

Screening för kolorektal cancer bör utvärderas i svenska studier



JOHANNES BLOM, med dr, specialistläkare, Gastrocentrum Kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset

Huddinge, Stockholm
johannes.blom@karolinska.se

Det har snart gått fem år sedan screening för kolorektal cancer debatterades i Läkartidningen [1-5]. Denna översiktsartikel uppdaterar kunskapsläget genom att redovisa nationella och internationella erfarenheter och ger en överblick över tillgängliga screeningtest, men den berör också variabler av vikt för att kunna utvärdera ett screeningprogram.

Kolorektal cancer är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige – 5 700 personer drabbades år 2006 [6]. Cancern är lämplig för screening, eftersom den i många fall leder till hög sjuklighet och risk för tidigare död och det finns botande behandling att ge om man hittar cancern i ett tidigt stadium [7]. Dessutom är det visat att om man tar bort förstadiet – adenomatösa polyper – minskar risken för att utveckla sjukdomen [8-10], och härmed kan screeningprogram också teoretiskt minska incidensen av kolorektal cancer.

Screening för kolorektal cancer rekommenderas i USA sedan 2001 [11] och av EU sedan 2003 [12]. I Europa är nationella allmänna screeningprogram införda i Finland, Lettland, Storbritannien, Tyskland, Polen, Tjeckien och Italien [13].

Utvärdering av ett screeningprogram

Effekt. Det primära syftet med cancerscreening är minskad sjukdomsspecifik mortalitet, men utöver det påverkas sjukvårdskostnader och livskvalitet [14]. Jämför man screeningupptäckta och kliniskt upptäckta cancerfall är överlevnad ett felaktigt effektmått, eftersom det är associerat med systematiska fel (bias):

- »Selection bias« – personer med hög hälsomedvetenhet deltar i större utsträckning i screening.
- »Lead time bias« – tidigare diagnos (med screening) leder till längre total canceröverlevnad.
- »Length biased sampling« – långsamväxande tumörer (bättre prognos) hittas oftare med screening.

Screeningföljksamhet. Andelen individer som deltar efter erbjudan om screening – screeningföljksamhet [15] – är avgörande för ett screeningprograms effekt [16]. Bara de som deltar kan bidra till den minskade mortalitet som screeningprogrammet uppnår. Med låg screeningföljksamhet blir antalet minskade dödsfall få, och följaktligen kommer antalet personer som behöver erbjudas screening för att förhindra ett dödsfall (number needed to screen) att vara väldigt högt [17]. Deltagandet har därför betydelse för screeningprogrammets kostnadseffektivitet. Dessutom visar en nyligen publicerad svensk studie att deltagarna är mer hälsomedvetna och förhållandevis friskare personer (sannolikt med lägre risk) och kanske inte de som drar mest nytta av att delta [18]; med ett högt deltagande minskar dock de negativa effekterna av detta. Män, ogifta och fransklida och de med låg inkomst är överrepresenterade bland icke-deltagarna [19], och särskilda åtgärder riktade mot dessa grupper

TABELL I. Beräkningar av ett screeningtests prestanda och prediktionsvärden¹.

Resultat av screeningtest	Diagnostik enligt etablerade metoder (korrekt status)	
	+	–
+	Sant positivt	Falskt positivt
–	Falskt negativt	Sant negativt

¹ Sensitivitet = sant positivt/(sant positivt + falskt negativt)
Specificitet = sant negativt/(sant negativt + falskt positivt)
Positivt prediktionsvärde = sant positivt/(sant positivt + falskt positivt)
Negativt prediktionsvärde = sant negativt/(sant negativt + falskt negativt)

är sannolikt nödvändiga för att erhålla hög följsamhet vid screening för kolorektal cancer.

Screeningtest. Även valet av screeningtest har betydelse för kostnadseffektiviteten. Testet måste vara accepterat av målgruppen, enkelt att genomföra och att tolka, utan biverkningar och ha överkomligt pris [15]. Dessutom ställs höga krav på testets prestanda, dvs hög sensitivitet och specificitet, för att begränsa antalet fall med cancer som missas (falskt negativa) respektive med felaktigt positivt test (falskt positiva) (Tabell I). Falskt positiva test leder till onödig oro, kostsamma uppföljande undersökningar och eventuell sjuklighet på grund av komplikationer av dessa undersökningar.

Tabell II visar att i en population på 100 000, där vi vet att 100 individer har kolorektal cancer (med hjälp av etablerade diagnosmetoder) får nästan 1 000 personer falskt positivt test trots en så hög specificitet som 99 procent. Om vi i stället använde oss av ett test med 95-procentig specificitet skulle antalet falskt positiva bli närmare 5 000 (sant negativa = 0,95 × 99 900; falskt positiva = 99 900 – sant negativa).

Prevalensens betydelse – prediktionsvärden

Sensitivitet och specificitet är viktiga mått vid valet av test för

■ SAMMANFATTAT

Studieresultat visar minskad såväl incidens som död i kolorektal cancer med screening.

Screeningföljksamhet har betydelse för screeningprogrammets kostnadseffektivitet.

Screeningtest med hög prestanda krävs, men på grund av låg prevalens i befolkningen är det positiva prediktionsvärdet lågt.

Socialstyrelsen rekommenderar inte screening för kolorektal cancer, men allmänna screeningprogram pågår i flera länder i Europa.

Det finns frågetecken kring effekterna av screening av medelriskbefolkningen i rutin-sjukvård, men vi riskerar att aldrig få svar på dessa frågor om opportunistisk (oorganiserad) screening blir standard. **Stockholms** läns landsting har påbörjat ett screeningprogram med fekalt okult blodtest (FOBT), och det är lämpligt att andra landsting tar initiativ till en multicenterstudie som utvärderar koloskopi.

ett screeningprogram men har begränsat värde för den enskilda individen. Prediktionsvärdet, som tar hänsyn till sjukdomsförekomsten vid den aktuella tidpunkten (prevalensen), kan däremot beräkna sannolikheten för att individen har sjukdomen vid ett positivt test (positivt prediktionsvärde) och sannolikheten för att en individ med ett negativt test är frisk (negativt prediktionsvärde) (Tabell I). I fotnoten till Tabell I ser vi att ett test med hög sensitivitet (få falskt negativa) har ett högt negativt prediktionsvärde och ett test med hög specificitet (få falskt positiva) har ett högt positivt prediktionsvärde.

Prevalensen i befolkningen är låg för de flesta sjukdomar, t ex 3 procent för all cancer [20]. Vid screening är det dock inte primärt dem som manifest sjukdom som vi vill fånga in, utan individer med symtomlösa detekterbara tidiga stadier av sjukdomen där bot finns att erbjuda. Om exempelvis målgruppen för screeningprogrammet är individer i 55–64 års ålder innebär det cirka 1 200 000 personer i Sverige [21]. År 2006 diagnostiserades 1 020 fall av kolorektal cancer i den åldersgruppen [6].

Låt oss hypotetiskt säga att vi med vårt screeningtest kan upptäcka botbara tidiga stadier av kolorektal cancer under två år innan de blir manifest cancer. Det ger $1\,020 \times 2 = 2\,040$ detekterbara cancertumörer och en prevalens på under 0,2 procent ($2\,040/1\,200\,000$). Denna låga prevalens innebär att trots att vi använder ett test med hög sensitivitet och specificitet kommer det positiva prediktiva värdet att vara lågt vid screening för kolorektal cancer i en medelriskbefolkning. Två fiktiva exempel (Tabell III och IV) får illustrera prevalensens betydelse vid screening.

Tillgängliga screeningtest

Fekalt ockult blodtest (FOBT) innebär att man undersöker förekomsten av osynligt (ockult) blod i avföringen. Det finns äldre guaiac-baserade test (t ex Hemocult) som utnyttjar hemoglobins peroxidasaktivitet, men också mer avancerade immunologiska test (t ex InSure) med högre sensitivitet [22]. FOBT är enkelt att ta, säkert och förhållandevis billigt. Årlig screening rekommenderas i USA [23], medan vartannat år är vanligare i Europa [24–26]. Två test vardera från tre avföringar i följd bör testas, och ett positivt test måste följas upp med en diagnostisk undersökning av hela kolon och rektum [23].

Eftersom bara större tumörer blöder konsekvent finns det risk att man missar mindre förstadium med FOBT [27]. Sensitiviteten är härmed låg, 30–50 procent [23], men blir högre vid upprepade test inom ett screeningprogram (cirka 90 procent) [28]. Rött kött kan å andra sidan ge falskt positivt test [29]. Därför rekommenderas vissa restriktioner beträffande födointag [23], vilket tyvärr kan leda till minskad följsamhet [30]. Med en 95-procentig specificitet [31] är det positiva prediktionsvärdet mindre än 20 procent vid screening av medelriskbefolkningen i åldersgruppen 45–75 år [32]. Följsamhet vid FOBT-screening varierar mellan 60 och 80 procent [32].

TABELL II. Resultat vid screening av 100 000 personer för kolorektal cancer med ett test med 95 procents sensitivitet och 99 procents specificitet. Vi vet att 100 (0,1 procent) individer har sjukdomen (med hjälp av etablerade diagnosmetoder).

	Cancer	Ingen cancer	Cancer + ingen cancer
Positivt test	95	999	
Negativt test	5	98 901	
Totalt	100	99 900	100 000

TABELL III. Resultat vid screening av 100 000 personer för kolorektal cancer med en prevalens på 200 (0,2 procent) med ett test med 95 procents sensitivitet och specificitet. Positiva prediktionsvärdet för testet är 4 procent ($190/(190 + 4\,990)$).

	Cancer	Ingen cancer	Cancer + ingen cancer
Positivt test	190	4 990	
Negativt test	10	94 810	
Totalt	200	99 800	100 000

TABELL IV. Resultat vid screening av 100 000 personer för kolorektala adenom med en prevalens på 10 000 (10 procent) med ett test med 95 procents sensitivitet och specificitet. Positiva prediktionsvärdet för testet är 68 procent ($9\,500/(9\,500 + 4\,500)$).

	Adenom	Inget adenom	Adenom + inget adenom
Positivt test	9 500	4 500	
Negativt test	500	85 500	
Totalt	10 000	90 000	100 000

Endoskopi (sigmoideoskopi och koloskopi) har fördelen att direkt visualisera tarmen och ger samtidigt möjlighet att ta bort adenom och ta prov från misstänkta förändringar.

Vid sigmoideoskopi når man cirka 60 cm upp i kolorektum, och ett rektalt lavemang (t ex Klyx) är oftast tillräcklig tarmförberedelse [33]. Sigmoideoskopi är billigare och lättare att utföra än koloskopi och tar rutinmässigt under 10 minuter att genomföra [34]. Sigmoideoskopi rekommenderas som screeningstest vart femte år [23]. Intervallet är kortare än för koloskopi på grund av lägre sensitivitet även inom det undersökta området. Personer med adenom inom sigmoideoskopets räckvidd har även ökad risk för cancerförändringar mer oralt i kolon [35], men det är kontroversiellt vilka och hur många adenom som ska leda till kompletterande undersökningar [23]. En sensitivitet för adenom och cancer på 75 procent och en specificitet på 85 procent har beskrivits i litteraturen [36, 37]. Följsamhet med sigmoideoskopiscreening varierar kraftigt, från 25 till 80 procent [10, 33, 38–44], men undersökningen tolereras väl bland dem som deltar [45].

Koloskopiscreening rekommenderas endast vart tionde år och har dessutom fördelen att ingen ytterligare diagnostisk undersökning behövs utöver själva screeningundersökningen [23]. Härmed krävs mindre ledig tid från arbete, och de indirekta kostnaderna minskar [46]. Däremot är koloskopi förknippat med relativt höga direkta kostnader, obehag och risk för allvarliga komplikationer såsom blödning och perforation [47]. Eftersom koloskopi ofta används som etablerad diagnosmetod vid bedömning av andra screeningtest har få studier utvärderat koloskopins prestanda, men en sensitivitet på 97 procent för cancer finns rapporterad [48]. Det saknas också publicerade studier rörande följsamhet med koloskopiscreening, men följsamheten med uppföljning bland adenom- och kolorektalcancerpatienter är låg [49].

Kolonröntgen med dubbelkontrast (double contrast barium enema [DCBE]) rekommenderas framför allt som tilläggsundersökning vid sigmoideoskopiscreening [50, 51], men har också föreslagits som enda test vart femte år [23]. Den huvudsakliga fördelen med DCBE är att hela kolon undersöks till lägre kostnad och med lägre risk än vid koloskopi [52], men också

med lägre sensitivitet (80 procent) [48]. Specificiteten för förändringar ≥ 1 cm är däremot 95 procent [52]. DCBE är associerad med relativt höga stråldoser [53], och positivt fynd vid DCBE måste trots allt följas upp med en diagnostisk endoskopi. Likt koloskopiscreening saknas data om följsamhet, men DCBE-screening är beskriven som det minst använda av de rekommenderade screeningtesten [54].

Virtuell koloskopi är samlingsnamn för »computed tomography colonography» (CTC) och »magnetic resonance colonography» (MRC), där tredimensionella bilder simulerar endoluminala bilder av kolon – »virtuell» koloskopi. Sedvanlig tarmförberedelse är önskvärd men kan begränsas [55, 56]. Själva undersökningen går snabbt och tolereras väl [57, 58]. I selekterade material är sensitiviteten jämbördig mellan CTC och MRC (ungefär 90 procent), medan specificiteten förefaller högre med MRC [59, 60]. Frånvaro av radioaktiv strålning är ytterligare en fördel med MRC.

Varken CTC eller MRC rekommenderas som screeningtest annat än inom ramen för forskningsprojekt på grund av bristen på kliniska studier i medelriskbefolkningen och bristen på kostnadskalkyler [23].

Tumörspecifikt DNA i avföringen (stool-based DNA [SB-DNA]). Sedan länge är det känt att kolorektal cancer kan utvecklas ur normal slemhinna genom en serie genetiska förändringar [61–63]. DNA släpps kontinuerligt och inte intermittent som blod, inga födoresriktioner behövs, och provtagningen är enkel [64]. Problemet är att cancertumörerna är heterogena och leder till att multipla DNA-markörer krävs för att påvisa flertalet cancertumörer [65]. Trots positiva preliminära resultat [66] är sensitiviteten så låg som 50 procent (specificiteten är cirka 95 procent) vid screening av medelriskbefolkningen [31].

Kapselendoskopi används i dag rutinmässigt för framför allt undersökning av tunntarmen vid oklar gastrointestinal blödning [67], men metoden skulle kunna utnyttjas som screening-instrument, eftersom även tumörer i kolon kan visualiseras. Screeningdeltagaren sväljer en liten kapselförluten kamera och vid midjan fästs en mottagare som tar emot bilder. Diagnostisering av polypösa kolonförändringar ligger dock än så länge i sin linda – falskt positiva fynd har visat sig vara kring 30 procent [68].

Frågetecken kring screeningens effekt

Inom populationsbaserade randomiserade kontrollerade studier har FOBT-screening visat en minskad död i kolorektal cancer med 16 procent bland dem som har screenats jämfört med kontroller [32]. Graden av mortalitetsreduktion beror på screeningföljsamheten, frekvensen screeningundersökningar (årligen, vartannat år), antalet screeningrundor som individerna deltar i och följsamhet med uppföljande koloskopier vid ett positivt test [16]. I en stor dansk population noterades vid uppföljning en nedgång i mortalitetsreduktionen från 18 procent till 11 procent i den screenade gruppen jämfört med kontrollgruppen, sannolikt på grund av minskad följsamhet över tid [26].

Så även om man kan påvisa en minskad död i kolorektal cancer med FOBT-screening under idealiska förhållanden i randomiserade kontrollerade studier (efficacy) kvarstår frågetecken kring effekten av FOBT-screening i en medelriskbefolkning under normala betingelser i rutinsjukvård (effectiveness).

Screening med endoskopi har hittills endast kunnat visa på en minskad incidens [10]. Beträffande sigmoideoskopiscreening

»Med ett passivt förhållningssätt ökar risken för att oorganiserad (opportunistisk) screening erbjuds, och vi kan få stora svårigheter att besvara frågorna kring bl a effekt, komplikationer och kostnader.«

ning talar dock äldre fall-kontrollstudier för minskad mortalitet [69, 70], men eftersom studierna jämför död i kolorektal cancer bland screenade individer med matchade kontroller (som inte har screenats) måste man vara försiktig när man tolkar resultaten – de motsvarar en realistisk 100-procentig screeningföljsamhet [16].

Fyra stora randomiserade studier pågår, som förhoppningsvis ger svar på frågorna kring effekterna av sigmoideoskopiscreening [42–44, 71]. Det finns inga publicerade randomiserade studier när det gäller effekterna av screening med de modernare screeningtesten.

Pågående screeningprogram

Screening för kolorektal cancer förekommer i bl a USA, Australien, Frankrike, Schweiz och Österrike och täcks av respektive lands sjukvårdsförsäkringssystem [14]. Nationella allmänna screeningprogram har startat under de senaste åren – trots osäkerhet kring effekterna av rutinscreening – med FOBT i Finland, Lettland, Storbritannien och Tjeckien och med koloskopi i Tyskland, Polen och Italien [13].

Att koloskopi har slagit igenom, trots avsaknad av randomiserade kontrollerade studier som visar på minskad mortalitet, beror sannolikt dels på den tilltalande incidensminskningen med mer än 75 procent i en äldre välrefererad icke-populationsbaserad fall(borttagna adenom)-kontrollstudie [8], dels på den stora massmediala uppmärksamheten med förespråkare som avlidne påven Johannes Paulus II, senator Hillary Clinton och det amerikanska nyhetsankaret Katie Couric, som lät koloskopera sig live i TV [72–74].

En randomiserad koloskopistudie – ungefärlig resursåtgång

Eftersom mortaliteten i kolorektal cancer på populationsnivå är relativt låg, cirka 30 per 100 000 individer och år i en hypotetisk målgrupp i 55–64 års ålder [75], krävs en stor studie för att kunna påvisa signifikanta skillnader i mortalitet mellan screenade och icke-screenade grupper. Om vi, kanske något högt skattat, räknar med en screeningföljsamhet på 70 procent behövs cirka 425 000 personår för att påvisa en mortalitetsreduktion i samma storleksordning som mammografiscreening, dvs cirka 40 procent justerat för självselektion [76] (signifikansnivå 5 procent, styrka 80 procent). Det kan uppnås genom att 42 500 personer inkluderas i en studie, där hälften randomiseras till screening och hälften till en kontrollgrupp och sedan följs i 10 år. Om mortalitetsreduktionen med koloskopiscreening är 60 procent, behöver vi följa 17 000 inkluderade personer, och vid en så kraftigt minskad mortalitet som 80 procent räcker det med att följa 8 000 personer.

I Sverige utgör åldersgruppen 55–64 år drygt 13 procent av befolkningen [21], vilket innebär att ett hypotetiskt screeningcenter med ett upptagningsområde på 350 000 personer har 45 000 inkluderbara personer. Det är fullt tillräckligt med stöd av siffrorna ovan, men med en 70-procentig screeningföljsamhet innebär det nästan 16 000 koloskopier, och studien skulle kräva en lång inklusionsperiod och lång tid innan den genererade resultat med avseende på mortalitet (tidigare resultat med effektmått incidens). Därför är en multicenterstudie att föredra, vilken å andra sidan ställer stora krav på urvalsproces-

sen och information till allmänheten för att hög screeningfölsamhet ska erhållas. Oavsett design kommer en randomiserad koloskopistudie att kräva stora ekonomiska resurser, eftersom koloskopiundersökningen kostar cirka 3 000 kronor [77]. Sedan tillkommer de indirekta kostnaderna, t ex förlorad arbetstid för deltagarna.

I väntan på resultat från en populationsbaserad studie lyfts frågan om att erbjuda koloskopi till förstagradssläktingar till patienter med kolorektal cancer. De har mer än dubbelad risk för sjukdomen [78], och därför kommer fler cancertumörer att upptäckas, och därmed blir mortalitetsreduktionen större [79]. I brist på ekonomiska resurser kan det givetvis vara ett alternativ, men det reser onekliga flera etiska frågor. I stället rekommenderas som ett alternativ till allmän screening att förstagradssläktingar erbjuds screening 10 år tidigare än medelriskbefolkningen [11].

Den aktuella situationen i Sverige

I Sverige rekommenderar Socialstyrelsen inte screening för kolorektal cancer, utan man har placerat screeningen på »Folklistan» i väntan på resultat från populationsbaserade studier utanför Sverige [80]. Eftersom effektmåttet av intresse är skillnad i sjukdomsspecifik död mellan screenade och icke-screenade grupper, kommer det att ta lång tid, kanske tiotalet år, innan vi med viss säkerhet kommer att kunna se tydliga tecken på effekt eller ej.

Med ett passivt förhållningssätt ökar risken för att oorgani-

serad (opportunistisk) screening erbjuds, och vi kan få stora svårigheter att besvara frågorna kring bl a effekt, komplikationer och kostnader. Som visat i Danmark [26] kan sviktande screeningfölsamhet över tid leda till minskad effekt, och screeningen måste därför handhas av en rigid organisation med inarbetat kallelsesystem, uppföljningsrutiner och kvalitetskontroll.

I stället för att sitta och vänta har Stockholms läns landsting valt ett aktivt förhållningssätt och har i år påbörjat allmän screening för kolorektal cancer inom ramen för en studie [81]. I Stockholm kommer successivt alla 60–69-åringar att kallas varannat år för FOBT. Beslutet i Stockholms läns landsting har ännu aktualiserat frågan om screening för kolorektal cancer, och frågan kommer sannolikt att hamna på dagordningen i flera landstingsfullmäktige kommande år.

I Sverige har vi fortfarande möjlighet till adekvat utvärdering av olika screeningprogram, eftersom opportunistisk screening inte är särskilt utbredd – än så länge. Därför är det lämpligt att andra landsting tar steget till en multicenterstudie med koloskopi så att vi får svar på frågorna om effekterna och bieffekterna av koloskopiscreening av medelriskbefolkningen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Ekelund G, Janzon L. För tidigt att rekommendera allmän screening för kolorektal cancer. *Läkartidningen*. 2003;100:2922-6.
- Pählman L. Alltför pessimistiskt om screening och uppföljning vid kolorektal cancer. *Läkartidningen*. 2003;100:2954.
- Ekelund G, Janzon L. Screening för kolorektal cancer – eftertänksam realism förordas. *Läkartidningen*. 2003;100:3440.
- Pählman L. Arbetsgrupp ska presentera förslag till screening för kolorektal cancer. *Läkartidningen*. 2003;100:3696.
- Ekelund G, Janzon L. Bra om opportunistisk screening kan stävjas. *Läkartidningen*. 2003;100:3696.
- Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2006. <http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/AAD7CA00-CCE3-4E3E-B998-1450BD7FB4A1/9428/20074216.pdf>
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329:1977-81.
- Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med*. 1995;123: 904-10.
- Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Tele-mark Polyp Study I*. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:414-20.
- Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001 – testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:38-75; quiz 77-80.
- Boyle P, Autier P, Bartelink H, Bassetta J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol*. 2003;14:973-1005.
- Brethauer M, Hoff G. Forebygging og tidlig diagnostikk av kolorektal kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2007;127:2688-91.
- Blom J, Yin L, Lidén A, Dolk A, Jeppsson B, Pählman L, et al. A 9-year follow-up study of participants and nonparticipants in sigmoidoscopy screening: Importance of self-selection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:1163-8.
- Blom J, Yin L, Lidén A, Dolk A, Jeppsson B, Pählman L, et al. Toward understanding nonparticipation in sigmoidoscopy screening for colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2008;122:1618-23.
- Statistiska centralbyrån (SCB). Befolkningssstatistik. Folkmängd i Sverige efter ålder den 31 december 2006. Örebro: Statistiska centralbyrån; 2006.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124: 544-60.
- Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:846-51.
- 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. Dödsorsaker 2005. <http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/8747C5D3-700D-4517-8E1F-510FAB8B02C4/9419/20074218.pdf>
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, kolorektal och prostatacancer. Beslutsstöd för prioriteringar. http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/93FBE4B3-F64B-402B-918A-88513909BE76/7346/rev_20071029.pdf

Nu är Läkartidningens arkiv öppet för alla.
Gå in på <http://ltarkiv.lakartidningen.se>

Utmanande saklig

Läkartidningen