som naturligt att incidensen borde minska om man kunde eliminera förstadiet (adenom).

Mycket talar för att så är fallet, men trots det kan vi här bara stödja oss på indicier. Inte ens tre sentida studier, till vilka det ofta refereras [13-15], kan ge tillräckliga bevis, eftersom man inte kan utesluta felkällor, framför allt selektion och typ av kontrollgrupp.

Det torde dock stå klart att screening för förstadiet skulle leda till en omfattande överbehandling, eftersom majoriteten av adenom uppenbarligen inte övergår i cancer.

Låg acceptans – också i USA

Johannes Blom redogör för andra potentiella möjligheter för screening, dvs metoder tänkbara för studier i större sammanhang. Flera av dessa metoder är intressanta, även om vi fortfarande saknar

rapporter som bevisar eventuell effekt. Enda sättet att ta reda på det är att utföra studier med tillräcklig statistisk styrka. Bland alternativen förordar Johannes Blom i första hand screening med koloskopi, och ett förslag till sådan studie har tidigare presenterats [16, 17].

Johannes Blom skriver att »allmän« screening redan förekommer på nationell nivå i flera länder. Det måste dock konstateras att beslut härom måste ha fattats på andra grunder eller – när det gäller test för blod i avföring – annan tolkning av ovan redovisade studier. Det kan inte heller bortses från att starka kommersiella intressen kan förekomma.

I artikeln i veckans nummer av Läkartidningen kan man kanske få uppfattningen att »allmän screening« är något populationsbaserat. I USA har flera organisationer, bl a American Cancer Society [18], gett ut rekommendationer av det slag som Johannes Blom redovisar. Men uppenbarligen är screening inte ens i USA särskilt allmän. En färsk rapport visar påtagligt låg acceptans [19]. De flesta rapporter anger under, eller klart under, 50 procents deltagande.

Studier i Europa är antingen genomförandestudier [11, 20, 21] eller program med koloskopi [22-24].

Förvånande initiativ i Stockholm

Johannes Blom nämner att man i Stockholms läns landsting startat screening i vissa åldersgrupper. Grunden för detta beslut är att man anser att det redan är bevisat att screening reducerar dödlighet i kolorektal cancer. Man hävdar att felkällor (ovan nämnda) kan avfärdas på grund av att den frågan »redan har hanterats i studierna« [25].

Den tolkningen av tidigare studier och det ansvar man därmed tar på sig i Stockholm är förvånande. Hur ett sådant program kan förhindra en opportunistisk screening är höljt i dunkel – det är trots allt en mindre del av populationen som inviteras. Skulle allmänhetens intresse vara stort (vilket dock många publikationer motsäger [19, 26, 27]) har man kanske i stället stimulerat opportunistisk screening, som kan växa till något som aldrig går att stoppa. Samtidigt frånhänder vi oss möjligheten att ta reda på om screening för kolorektal cancer ger effekt på sjukdomens prognos.

Kanske är det attraktiva konceptet fel

Därför är Johannes Bloms förslag att inte sitta passiv utan satsa på nya studier klokt och rekommendabelt. Men se då till att dessa studier är designade så att de kan ge svar på frågan. Låt inte en ny

studie bli en till i raden av mer eller mindre intetsägande studier till priset av etiska problem [12] och ineffektivt utnyttjande av sjukvårdens resurser.

Låt oss vara öppna i debatten och inte heller bortse från att hela det till synes attraktiva konceptet med screening kan vara fel, en synpunkt som förts fram i litteraturen [28-30] och uppmanar till eftertanke.

Förhoppningsvis kommer framtida forskning att leda till minskat lidande och dödlighet i denna cancerform.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Författaren har medverkat i Socialstyrelsens faktagrupp för nationella riktlinjer för kolorektalcancersjukvård.*

■ *Sedan denna kommentar färdigställdes för tryck har en länge efterfrågad rapport från screeningstudien i Göteborg (1980-2001) publicerats [Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Br J Surg. 2008;95:1029-36]. Studien, som är populationsbaserad, visar i stort samma resultat som de refererade danska och engelska studierna. Den relativa reduktionen av sjukdomsspecifik mortalitet var 15,9 procent, medan den absoluta riskreduktionen var 0,14 procentenheter. Dödligheten, oavsett orsak, visar inte heller här någon skillnad i total mortalitet mellan grupperna men en tendens till högre dödlighet i screeninggruppen – även högre än i ovan nämnda studier. Rapporten föranleder ingen ändring av bedömningarna i denna kommentar.*

REFERENSER

- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD001216.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, kolorektal- och prostatacancersjukvård. 2007. http://www.socialstyrelsen.se/AZ/sakomraden/nationella_riktlinjer/specnavigation/lasbestall/Brost_kolorektal_prostatacancer/index.htm
- Carlsson U, Ekelund G, Eriksson R, Fork T, Janzon L, Leandoer L, et al. Evaluation of possibilities for mass screening for colorectal cancer with Hemoccult fecal blood test. Dis Colon Rectum. 1986;29(9):553-7.
- Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. J Natl Cancer Inst. 2002;94(3):167-73.
- Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. Am J Gastroenterol. 2006;101(2):380-4.