

Skimun fyrir krabbameini í ristli og endaparmi

Samvinna milli stjórnálmanna og vísindamanna er nauðsynleg

Ágrip

Krabbamein í ristli og endaparmi er eitt af algengustu krabbameinum í hinum vestræna heimi, og sérstaklega er það algengt á Norðurlöndum. Í mörgum Evrópulöndum og Bandaríkjunum er ristilspeglun ráðlögð sem skimunaraðferð fyrir þessu krabbameini. Það hafa samt ekki verið gerðar slambirannsóknir á áhrifum aðferðarinnar á nýgengi, dánartíðni, mögulega fylgikvilla eða neikvæð áhrif á almenning. Þrýstingur almennings á að fá skimun fyrir meininu með ristilspeglun mun líklega aukast mikið á næstu árum. Það er hættu á því að ristilspeglun sem skimunaraðferð verði innleidd án nægilegrar vísindalegrar undirstöðu. Þess vegna viljum við færa rök fyrir mikilvægi þess að gerð verði samnorræn slambirannsókn á skimun með ristilspeglun meðal almennings.

Krabbamein í ristli og endaparmi og aðferðir til skimunar

Krabbamein í ristli og endaparmi (KRE) er annað algengasta krabbameinið í Evrópu og á Norðurlöndum (1), með vaxandi tíðni í nokkrum af Norðurlöndunum (mynd 1). Á Íslandi er æviáhættan að fá KRE um það bil 5%. Horfurnar hjá sjúklingum með staðfestan sjúkdóm eru slæmar, fimm ára lifun er undir 50%. Orsakir fyrir myndun KRE eru aðeins að litlu leyti þekktar, en augljóslega fjölþættar (2).

Flest KRE (70%-90%) verða til í góðkynja sepum (kirtilæxlum), en aðeins lítill hluti þeirra verður að illkynja æxlum. Það tekur um það bil 10 ár fyrir krabbamein að myndast í slíkum sepum. Þess vegna er fræðilega mögulegt að koma í veg fyrir KRE með því að fjarlægja sepana áður en krabbameinið verður til. Góðkynja separ í ristli eru algengir í íbúum Norðurlanda. Í norski lýðgrundaðri rannsókn fundust slíkir separ hjá 17% fólks á sjötugsaldri (3). Það er auðvelt að finna og fjarlægja sepana í ristilspeglun. Bæði heildarristilspeglun (þar sem allur ristillinn er rannsakaður) og stutt ristilspeglun (þar sem bara neðsti hluti ristils og endaparmur eru rannsakaðir) eru því áhugaverðar sem skimunaraðferðir fyrir KRE.

Önnur viðurkennd aðferð er að leita að blóði í hægðum (Fecal occult blood test; FOBT). Nýjar aðferðir eins og tölvusneiðmynd af ristli og rannsóknir sem leita uppi stökkbreytt DNA í hægðum eru ekki nægilega þróaðar til að hægt sé að nota þær fyrir stóra hópa í þjóðfélaginu.

Skimun fyrir KRE og áróður

Áhugasamir læknar og heilbrigðisstarfsfólk í mörgum löndum hafa á síðustu árum beitt sér fyrir miklum áróðri fyrir skimun fyrir KRE með ristilspeglun (4, 5). Í nokkrum löndum Evrópu (Þýskalandi, Póllandi, Ítalíu) er nýlega farið að

Michael

Bretthauer¹

MELTINGARLÆKNIR

Anders Ekbohm²

ALMENNUR SKURDLÆKNIR

Nea Malila³

LYFLÆKNIR

Tryggvi

Stefánsson⁴

ALMENNUR SKURDLÆKNIR

Anders Fischer⁵

MELTINGARSKURDLÆKNIR

Geir Hoff¹

MELTINGARSÉRFRÆÐINGUR

Elisabete

Weiderpass^{1,2}

Steinar Tretli¹

TÖLFRÆÐINGUR

Laufey

Tryggvadóttir⁶

FARALDSFRÆÐINGUR

Hans Storm⁷

LYFLÆKNIR

Iben Holten⁸

MEINAFRÆÐINGUR

Hans-Olov

Adami²

ALMENNUR SKURDLÆKNIR

NORDICC (NORDIC INITIATIVE

ON COLORECTAL CANCER)

¹Kræftregisteret, Ósló,

Noregi, ²Karolinska Insti-

tuttet, Stokkhólm, Svíþjóð,

³Finnska krabbameinsskráin,

Helsinki, Finnlandi,

⁴Landspítala, Reykjavík,

Íslandi, ⁵Gentofte sykehus,

Gentofte, Danmörku,

⁶Krabbameinsskráin,

Reykjavík, Íslandi,

⁷Kræftens Bekæmpelse,

Kaupmannahöfn, Danmörku

Fyrirspurnir og bréfaskipti:

Michael Bretthauer,

Kræftregisteret, Montebello,

0310 Oslo. Sími: +47 90132480

michael.bretthauer@

rikshospitalet.no

ENGLISH SUMMARY

Bretthauer M, Ekbohm A, Malila N, Stefánsson T, Fischer A, Hoff G, Weiderpass E, Tretli S, Tryggvadóttir L, Storm H, Holten H, Adami HO - NordICC (Nordic Initiative on Colorectal Cancer)

Screening for colorectal cancer Collaboration among politicians and scientists is necessary

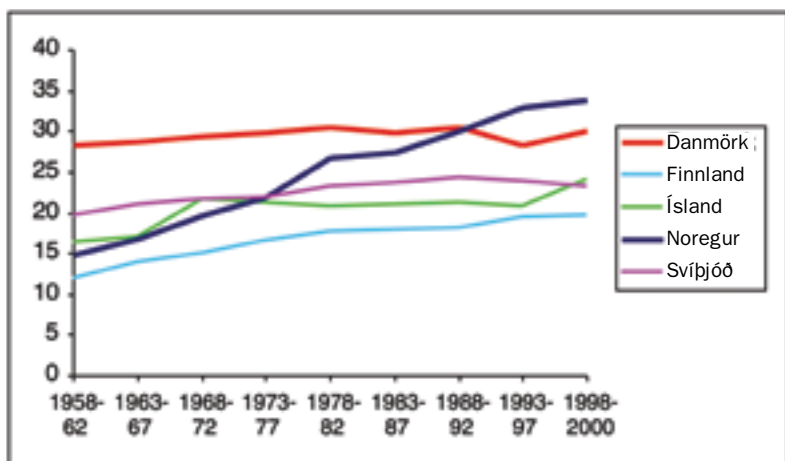
Læknablaðið 2006; 92: 519-22

Colorectal cancer is one of the most common cancers in the western world. It is especially common in the Nordic countries.

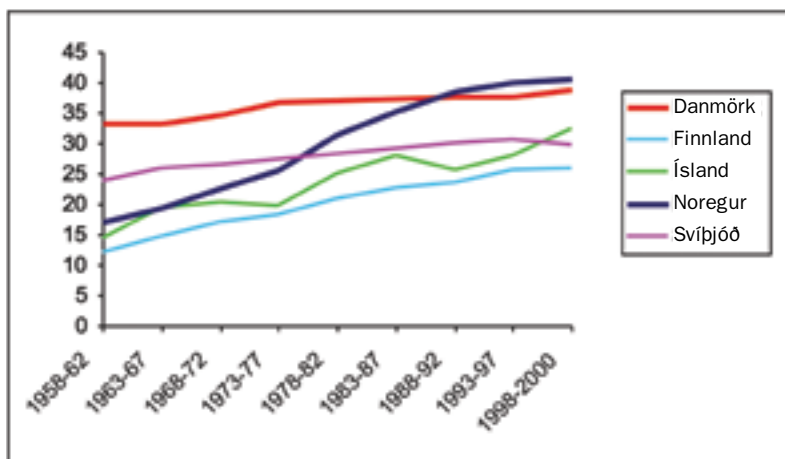
In many of the European countries and in the United States colonoscopy is recommended as a screening procedure for CRC. However, there are no randomized studies of the effects of the method on incidence, mortality, possible complications or negative effects on the population. Public pressure to have screening for

CRC with colonoscopy will probably increase heavily in the next years to come. We fear that colonoscopy will be introduced as a screening method without proper scientific support. Therefore we want to argue for a common Nordic randomized study on population screening with colonoscopy.

Correspondence: michael.bretthauer@rikshospitalet.no



A. Konur



B. Karlar

Mynd 1 A og B: Nýgengi krabbameins í ristli og endaðarmi, fjöldi kvenna (A) og karla (B) /100 000 á ári á Norðurlöndum 1958-2000 (15).

bjóða þeim sem eru orðnir 50 ára ristilspeglun sem skimunaraðferð. Heimssambandið fyrir speglanir í meltingarvegi (OMED), sem áður hefur haft þá stefnu að gera slembirannsóknir á skimun með ristilspeglunum, hefur frá því 2004 verið fylgjandi óskipulagðri skimun fyrir KRE með ristilspeglun (4).

Frægir einstaklingar úr opinberu lífi, sjónvarpsstjórnur og stjórnálmenn (meðal annars Ronald Reagan) hafa verið notaðir til þess að vekja athygli á skimun með ristilspeglun. Jóhannes Páll páfi heitinn var útnefndur verndari nýrra samtaka sem styðja óskipulagða skimun fyrir KRE (The International Cancer Alliance, IDCA) (5). Á sama tíma hefur verið undarlega lítill áhugi fyrir því að skoða með gagnrýnum augum þær vísindalegu staðreyndir sem liggja til grundvallar fyrir skimun með ristilspeglunum.

Hversu góð eru rökin fyrir gagnsemi skimunar?

Eina skimunaraðferðin fyrir KRE sem hefur verið rannsökuð með stórum slembirannsóknum er leit

að blóði í hægðum (FOBT). Þrjár rannsóknir sem voru gerðar óháðar hver annarri hafa sýnt 15-33% lækkun í dánartíðni vegna KRE eftir að hafa fylgt þátttakendum eftir í 8-13 ár (6-8). Þessa skimunaraðferð þarf að endurtaka minnst annað hvert ár með þeim afleiðingum að þátttaka minnkar með tímanum. Það heyrir líka til undantekninga ef hægt er að finna forstíga krabbameinsins með FOBT og þannig stuðlar aðferðin ekki að neinu verulegu leyti að því að draga úr nýgengi sjúkdómsins. Árið 2004 hófst í Finnlandi áætlun um skimun fyrir KRE með leit að blóði í hægðum og mun hún ná til allra landsmanna innan nokkurra ára.

Það hafa sem sagt ekki verið gerðar nein stórar slembirannsóknir á skimun fyrir KRE með ristilspeglun sem nær til alls ristilsins. En það eru væntanlegar á næstu árum niðurstöður úr fjórum stórum slembirannsóknunum fyrir stuttar ristilspeglanir, þar af er ein frá Noregi (3, 9-11). Ókosturinn við stutta ristilspeglun er að með henni er bara um það bil helmingur ristilsins rannsakaður, en það getur virst órökrétt þegar maður veit að krabbameinið getur orðið til hvar sem er í ristlinum.

Fræðilega ættu áhrifin af ristilspeglun sem nær til alls ristilsins á lækkun dánartíðni vegna KRE að vera mun meiri en fyrir FOBT eða stutta ristilspeglun, eða 50-90%. Það er einnig fræðilegur möguleiki á því að lækka nýgengi sjúkdómsins um 70-90% með ristilspeglun. Aftur á móti hefur slík skimun sem núna er verið að bjóða í nokkrum Evrópulöndum ekki verið rannsökuð í neinum slembirannsóknunum. Áhrif aðferðarinnar á nýgengi og dánartíðni KRE, fjölda fylgikvilla af ristilspegluninni og þátttökuhlutfall almennings eru þannig ennþá óþekkt. Þess vegna er heldur ekki mögulegt að gera nákvæma kostnaðar- og ábatagreiðingu fyrir aðferðina. Það er einnig óþekkt hvaða áhrif skimunin getur haft á ábyrgð og meðvitund almennings fyrir eigin heilsu. Mögulegt er að skimunin gæti leitt til óheilbrigðari lífsstíls með aukningu í reykingum, minni hreyfingu, minnkadri neyslu ávaxta, grænmetis og fisks ef almenningsur álitur að þátttaka í skimun komi í veg fyrir krabbamein almennt.

Hversu góð rök þurfum við?

Heilbrigðisstofnun Sameinuðu þjóðanna (WHO) setur það sem algjört skilyrði að áður en farið er að beita skimun meðal almennings þurfi gildi hennar að hafa verið staðfest í stórum slembirannsóknunum (12). Það þykir sjálfsagt að rannsaka ný lyf með slembirannsóknunum áður en yfirvöld gefa leyfi til þess að setja þau á markað. Á sama tíma verðum við að viðurkenna að margar rannsóknir og aðgerðir sem framkvæmdar eru í daglegri

vinnu með sjúklinga hafa aldrei verið prófaðar í góðum rannsóknum. Þessi fortíðarvandi má þó ekki verða nein afsökun fyrir því að fylgja ekki þeim kröfum sem gerðar eru í dag um há gæði rannsókna. Þetta gildir sérstaklega þegar um er að ræða aðgerðir sem beinast að þeim sem við álitum vera heilbrigða, eins og til dæmis á við um skimun fyrir krabbameini. Það á þess vegna ekki að byrja á nýrri skimun fyrr en búíð er að prófa aðferðina með vísindalegri rannsókn í hæsta gæðaflokki. Niðurstaða slíkra rannsókna þarf að vera skýr og hafin yfir allan vafa, til þess að forðast umræðu eins og þá sem hefur verið bæði á Norðurlöndum og víðar í heiminum um leit að brjóstakrabbameini með röntgenmyndatöku.

Brýnt að vekja áhuga stjórnmalamanna

Skimun með ristilspeglun getur orðið áhugavert baráttumál í kosningum fyrir stjórnmalamenn á Norðurlöndum eins og annars staðar, jafnvel án þess að nauðsynlegar rannsóknir hafi farið fram, bara ef áhugi almennings á skimun fyrir KRE með ristilspeglun verður nægilega mikill, en við því má búast á næstu árum. Stjórnmalamenn ættu að hafa áhyggjur af skorti á vísindalegum rökum fyrir því að nota aðferðina. Án þeirra er ekki hægt að fá góðar upplýsingar um gagnsemi skimunarinnar, en það eru einmitt þær upplýsingar sem eru nauðsynlegar til þess að sannfæra almenning um gagnsemi skimunar. Ein af aðal ástæðunum fyrir lítilli þátttöku í skimunum er að almenningur er ekki viss um að skimunin geri gagn.

Það hefur verið sýnt í rannsóknum á leit að brjóstakrabbameini með röntgenmyndatöku að konur vilja fá upplýsingar um kosti og galla skimunarinnar og líkurnar á falskt jákvæðum og falskt neikvæðum niðurstöðum. Þar að auki óska konurnar eftir því að hafa áhrif á ákvörðunina um að taka þátt í skimun (13). Það er álit okkar að skimunaraðferð nái fótfestu eingöngu ef aðferðin uppfyllir þær væntingar sem gerðar voru til aðferðarinnar í upphafi. Ef þessar væntingar eru ekki byggðar á góðum slembirannsóknum verða aðferðirnar mjög viðkvæmar fyrir neikvæðri gagnrýni eins og höfð hefur verið í frammi um leit að brjóstakrabbameini með röntgenmyndatöku á mörgum Norðurlandanna. Stjórnmalamenn ættu því að skapa grundvöll (einnig fjárhagslegan) fyrir góðar slembirannsóknir á skimunaraðferðum áður en yfirvöld ráðleggja þær til skimunar meðal almennings. Það að hefja skimun með ristilspeglun hjá heilli þjóð án þess að hafa góð vísindaleg rök fyrir ákvörðuninni gæti leitt til stjórnlauss kostnaðar fyrir samfélagið.

Staða skimunar fyrir KRE á Norðurlöndum

- Danmörk: Forrannsóknir á FOBT á nokkrum svæðum
- Ísland: Engar áætlanir um skimun
- Finnland: FOBT skimun byrjaði 2004
- Noregur: Beðið eftir niðurstöðu á rannsókn með stuttri ristilspeglun, undirbúin ristilspeglunarrannsókn sem á að ná til alls landsins.
- Svíþjóð: Engar áætlanir um skimun

NordICC

NordICC (Nordic Initiative on Colorectal Cancer) hópurinn var stofnaður í febrúar 2005 af sérfræðingum frá Norðurlöndum sem hafa mikla reynslu af KRE og forvörnum gegn krabbameinum. Hópurinn hefur hannað samnorræna fjölsetra (multicentriska) slembirannsókn á skimun með ristilspeglun meðal almennings. Áætlað er að þátttakendur í rannsókninni verði um það bil 40.000 einstaklingar á aldrinum 55-64 ára í skimunarlutanum og um það bil 100.000 (ekki skimun) í viðmiðunarhópi. Rannsóknin fer fram á um það bil 15 setrum á Norðurlöndunum fimm. Áætlaður skimunartími er tvö til þrjú ár og svo verður þátttakendum fylgt eftir í að minnsta kosti 10 ár. Aðalendapunktur verða dánartíðni og nýgengi KRE.

Frumkvæði þessa hóps hefur stuðning í faghópum á Norðurlöndum. Kostnaður af rannsókninni er áætlaður 1,45 milljarður íslenskra króna sem deilist á fjögur ár. Þessi rannsókn yrði gott dæmi um einstaka möguleika á norrænni rannsóknarsamvinnu innan læknávisinda. Hún myndi gefa af sér vísindalegar niðurstöður af hæsta gæðaflokki og kæmi til með að hafa mikla þýðingu fyrir lýðheilsu á Norðurlöndum. Það væri því verðugt verkefni fyrir ríkisstjórnir Norðurlandanna að fjármagna þessa rannsókn beint.

Heimildir

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. Oxford University Press; New York 2002: 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 OMEC colorectal cancer screening committee meeting, New Orleans, 2004 – in collaboration with the IDCA. Eur J Cancer Prev 2004; 13: 461-4.
5. www.worldgastroenterology.org?idca (09.03.06)
6. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343: 1603-7.

Greinin er birt samtímis í Läkartidningen, Ugeskrift for læger og Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Við gerð þessa handrits var stuðst við grein eftir Geir Hoff og Michael Bretthauer (14). Handritið er víða endurunnið og breytt og sérstaklega aðlagð íslenskum aðstæðum.

7. 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.
8. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
9. UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1291-300.
10. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of „once-only sigmoidoscopy“. *SCORE*. *Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1763-72.
11. Palitz AM, Selby JV, Grossman S, Finkler LJ, Bevc M, Kehr C, et al. The Colon Cancer Prevention Program (CoCaP): rationale, implementation, and preliminary results. *HMO Practice* 1997; 11: 5-12.
12. WHO National Cancer Control Programmes. Policies and managerial guidelines. 2nd edition. Geneva 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 Medicine* 2006; 3: e36.
15. www.ancre.nu/nordcan.asp (14.03.06)

Birting íslenskrar fræðigreina í erlendu tímariti

Georgsson G, Tryggvason T, Jónasdóttir AD, Guðmundsson S, Þorgeirsdóttir S

Polymorphism of PRNP codons in the normal Icelandic population

Acta Neurologica Scandinavica 2006; 113: 419-25