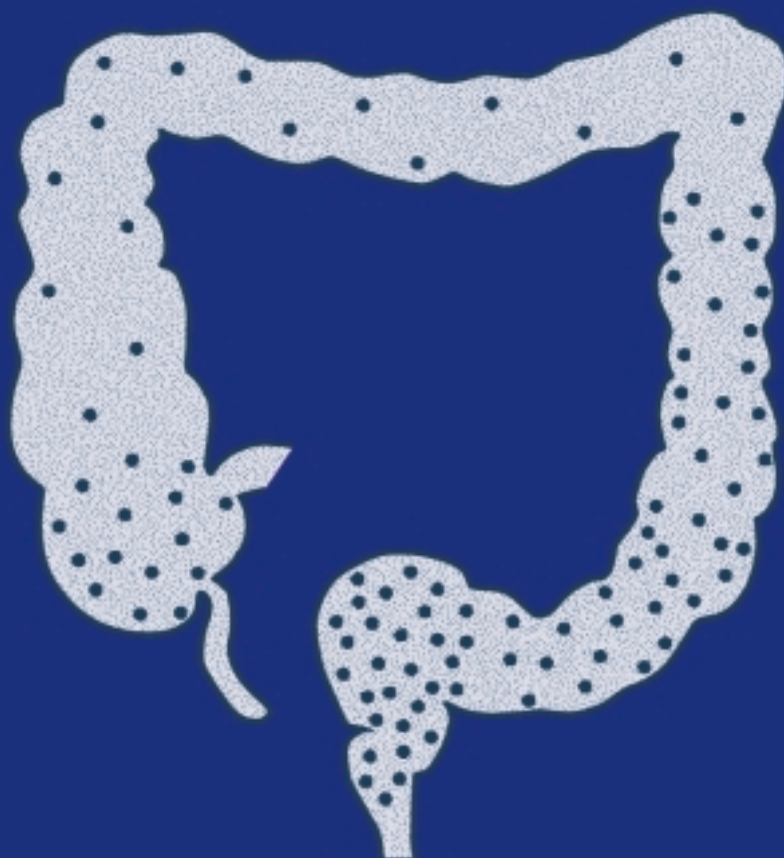


Kræft i tyktarm og endetarm

Diagnostik og screening



Kræft i tyktarm og endetarm

Diagnostik og screening

KRÆFT I TYKTARM OG ENDETARM Diagnostik og screening

Udarbejdet af en projektgruppe i Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering
Udgivet af Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering

©Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen
Amaliegade 13
Postboks 2020
1012 København K
E-mail: mtv@sst.dk
Hjemmeside: www.mtv-instituttet.dk

ISBN: 87-90951-56-3

Denne rapport citeres således:
Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering
Kræft i tyktarm og endetarm. Diagnostik og screening
Medicinsk Teknologivurdering 2001;3(1)

Layout & sats: *Peter Dyrvig Grafisk Design*
Tryk: *P.J. Schmidt A/S, Vojens*
Tilrettelæggelse: *Komiteen for Sundhedsoplysning*

Forsideillustration:
Skitse af tyktarm og endetarm, hvor punktætheden
afspejler forekomsten af kræft.

Serietitel:
Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion:
Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørdér, Leiv Bakketeig

Serieredaktionssekretær:
Peter Bo Poulsen

Serieredaktionskomité:
Det Videnskabelige Råd, Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering:
*Mogens Hørdér (formand), Finn Borum, Thomas Gjørup, Torben Jørgensen,
Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen, Frede Olesen, Jes Søgaard, Helle Timm*



Trykt med vegetabiliske farver uden opløsningsmidler
på miljøgodkendt papir.

Forord

Kræft i tyktarm og endetarm har en høj dødelighed i Danmark og er en af de kræftformer som Sundhedsministeriets kræftstyregruppe har udvalgt som indsatsområde.

I Danmark udføres diagnostik af kræft i tyktarm og endetarm hos patienter med symptomer hyppigst med kikkertundersøgelse af endetarmen og røntgenundersøgelse af tyktarmen. Andre steder er man i højere grad gået over til undersøgelse af tyktarm og endetarm med styrbart videokamera. Hertil kommer, at der i Danmark ikke udføres screening for denne sygdom, som det efterhånden anbefales i en række lande.

I lyset af disse forhold har MTV-instituttet ønsket at gennemføre en medicinsk teknologivurdering af det diagnostiske område med det formål at analysere, om der er behov for at ændre den diagnostiske strategi for kræft i tyktarm og endetarm. Hensigten har været at skaffe et overblik over den nuværende status på området, samt at komme med et beslutningsgrundlag for en mulig moderniseret diagnostik.

Den foreliggende medicinske teknologivurdering formidler resultatet af dette arbejde. Rapporten henvender sig til politiske og administrative beslutningstagere i sundhedsvæsenet og til faglige beslutningstagere i såvel den primære som sekundære sundhedssektor. Projektet er udført i MTV-instituttet af en tværfaglig projektgruppe med relevant ekspertise. Arbejdsperioden strakte sig fra december 1998 til november 2000.

MTV-instituttet vil gerne takke deltagerne i projektgruppen for det store arbejde, der er udført.

*Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering
Januar 2001*

*Finn Børlum Kristensen
Institutchef*

Indhold

MTV-instituttets og projektgruppens sammenfatning	9
Rapportens opbygning – læsevejledning og ordliste	29
1. Introduktion	39
1.1 Baggrund	39
1.2 Formål	41
1.3 Kommissorium	42
1.4 Projektgruppens medlemmer	42
2. Status for forekomst, prognose og diagnostik af kolorektal cancer	45
2.1 Incidens og prævalens, stadietinddeling, risikofaktorer og prognose	47
2.1.1 Danmark	48
2.1.2 Udlandet	50
2.1.3 Samlet vurdering af stadietinddeling og prognose	53
2.2 Risikofaktorer	54
2.2.1 Miljø, kost m.v.	55
2.2.2 Tobak, alkohol, motion, socialklasse og arbejdsforhold	56
2.2.3 Genetiske risikofaktorer	57
2.2.4 Andre sygdomme som risikofaktorer	58
2.2.5 Medicinforbrug	59
2.2.6 Konklusion om risikofaktorer	60
2.3 Symptomatologi – incidens, prævalens og varighed	61
2.3.1 Incidens af symptomer hos patienter med erkendt kolorektal cancer	61
2.3.2 Prævalens af abdominalsymptomer hos normalbefolkningen	61
2.3.3 Incidens af cancer hos personer med symptomer	62
2.4 Den aktuelle diagnostik i Danmark	66
2.4.1 Antallet af røntgenundersøgelser af colon	66
2.4.2 Antallet af kolonoskopier/sigmoideoskopier	67
2.4.3 Antallet af endoskopier i Danmark	67
2.5 Behandling af kolorektal cancer i Danmark	69
2.6 Sammenfatning og konklusion	69
Tabeller	71
Litteratur	84
3. Diagnostik ved mistanke om kolorektal cancer	95
3.1 Diagnostiske metoder	95
3.1.1 Undersøgelsesmetoder ved mistanke om kolorektal cancer	96

3.1.2	Sammenligning med sigmoideoskopi og rektoskopi	100
3.1.3	Sammenligning af kolonoskopi med sigmoideoskopi kombineret med røntgenundersøgelse af colon	102
3.1.4	Sigmoideoskopi kombineret med undersøgelse af afføring for blod	107
3.1.5	Endoskopi ved blødning fra endetarmen	109
3.1.6	Patienter med jernmangelanæmi	113
3.1.7	Patienter med tarmsymptomer uden blødning	113
3.1.8	Sammenfatning og konklusion	115
3.1.9	Anbefalet undersøgelsesprogram	118
	Litteratur	122
3.2	Nye teknologier til diagnostik af kolorektal cancer	126
3.2.1	CT-virtuel kolonoskopi	126
3.2.2	MR-Virtuel kolonoskopi	127
3.2.3	Ultralyd-virtuel kolonoskopi	128
3.2.4	Diagnostisk værdi af de nye teknologier under udvikling	129
3.2.5	Patientvurdering	130
3.2.6	Økonomisk vurdering	131
3.2.7	Organisatorisk vurdering	132
3.2.8	Sammenfatning og konklusion	132
	Litteratur	134
3.3	Patientaspektet	137
3.3.1	Årsager til henvendelse til læge	138
3.3.2	Forsinkelser	138
3.3.3	Forventninger til undersøgelsen	139
3.3.4	Information	139
3.3.5	Oplevelse af undersøgelsen	141
3.3.6	Sammenfatning og konklusion	142
	Litteratur	144
3.4	Organisation	146
3.4.1	Visitation, nuværende praksis og fremtidig diagnostisk strategi	146
3.4.2	Endoskopisk funktion som del af en funktionsbærende enhed	148
3.4.3	Vurdering af nuværende diagnostiske aktiviteter og fremtidigt behov	149
3.4.4	Kapacitetsvurdering	152
3.4.5	Model for dimensionering af en endoskopisk enhed	154
3.4.6	Ressourcetræk fra andre diagnostiske specialer	157
3.4.7	Følsomhedsvurdering	158
3.4.8	Sammenfatning og konklusion	159
	Litteratur	160
3.5	Sundhedsøkonomiske vurderinger	162
3.5.1	Datagrundlaget i primær og sekundær sektor	163
3.5.2	Ressourceforbrug	164
3.5.3	Samfundsøkonomiske aspekter og omkostningseffektivitet	176
3.5.4	Sammenfatning og konklusion	176

4. Screening for kolorektal cancer hos personer med aldersbetinget risiko	179
4.1 Teknologi og anvendelse	180
4.1.1 <i>Klinisk effektivitet</i>	181
4.1.2 <i>Afføringsprøver for blod</i>	182
4.1.3 <i>Nærmere undersøgelser</i>	185
4.2 Patienter	187
4.3 Organisationen	192
4.4 Økonomi – driftsperspektiv og sundhedsøkonomisk cost-effectiveness	196
4.4.1 <i>Driftsøkonomi</i>	196
4.4.2 <i>Sundhedsøkonomisk omkostningseffektivitet</i>	201
4.4.3 <i>Beregningernes robusthed</i>	207
4.5 Praktiske gennemførlighedsundersøgelser	210
4.6 Sammenfatning og konklusion	211
<i>Litteratur</i>	214
 Summary by the Danish Institute for Health Technology Assessment (DITHA) and the project group	 221

MTV-instituttets og projektgruppens sammenfatning

I Danmark er forekomsten af kræft i tyktarm og endetarm stigende. Sygdommen benævnes også kolorektal cancer, hvilket efterfølgende anvendes i rapporten. Der forekommer ca 3.100 nye tilfælde af sygdommen årligt. Dødeligheden overgås kun af lungekræft hos mænd og brystkræft hos kvinder.

Sundhedsministeren besluttede i foråret 1998 at nedsætte en styregruppe, hvis opgave det var at belyse mulighederne for at forbedre kræftbehandlingen i Danmark. Styregruppens anbefalinger, *National Kræftplan – Status og forslag til initiativer i relation til kræftbehandlingen* udkom i marts 2000. Heri lægges op til en styrkelse af initiativer, der nedbringer ventetider og fremmer kvaliteten af diagnostik og behandling af kræftsygdomme med det formål at nedbringe dødeligheden.

Diagnostik af kræft i tyktarm og endetarm varetages i dag både af alment praktiserende læger, praktiserende speciallæger og sygehuse. De mest anvendte diagnostiske undersøgelser er rektoskopi (kikkertundersøgelse af endetarmen) og røntgenundersøgelse af tyktarmen. Der kan ofte være betydelige ventetider på røntgenundersøgelse og henvises patienter til to forskellige undersøgelser, vil det i sig selv medføre forlængelse af den diagnostiske proces.

På denne baggrund besluttede Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering i september 1998 at udarbejde en medicinsk teknologivurdering (MTV) på området. Til det formål blev der nedsat en tværfaglig projektgruppe, som var sammensat af eksperter indenfor de relevante delområder.

Projektgruppen fandt, at den hidtil anvendte diagnostiske strategi med udførelse af rektoskopi kombineret med røntgenundersøgelse burde vurderes i forhold til nyere diagnostiske strategier som:

- ❖ *Sigmoideoskopi* (kikkertundersøgelse af nederste del af tyktarmen og endetarmen) *kombineret med røntgenundersøgelse af tyktarmen.*
- ❖ *Kolonoskopi* (kikkertundersøgelse af hele tyktarmen og endetarmen) i forhold til *sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse.*
- ❖ *Sigmoideoskopi kombineret med undersøgelse af afføring for blod.*

Projektgruppen skulle ligeledes vurdere, om nye diagnostiske teknologier under udvikling ville kunne blive et muligt supplement til eller erstatning af eksisterende teknologier.

Udgangspunktet for rapporten var i første omgang at vurdere den diagnostiske strategi til patienter, som undersøges på grundlag af symptomer, der giver mistanke om kolorektal cancer. Under arbejdsprocessen stod det imidlertid klart, at det næppe vil være muligt at opnå en markant reduktion i dødeligheden alene ved at satse på at undersøge patienter, der henvender sig til sundhedsvæsenet på grund af symptomer. Sygdommen medfører ofte kliniske symptomer relativt sent i forløbet. Hvis man ønsker at opspore de aldersbetingede tilfælde af kolorektal cancer i et tidligt stadie og før de giver symptomer, kan det ske ved periodisk gentaget screening, hvor afføringsprøver undersøges for blod. Denne rapport omfatter vurdering af begge problemstillinger.

De centrale spørgsmål for projektgruppen

Med henblik på et overordnet beslutningsgrundlag for valg af en hensigtsmæssig diagnostisk strategi for diagnostik ved kolorektal cancer skulle projektgruppen belyse:

- ❖ Hvad er status for forekomst, prognose og diagnostik af tarmkræft i Danmark?
- ❖ Hvilke diagnostiske metoder og strategier bør anbefales?
- ❖ Hvilken betydning kan nye teknologier under udvikling til lægges?
- ❖ Hvilke patientmæssige aspekter skal tilgodeses?
- ❖ Hvilke organisatoriske konsekvenser vil forskellige diagnostiske strategier medføre?
- ❖ Hvilke sundhedsøkonomiske konsekvenser vil ændring af diagnostisk strategi medføre?

- ❖ Hvilken forventet effekt vil tidlig opsporing af sygdom ved aldersbetinget screening for kolorektal cancer få?

Projektgruppen har ud fra en systematisk gennemgang af litteraturen, de til rådighed stående databaser og klinisk erfaring belyst hvert af delområderne. Gyldigheden af litteraturen er vurderet på grundlag af evidensniveau for kliniske, videnskabelige arbejder, hvor styrken af en anbefaling eller et udsagn er graderet fra A-D med A som stærkeste udsagn faldende til D (se figur 1.1 side 37).

Rapporten falder i tre dele:

- ❖ Første del omfatter status for forekomst, prognose og diagnostik af kolorektal cancer i Danmark.
- ❖ Anden del omfatter MTV-gennemgang af de eksisterende diagnostiske metoder og nye metoder under udvikling i relation til aspekter vedrørende patient, organisation og økonomi.
- ❖ Tredje del beskriver en model for screening for kolorektal cancer beregnet ud fra et befolkningsgrundlag på henholdsvis 300.000 og 600.000 indbyggere svarende til et mellemstort og et stort dansk amt.

Status for forekomst, prognose og diagnostik af kolorektal cancer i Danmark

Tyktarmen og endetarmen er tilsammen ca. halvanden meter lang og udgør den sidste del af tarmsystemet. Tyktarmen hedder på latin *colon* og endetarmen *rectum*. Deraf kommer den efterhånden alment anvendte sygdomsbetegnelse *kolorektal cancer for tyktarms- og endetarmskræft*. Sygdommens udvikling kan inddeles i fire stadier afhængig af svulstens udbredelse, og om der er sket spredning til omliggende væv eller organer.

Under arbejdet med at vurdere status for kolorektal cancer i Danmark i forhold til andre lande måtte det konstateres, at registre er forskellige og til tider inkonsekvente med hensyn til nomenklatur og registreringsmåder. Når man skal vurdere overlevelse, er det tilgængelige materiale ofte ikke komplet. De fleste databaser indeholder fx kun resultater fra de patienter, der er vurderet fri for sygdom efter den primære operation, og mange opgørelser stammer fra klinikker, der ikke behandler akut indlagte patienter, hvilket kan omfatte op til 25% af patienterne. Herved kan der opstå en skævvrid-

ning til “bedre” resultater end en samlet opgørelse over alle patienter ville vise.

På baggrund af data og gennemgang af den indsamlede litteratur om kolorektal cancer kan følgende konkluderes:

- ❖ Kræftstadiet ved diagnosen er det samme i Danmark som i sammenlignelige lande. Derimod synes svulsterne at være fundet i et tidligere stadie i offentliggjorte materialer fra USA. Dette kan skyldes udbredelsen af individuel screening i USA og den særlige sammensætning af de befolkningsgrupper, der ligger til grund for de amerikanske publikationer. Blandt danske patienter har 30% fjernspredning (metastaser) på diagnosetidspunktet (A).
- ❖ Dødeligheden af tyktarms- og endetarmskræft er højere i Danmark end i sammenlignelige lande bortset fra Storbritannien. Således er dødeligheden 10 procentpoint højere i Danmark end i Sverige (A).
- ❖ Datagydigheden i Cancerregisteret og Landspatientregisteret er i denne forbindelse ikke komplet. Specielt foreligger der ikke systematisk indsamlede data for hvilke symptomer, der har ført til undersøgelse for kolorektal cancer, og hvor hyppigt mistanken bekræftes (B).
- ❖ På baggrund af arvelige forhold, kræfttilfælde i familien og kronisk betændelse i tyktarmen kan man identificere små grupper af patienter (repræsenterende 2-5% af cancertilfældene) med en øget risiko for kolorektal cancer. De særlige kontrolprogrammer, der tilbydes disse grupper, falder uden for denne MTV's rammer (B).
- ❖ Hos det store flertal med aldersbetinget kolorektal cancer kan man ikke ud fra vurdering af risikofaktorer udskille patienter med en sikker forøget risiko for kolorektal cancer (B).
- ❖ En sammenhæng mellem forekomst og dødelighed af tyk- og endetarmskræft og kost er sandsynlig, men ikke sikkert påvist (B). Med kostændringer kan man ikke sikkert påvirke graden af celleforandringer i endetarm og tyktarm (A).
- ❖ Medikamentel forebyggelse og anbefaling af livsstilsændringer er fortsat på det eksperimentelle niveau (A).

- ❖ Symptomer fra mavetarmkanalen er hyppige i den vestlige verden. Kun en mindre del af dem, der har symptomer, søger læge, og kun nogle få procent af dem der undersøges på grund af symptomer viser sig at have kolorektal cancer (A).
- ❖ De hyppigste symptomer på kolorektal cancer er blod i eller på afføringen og/eller ændring af afføringsvaner (A).
- ❖ Indenfor et år forekommer blødning fra tarmen hos fra 3-10% af den voksne befolkning. Af disse vil 20-40% søge læge for blødning (B).
- ❖ Kolorektal cancer findes hos 3-15% af de patienter, der undersøges for blødning (A).
- ❖ Man kan ikke opstille sikre “symptomprofiler”, men ved kombination af blødning og afføringsændringer, vil man finde kræft hos én ud af otte patienter (B).
- ❖ Betydningen af varigheden fra første symptom til behandling og betydningen af eventuel ventetid før undersøgelse og behandling er i litteraturen ikke belyst med tilstrækkelige valide metoder.

Diagnostik ved mistanke om kolorektal cancer

Vurdering af diagnostiske metoder og strategier

Litteraturen om diagnostiske metoder, som er relevante til udredning ved mistanke om kolorektal cancer, er meget omfattende, men af meget varierende kvalitet. Det er derfor ikke alle konklusioner og anbefalinger i denne MTV, der er evidensbaserede dvs. har dokumenteret nyttevirkning. I tilfælde, hvor evidensen er mangelfuld, bygger vurderingerne på projektgruppens opfattelse af god klinisk praksis. Sådanne anbefalinger vil være af styrke D. Det skal samtidig præciseres, at ingen af de nedenfor omtalte undersøgelsesmetoder er helt sikre til at be- eller afkræfte diagnosen kolorektal cancer.

I overensstemmelse med principperne for evidensbaseret medicin skal det understreges, at en klinikers diagnostiske overvejelser, foruden at tage hensyn til evidensbaserede anbefalinger, også må omfatte et individuelt skøn baseret på erfaring og intuition samt patientens frygt for en alvorlig sygdom. Heri indgår også en vurdering af den forventede diagnostiske og terapeutiske konsekvens af en given undersøgelse i relation til patientens ønsker og livsforhold.

De enkelte undersøgelsesmetoder omfatter:

- ❖ *Abdominal palpation* (undersøgelse af maven udefra for svulster) bør foretages hos alle patienter med kolorektale symptomer (D).
- ❖ *Rektaleksploration* (undersøgelse af endetarmen med en finger) bør fortsat anvendes som første undersøgelse hos alle patienter med kolorektale symptomer p.g.a. utilstrækkelig diagnostisk ydeevne (D).
- ❖ *Anoskopi* (undersøgelse af endetarmsåbningen og den nederste del af endetarmen med et kort rør) bør foretages hos alle patienter med frisk rød blødning for at afklare evt. blødningsårsag i analkanalen (D).
- ❖ *Rektoskopi* (undersøgelse med stift rektoskop) er en forældet undersøgelse, som ikke har nogen plads i fremtidig diagnostik hos patienter med kolorektale symptomer p.g.a. utilstrækkelig diagnostisk ydeevne (A).
- ❖ *Sigmoideoskopi* bør fremover anvendes som primær endoskopisk undersøgelse ved mistanke om kolorektal cancer. Undersøgelsen har en høj sensitivitet for cancer og adenomer i venstre colonhalvdel og i rectum (A). Den er dyrere og kræver mere oplæring end ano- og rektoskopi, men er velegnet som ambulante undersøgelse, og mere patientvenlig end rektoskopi. Kombinationen af sigmoideoskopi og undersøgelse af afføring for blod med en følsom metode kan påvise mere end 90% af alle kolorektale cancere.
- ❖ *Kolonoskopi* er den undersøgelse, som har den højeste sensitivitet for kolorektal cancer og adenomer (A), men den er dyr og specialistkrævende. Kolonoskopi kræver omfattende oplæring og er mere ubehagelig for patienten end sigmoideoskopi. Ved kolonoskopi påvises flere kræfttilfælde og forstadier hertil end ved sigmoideoskopi kombineret med afføringsundersøgelse for blod. Der er flere alvorlige bivirkninger ved kolonoskopi.
- ❖ *Røntgenundersøgelse af colon* bør fremover kun anvendes som supplement til kolonoskopi, når der ikke har kunnet gennemføres en fuldstændig undersøgelse af hele tyktarmen. Derudover kan den anvendes som alternativ til kolonoskopi i en overgangsperiode indtil kolonoskopikapaciteten er tilpasset den nye undersøgelsesstrategi. Røntgenundersøgelsens følsomhed for kolo-

rektal cancer og polypper er meget undersøgerafhængig. På store centre, hvor man har en særlig interesse i røntgenundersøgelse af colon, har den næsten haft samme sensitivitet som kolonoskopi, men i daglig rutine er kolonoskopi overlegen, også fordi kolonoskopi kan anvendes både diagnostisk og terapeutisk. I øvrigt foreskriver nye regler for røntgenundersøgelser, at røntgenstråling generelt bør begrænses mest muligt. Undersøgelsen bør også af den grund søges udeladt i den primære udredning. Røntgenundersøgelse skal udføres med dobbeltkontrastmetoden, idet enkeltkontrastundersøgelsen kun bør anvendes i den akutte diagnostik af colonileus (tarmslyng) (B). Røntgenundersøgelse bør forudgås af sigmoideoskopi eller kolonoskopi (D).

- ❖ *Afføringsundersøgelse for blod* sammen med sigmoideoskopi anvendes i udredningen af patienter med ændret afføringsmønster som eneste symptom (A). Der bør hertil anvendes en mere følsom metode (Hemoccult Sensa®) end den metode, der anvendes ved screening af asymptomatiske personer (Hemoccult-II®)(B), og analyserne bør kun udføres på klinisk biokemiske afdelinger med fastlagte procedurer for kvalitetskontrol og ikke hos praktiserende læger.

Anbefalet undersøgelsesprogram:

Hos alle patienter ≥ 40 år med blødning, ændrede afføringsvaner eller andre tarmsymptomer bør man overveje mulighed for kolorektal cancer. En særlig gruppe udgør patienter over 40 år med jernmangelanæmi (lav blodprocent) som eneste symptom.

Patienter < 40 år har en meget lav risiko for kolorektal cancer og retningslinier for undersøgelse af denne patientgruppe falder uden for denne rapport's rammer, således at *nedestående kun gælder for patienter ≥ 40 år.*

Med henblik på vurdering af risiko for udvikling af kolorektal cancer skal *alle* patienter ≥ 40 år med blødning eller andre tarmsymptomer primært udspørges om de selv har eller har haft kolorektal cancer, polypper eller kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Desuden skal der spørges om forekomst før 50 års alderen af kolorektal cancer, polypper eller endometriecancer hos 1. grads slægtninge, dvs. forældre, søskende og børn. På denne baggrund kan patienterne inddeles i:

1. **Højrisikopatienter** er patienter med tidligere kolorektal cancer, polypper og inflammatorisk tarmsygdom og/eller forekomst af kolorektal cancer, polypper og endometriecancer hos 1. grads slægtninge < 50 år.

2. **Alle andre patienter** er patienter med samme risiko som i gennemsnitsbefolkningen.

Anbefalet undersøgelsesprogram

1. Højrisikopatienter

Kolonoskopi

– i familier med familiær adenomatøs polypose dog sigmoideoskopi

2. Alle andre patienter

Basale undersøgelser hos alle

Vurdering af almentilstand

Abdominal palpation

Rektal eksploration

Gynækologisk undersøgelse hos kvinder

Hemoglobinmåling (måling af blodprocent)

og

Sigmoideoskopi

Ved normal sigmoideoskopi foretages derefter afhængigt af symptomer

frisk blødning som eneste symptom

Anoskopi

ikke-frisk blødning +/- ændret afføringsmønster

Kolonoskopi

afføringsændring i >1 måned som eneste symptom

Afføring for blod
(Hemocult-Sensa®)

- ved *positiv afføringsprøve*

Kolonoskopi

- ved *negativ afføringsprøve*

Klinisk revurdering
efter 3 mdr.

- ved *fortsatte symptomer* efter 3 mdr.

Kolonoskopi

jernmangelanæmi (lav hemoglobin og lavt s-ferritin)
som eneste symptom

Gastroskopi
og kolonoskopi
som led i almen
udredning

Nye teknologier til diagnostik af kolorektal cancer

Virtuel kolonoskopi er en non-invasiv billeddannende teknik, hvor der i en computer dannes billeder, som simulerer kolonoskopi på baggrund af CT- eller MR-scanningsdata. Den nye teknik blev første gang beskrevet i 1994.

Såvel ved CT-scanning som ved MR-scanning skal der forud for undersøgelserne foretages tarmudrensning, som ved de kendte metoder, og der kan indgives et kontraststof. Via computerbilleddannelsen kan man "rejse" gennem hele tyktarmen. CT-scanningen bygger på røntgenundersøgelse, men stråledosis er mindre end ved en normal CT-scanning. Ved MR-kolonoskopi er der ingen ioniserende stråling.

Scanningstiden varer kun nogle få minutter, men efter undersøgelsen kræver det derimod fra 30-45 minutter for en røntgenlæge at fortolke billederne. På grund af potentielt færre komplikationer, intet behov for beroligende medicin, reduceret undersøgelsestid og mindre ubehag for patienten kan undersøgelsen forventes bredt accepteret i befolkningen, specielt hvis det i fremtiden bliver muligt at undgå tarmudrensning.

På nuværende tidspunkt kan virtuel kolonoskopi ikke anbefales anvendt i stor skala i Danmark, fordi metoderne endnu ikke er tilstrækkeligt undersøgt. Yderligere forskning er nødvendig og støtte hertil bør prioriteres højt. Antallet af videnskabelige artikler inden for emnet er hastigt stigende. Der er iværksat en stor europæisk undersøgelse af et bredt spektrum af patienter med henblik på yderligere vurdering af metodernes effektivitet. Det kan derfor anbefales, at de centrale sundhedsmyndigheder løbende følger udviklingen. Det varer formentlig kun få år, før resultater vedrørende virtuel kolonoskopi giver mulighed for rutinemæssig anvendelse. Spørgsmålet bliver da, hvor denne ny teknologi skal indplaceres i forhold til den bestående teknologi. Metoderne vil kræve større investeringer på landets billeddiagnostiske afdelinger samt omkostninger til uddannelse af billeddiagnostikere.

Patientaspektet ved mistanke om kolorektal cancer

Patienter der henvender sig til deres læge på grund af symptomer, der kunne skyldes kræft i tyktarm eller endetarm, er ofte ikke klar over, at det kunne dreje sig om en ondartet sygdom (**B**), selvom kun få procent af patienter med symptomer vil vise sig at have en ond-

artet sygdom (A). Omtalen af denne risiko bør være en del af informationen til patienten og motiveringen for at gennemføre et undersøgelsesprogram. De valgte undersøgelser, herunder sigmoideoskopi og kolonoskopi bør udføres snarest efter beslutningen herom for at reducere den psykologiske belastning for patienten, og især patientens frygt for at det kunne dreje sig om en ondartet sygdom (D). Når der skal informeres om en forestående undersøgelse, kan det være en fordel at anvende en informationsvideo i tillæg til en skriftlig patientinformation (A).

Udrensning før undersøgelserne er nødvendig, og ved kolonoskopi er den mere omfattende end ved sigmoideoskopi. Det kræver forberedelse af patienterne dagene op til undersøgelsen. En undersøgelse af patienters oplevelse af sigmoideoskopi, kolonoskopi og røntgenundersøgelse har vist, at 9% af 187 deltagere fandt sigmoideoskopi ubehagelig og 23% fandt kolonoskopi ubehagelig. Flere ville foretrække at få gentaget en kolonoskopi fremfor en røntgenundersøgelse (A). Patienterne bør umiddelbart efter undersøgelsen modtage et foreløbigt resultat med understregning af, at det er foreløbigt. Patienterne bør samtidig informeres om hvornår og fra hvem, de kan forvente det endelige resultat (D).

Organisationsstrategi ved eventuel indførelse af det anbefalede undersøgelsesprogram

Den alment praktiserende læge har en afgørende funktion og et stort ansvar for at iværksætte de indledende undersøgelser af patienter ved mistanke om kolorektal cancer og henvise disse patienter videre til rette regi, således at de specifikke diagnostiske undersøgelser hurtigt kan gennemføres.

- ❖ Projektgruppen anbefaler, at alle endoskopiske undersøgelser indenfor et geografisk område udføres af en endoskopisk funktion, som udgør eller er en del af en funktionsbærende enhed. Der tages ikke stilling til om lokale forhold betinger, at undersøgelserne foretages flere steder, men det anbefales for at opnå størst mulig faglig erfaring, at det foregår under en fælles faglig ledelse. Formålet er at øge den diagnostiske kvalitet og skabe det bedst mulige faglige grundlag for på et tidligt tidspunkt at diagnosticere kolorektal cancer, samt at sikre de patienter, der får konstateret kolorektal cancer, hurtig behandling.

- ❖ I amter, hvor praktiserende speciallæger udfører denne diagnostik, bør der i relation til den endoskopiske funktion indgå særlige aftaler til sikring af kvalitet og kontinuitet i patientbehandlingen.
- ❖ Landsdækkende kliniske databaser vil være et vigtigt redskab til dokumentation, sikring og udvikling af den diagnostiske og behandlingsmæssige kvalitet.
- ❖ Den anviste model for en endoskopisk funktion tager udgangspunkt i en funktionsbærende enhed med en befolkning på 300.000 svarende til et gennemsnitligt amt.
- ❖ Det vides ikke hvor mange patienter i Danmark, der årligt på grund af symptomer har behov for undersøgelse. Det kan dog skønnes, at ca. 60.000 har behov for diagnostisk udredning for mulig kolorektal cancer. Dette skøn hviler på ekspertgruppens antagelser og beregninger ud fra data om det antal patienter, der årligt får konstateret tarmkræft.
- ❖ Der er foretaget et skøn over det forventede behov for personale ved indførelse af en ændret diagnostisk strategi. Det skønnede gennemsnitlige tidsforbrug til undersøgelserne bygger på eksperternes vurdering og inkluderer tid til udtagning af vævsprøver og samtale med patienterne. Forudsætningen er, at kapaciteten i dag udnyttes fuldt ud. Den tid, der i dag anvendes til udførelse af rektoskopier på sygehusene er indregnet som ressource til udførelse af sigmoideoskopier. De frigivne ressourcer ved en betydelig reduktion af røntgenundersøgelser er modregnet i de driftsøkonomiske beregninger. Det skønnes, at der på nationalt plan bliver behov for ekstra 17-18 speciallæger og ca. 25 specialuddannede sygeplejersker.
- ❖ Der er udarbejdet en følsomhedsvurdering af kapaciteten, hvis det diagnostiske behov vil stige til 90.000 eller op til 120.000 udredninger årligt ved ændringer i undersøgelsesmetoder og henvisningspraksis.
- ❖ Det er vist i studier fra USA og Storbritannien at specialuddannede sygeplejersker under supervision kan udføre sigmoideoskopi med samme høje kvalitet som læger; en mulighed der kunne overvejes for danske forhold ved mangel på lægelig kapacitet.

- ❖ Der er givet forslag til en organisationsmodel med apparaturbestykning ved indretning af en endoskopisk funktion dækkende 300.000 borgere. Omkostningerne hertil udgør ca. 3,7 mill. kr. såfremt alt inventar skal indkøbes.
- ❖ Der er foretaget en vurdering af ressourcereduktion/træk fra andre tværfaglige specialer, røntgenafdelinger og laboratorier.

Økonomien

I relation til rapportens anbefaling af et undersøgelsesprogram er de driftsøkonomiske beregninger detaljeret gennemgået i forhold til konkrete undersøgelsesprogrammer. Derimod foreligger der ikke et tilstrækkeligt datagrundlag for gennemførelse af samfundsøkonomiske analyser, idet blandt andet manglende viden om en forventet effekt ikke muliggør en egentlig omkostningseffektivitetsberegning. Alle beregninger er excl. moms. Der er beregnet sundhedsudgifter for det nuværende og det anbefalede undersøgelsesprogram.

Det anslås, at det nuværende undersøgelsesprogram i direkte driftsudgifter i primær- og sygehussektor i Danmark koster ca. 81 mill. kr. pr. år fordelt med godt 18 mill. kr. i primær sektor og godt 63 mill. kr. i sygehussektor.

Det anbefalede undersøgelsesprogram vil koste ca. 86 mill. kr. i direkte driftsudgifter, fordelt med godt 23 mill. kr. i primær sektor og knap 63 mill. kr. i sygehussektor. Disse udgifter er beregnet direkte ud fra ændringer i antallet af de forskellige undersøgelser, der forventes gennemført under det anbefalede undersøgelsesprogram i forhold til det nuværende. Hertil kommer et skønnet beløb til ekstra udgifter til uddannelse af sundhedsfagligt personale på knap 6 mill. kr. årligt. De samlede udgifter beløber sig da til knap 92 mill. kr. årligt, heraf godt 70 mill. kr. i sygehussektoren. Altså en merudgift på ca. 10 mill. kr. årligt. I beløbet indgår ikke anlægsudgifter til eventuelle bygningsudvidelser eller ombygninger, som vil variere efter de lokale forhold.

Organiseres det anbefalede endoskopiske undersøgelsesprogram i funktionsbærende enheder på sygehuse, skønnes det at koste ca. 88 mill. kr. og pr. definition næsten udelukkende i sygehussektoren. Forskellen i forhold til driftsudgifter ved det anbefalede undersøgelsesprogram uden organisatorisk placering i endoskopiske enheder skyldes en anden fordeling mellem primærsektor og sygehussektor.

Det anbefalede undersøgelsesprogram indebærer betydelig reduktion af rektoskopier og røntgenundersøgelser, men udvidelser i antal sigmoideoskopier, kolonoskopier og andre undersøgelser. Det er en helt afgørende forudsætning for udgiftsberegningerne, at denne reduktion i forbrug af røntgenundersøgelser af tyktarmen finder sted. I modsat fald vil det betyde yderligere merudgifter på op til 35 mill. kr.

Udgiftsberegningerne er følsomme i forhold til patienternes symptomfordeling, da forskellige symptomer giver behov for forskellige undersøgelser til forskellige omkostninger. Symptomfordelingen i den danske patientpopulation er ikke eksakt kendt, og der må antages en usikkerhed på +/- 8 mill. kr. i udgiftsforskellene mellem det nuværende og det anbefalede undersøgelsesprogram, således at de forventelige merudgifter kan ligge fra ca. 3-19 mill. kr. årligt.

De anførte udgiftsbeløb for det anbefalede undersøgelsesprogram dækker over betydelige ændringer i forbruget af forskellige undersøgelser. Det er ikke i denne MTV vurderet eller undersøgt, hvorvidt forbruget af ressourcer til de undersøgelser, der foreslås reduceret, faktisk vil falde og realiseres som besparelser, eller om undersøgelserne eller undersøgelseskapaciteten tilbydes andre patienter.

Der foreligger kun meget sparsomme data til beregning af de bredere samfundsøkonomiske konsekvenser, men det skønnes ikke, at patienternes tidsforbrug, transportomkostninger og tab af arbejdsindkomster vil øges med indførelse af det anbefalede undersøgelsesprogram.

Der foreligger ikke dokumentation for omfanget af effekterne af det anbefalede undersøgelsesprogram, hvorfor en sundhedsøkonomisk omkostningseffektivitetsanalyse ikke er foretaget.

Screening af befolkningen mellem 50 og 74 år

Der er foretaget en vurdering af mulighederne for en omkostnings-effektiv screening for kolorektal cancer i gennemsnitsbefolkningen ved brug af afføringsprøver til undersøgelse for blod.

Til grund ligger de resultater, som er opnået i prospektive randomiserede (lodtræknings-) forsøg med screening af afføringsprøver for blod i Fyns Amt, Nottingham-området i England og staten Minnesota i USA, nemlig en nedsættelse af dødeligheden af kolorektal cancer med 15-33% i forhold til hvad den ville have været, hvis der ikke var screenet. Andre videnskabelige undersøgelser er i overens-

stemmelse med disse resultater. Ved fund af blod i afføringen foretages kikkertundersøgelse (kolonoskopi) af hele tyktarmen.

Det vil være nødvendigt at udføre gennemførlighedsundersøgelser i en mindre del af den danske befolkning for at afklare, om deltagelsesprocent og fund af tidlige kræfttilfælde kan bringes op på nogenlunde samme niveau som i de videnskabelige undersøgelser. Dette vil tage 2 år, og det vil i denne fase ikke dreje sig om at skulle påvise nedsat dødelighed, hvilket kan tage 10 år, men at vise, at de forudsætninger, der må kræves for at nedsætte dødeligheden, er til stede. Det vil sige, at man skal opnå en initial deltagelse på mindst 60% af de indbudte. 40-50% af de fundne kræfttilfælde skal være tidlige.

Teknologien

Teknologien er med baggrund i publicerede studier gennemgået med henblik på alder, interval mellem screeninger, typer af afføringsprøver for blod og nærmere undersøgelser ved påvist blod i afføringen. Langt de fleste tilfælde findes i befolkningen over 50 år, og risikoen stiger med alderen. Det må formodes, at screening hvert år vil medføre større reduktion af dødeligheden end ved screening hvert andet år, som det er gennemført på Fyn og i Nottingham. Det skønnes at antallet af personer, som behøver kikkertundersøgelse af tyktarmen i løbet af 10 år vil stige fra 4 til 8%.

Testen Hemocult-II® er den eneste test for blod i afføringen, som er vurderet i store lodtrækningsforsøg. Testen har den højeste specificitet (99%) blandt de undersøgte, hvilket betyder, at man kan have stor tillid til et negativt resultat, hvorved supplerende kikkertundersøgelser reduceres til et minimum. Sensitiviteten (værdien af et positivt resultat) er derimod kun omkring 60% udtrykt som andelen af kræfttilfælde, der opdages ved screening.

Patientaspektet

De psykologiske, sociale og etiske forholds betydning for deltagelse i screening for tarmkræft er vurderet i europæiske undersøgelser. Sygdomstilfælde opstået mellem screeninger (intervalcancere) har ikke dårligere helbredelsesmulighed end tilfælde i kontrolgruppen, tværtimod er dødeligheden lidt mindre og overlevelsen bedre. Det vil sige, at den falske sikkerhed, som en negativ afføringsprøve kan give, ikke betyder, at personen stilles dårligere end uden screening. De fynske erfaringer tyder på, at screeningstilbuddet vil blive accepteret i lige høj grad i by og på land.

Det kan ikke uden videre antages, at acceptabiliteten vil være den samme ved landsdækkende undersøgelser, som ved de videnskabelige undersøgelser, hvor udeblivelse medførte en rykkerskrivelse. Nu kan man til gengæld oplyse befolkningen om, at screeningen nedsætter dødeligheden, hvilket man ikke vidste før. Man kan afprøve forskellige organisatoriske modeller ved at gennemføre amtslige gennemførlighedsundersøgelser med forskellige invitationsstrategier, incl. rykkerskrivelse i lighed med brystkræft- og livmoderhalskræftscreening.

Organisation

Organisation af et screeningsprogram for en befolkning på 300.000 og 600.000 omfatter struktur, personale, arbejdstilrettelæggelse og kvalitetssikring af samtlige led i processen. Det betyder, at 75.000-150.000 mellem 50 og 74 år skal have tilbuddet om screening enten hvert andet år eller hvert år. Det vil involvere et stort antal personer, såvel administrativt som sundhedsfagligt. Der skal indrettes screeningscenter med laboratorie- og sekretærfaciliteter, lagerkapacitet og plads til den kliniske funktion.

Kikkertundersøgelser (675-1.350 kolonoskopier pr. år) vil kræve en kirurgisk eller medicinsk gastroenterolog 2-4 dage om ugen til udførelse af 17-35 kikkertundersøgelser, hvilket medfører en øget arbejdsbyrde for de relativt få gastroenterologer med endoskopisk erfaring. Det skønnes, at et screeningsprogram hvert andet år på landsplan vil kræve yderligere 4-5 speciallæger og 8-10 specialuddannede sygeplejersker. Screenes der hvert år bliver behovet 8-10 speciallæger og 15-20 specialuddannede sygeplejersker.

Økonomi

De årlige udgifter til personale og drift af et screeningstilbud for kolorektal cancer med *to års interval* til de 50-74 årige mænd og kvinder er ud fra de fynske erfaringer opgjort til 55-66 mill. kr. for hele landet. Beløbet for driftsudgifter omfatter ikke udgifter til behandling af andre sygdomme opdaget ved screening, og beløbet omfatter heller ikke evt. besparelser ved undgåede tilfælde af kolorektal cancer. De tilsvarende udgifter til personale og drift af et screeningstilbud med *et års interval* til de 50-74 årige mænd og kvinder er opgjort til 97-116 mill. kr. for hele landet (alle beløb er opgjort i 2000-priser).

- ❖ Ca. 70% af driftsudgifterne går til selve screeningsenheden og resten til nærmere undersøgelser af de test-positive patienter.
- ❖ 40-45% af driftsudgifterne er lønomkostninger.
- ❖ Udgifterne er beregnet under antagelse af 60% deltagelse og test-positivitet hos 1,5% af de screenede (svarende til de fynske erfaringer). Er test-positiviteten 2% vil udgifterne blive 6-8% højere og er test-positiviteten 3% vil udgifterne blive 20-25% højere.
- ❖ Investeringsudgifter ved etablering af screeningscenter og endoskopienhed er skønnet til en størrelsesorden af 35 mill. kr. på landsplan ved screening med 2 års interval og knap 50 mill. kr. ved screening med 1 års interval. Hertil kan komme udgifter til eventuelle ud- eller ombygninger af bygningsfaciliteter.

Der er udregnet langsigtede virkninger af screeningstilbud til de 50-74 årige i henseende til sygehusomkostninger og sundhedseffekter opgjort som vundne leveår. I denne omkostningseffektivitetsanalyse er der indregnet besparelser ved undgåede tilfælde af kolorektal cancer. Sygehusomkostninger og vundne leveår ved screeningstilbud til de 50-74 årige er opgjort i nutidsværdier ved 5% p.a. diskontering over en 36-årig periode for et amt med Fyns Amts størrelse og aldersfordeling. De fremgår af nedenstående oversigt ved 2 års henholdsvis 1 års screeningsinterval.

Nutidsværdier for en befolkning af Fyns Amts størrelse og aldersfordeling over en 36-årig periode.			
Tyktarmskræft Screenings-interval	Vundne leveår	Sygehus- omkostninger (1000 kr.)	Gennemsnitlige sygehusomkostninger pr. vundet leveår (kr.)
2 år	2.154	55.855	25.930
1 år	3.081	98.505	31.972

Projektgruppen har overvejet både nedre og øvre aldersgrænse i et screeningstilbud.

- ❖ Personalebegrænsningen kan gøre det nødvendigt at indskrænke tilbudet til en snævrere aldersgruppe end de 50-74 årige.
- ❖ Udeladelse af de 50-54 årige vil reducere antal vundne leveår med knap 20% og reducere omkostningerne med knap 30%.

- ❖ Udeladelse af de 65-74 årige vil reducere antal vundne leveår med ca. 40% og reducere omkostningerne med knap 30%.
- ❖ Udeladelse af de 70-74 årige vil reducere antal vundne leveår med ca. 18% og reducere omkostningerne med knap 11%.
- ❖ Det vil sundhedsøkonomisk være at foretrække at indskrænke ved udeladelse af de 50-54 årige fremfor de 65-74 eller 70-74 årige.
- ❖ Det fremgår, at der for et amt af Fyns Amts størrelse kan forventes en langsigtet sundhedseffekt svarende til 2.154 vundne leveår ved screening af de 50-74 årige hvert andet år. Den langsigtede omkostning for sygehusvæsenet er 56 mill. kr., således at den gennemsnitlige omkostning pr. vundet leveår er 26.000 kr. Ved screening med 1 års intervaller kan forventes en langsigtet sundhedseffekt svarende til ca. 3.000 vundne leveår til en langsigtet omkostning på ca. 98,5 mill. kr., altså 32.000 kr. i gennemsnit pr. vundet leveår. De 927 ekstra vundne leveår (knap 45%) opnået ved at screene hvert år i stedet for hvert andet år koster 40 mill. kr. (ca. 75%) ekstra, svarende til en marginalomkostning på 46.000 kr. pr. ekstra vundet leveår.

Hvis resultaterne af den fynske undersøgelse af tyktarmskræftscreening kan reproduceres i hele Danmark vil indførelse af screening for kolorektal cancer i Danmark være sundhedsøkonomisk fordelagtig sammenlignet med andre kræftscreeningsaktiviteter og for så vidt også andre sekundære forebyggelsestiltag, fx kolesterolregulerende lægemidler til hjertepatienter. Til sammenligning er de gennemsnitlige omkostninger pr. vundet leveår ved livmoderhalskræftscreening og brystkræftscreening ca. 42.000 kr. pr. vundet leveår.

Screening for kolorektal cancer med et års intervaller vil øge omkostningerne på både kort og langt sigt med ca. 75% i forhold til screening med to års intervaller.

Projektgruppens anbefalinger

På baggrund af en bred MTV-belysning har projektgruppen udarbejdet følgende anbefalinger, med mulig gennemførelse over de næste fem år:

Diagnostik ved mistanke om kolorektal cancer

- ❖ At forbedre diagnostik af kolorektal cancer ved at forlade den

hidtidige strategi med rektoskopi og røntgenundersøgelse af tyktarmen og erstatte den med en kombination af sigmoideoskopi og afføringsundersøgelse for blod med følsom teknik som standardprogram. I en række tilfælde suppleres med kolonoskopi.

- ❖ At den endoskopiske service etableres som del af de funktionsbærende enheder, der varetager diagnostik og behandling af kolorektal cancer.

Screening af befolkningen ved aldersbetinget risiko

- ❖ At der tilbydes screening hvert andet eller hvert år af befolkningsgruppen mellem 50 og 74 år med afføringsundersøgelse for blod og med tilbud om opfølgende kolonoskopi af alle, der får påvist blod i afføringen.
- ❖ At der forud for indførelse af screening i hele landet udføres toårige gennemførlighedsundersøgelser med screening i to amter (eller H:S) for at undersøge, om det er muligt at opnå deltagelse på 60% og at finde 40-50% af tilfældene af tarmskræft i et tidligt stadie. Dette er en forudsætning for at opnå de samme gunstige resultater som i de kontrollerede undersøgelser. Det vil kræve, at der oprettes screeningscentre to steder, hvorfra organisatorisk erfaring kan samles til brug for et muligt landsdækkende screeningsprogram.
- ❖ At indføre screening generelt hvis disse mål nås.

Når denne femårsperiode er afsluttet, bør der atter tages stilling til, hvordan den fremtidige strategi bør være. Der kan fx blive tale om at supplere et screeningsprogram med sigmoideoskopi hvert femte år, eller at man til primær diagnostik af kræft i tyktarm og endetarm skal indføre virtuel kolonoskopi ved MR- eller CT-scanning.

Samlet vurdering og konklusion

Vedrørende udredning ved mistanke om kræft i tyktarm og endetarm

Dødeligheden af tyktarms- og endetarmskræft er højere i Danmark end i sammenlignelige lande, og 30% af de patienter, der får stillet diagnosen på grund af kliniske symptomer har fjernspredning på diagnosetidspunktet. Den høje dødelighed skyldes formentlig en række faktorer, som strækker sig over alle led i behandlingen. Det drejer sig om forhold hos den enkelte patient, som henvender sig til

sin læge med symptomer, over den praktiserende læge og de undersøgelser, der udføres, til den behandling der tilbydes herunder anæstesi og operationsteknik, operationens eventuelle kombination med strålebehandling og kemoterapi, samt opfølgning efter behandling. En forbedret diagnostisk strategi kan derfor antages at bidrage til en nedsættelse af sygelighed og dødelighed, såfremt den forbedrede diagnostik følges op af tilsvarende forbedringer i behandlingstilbuddene.

En forbedret diagnostik vil udover at bidrage til en forbedret prognose for de syge også bidrage med klare fordele for de mange, der undersøges på grund af symptomer, men som ikke har sygdommen, idet sygdommen da udelukkes med større sikkerhed.

Ud fra gennemgang af litteraturen om diagnostiske metoder og god klinisk praksis vurderer projektgruppen, at rektoskopi og røntgenundersøgelse af tyktarmen er forældede metoder, som derfor ikke længere bør indgå i den primære udredning ved mistanke om kolorektal cancer. Undersøgelserne bør erstattes af sigmoideoskopi suppleret med undersøgelse af afføring for blod eller kolonoskopi. Der er udarbejdet et anbefalet undersøgelsesprogram.

Projektgruppen anbefaler, at de indledende undersøgelser foretages af patientens alment praktiserende læge, men at specifikke diagnostiske undersøgelser samles i endoskopiske funktioner dækkende et geografisk område med det formål at skabe det bedste grundlag for høj faglig kvalitet. Praktiserende speciallæger bør indgå i dette samarbejde.

Med et forventet behov for diagnostik hos ca. 60.000 personer årligt, skønnes det, at der bliver behov for ekstra 17-18 speciallæger og ca. 25 specialuddannede sygeplejersker. Beregningerne kan variere afhængigt af den organisatoriske tilrettelæggelse. Man bør inddrage erfaringer fra de amter, der allerede nu har gennemført en ændret diagnostisk strategi.

Nye teknologier under udvikling omfatter virtuel kolonoskopi udført på baggrund af CT- og MR-scanning. Inden for de kommende 5 år kan man forvente forskningsresultater, som muliggør rutinemæssig anvendelse. Teknologierne vil kræve betydelige investeringer i apparatur og uddannelse på de billeddiagnostiske afdelinger. Spørgsmålet bliver da, hvor de nye teknologier skal indplaceres i forhold til de kendte.

Merudgifterne ved indførelse af det anbefalede undersøgelsesprogram vil på landsplan udgøre 3-19 mill. kr. årligt. Beregningerne forudsætter, at ressourcer, som hidtil er anvendt til rektoskopi og røntgenundersøgelser, anvendes til sigmoideoskopi, afføringsprøver for blod og kolonoskopi.

Vedrørende screening

Kolorektal cancer medfører først kliniske symptomer relativt sent i forløbet. Hvis man skal opspore de aldersbetingede tilfælde af tarmkræft i de tidlige stadier, kan det ske ved periodevis screening, hvor afføringsprøver undersøges for blod.

På baggrund af resultater fra lodtrækningsforsøg vil screening bestå i, at befolkningsgrupper mellem 50 og 74 år tilbydes screening for blod i afføringen hvert andet eller hvert år. Ved fund af blod i afføringen udføres kolonoskopi. Resultaterne tyder på, at dødeligheden af kolorektal cancer i Danmark ville kunne reduceres med 360 til 500 dødsfald årligt.

Ud fra de fynske erfaringer vurderes de samlede årlige udgifter ved et nationalt screeningsprogram til ca. 56 mill. kr. såfremt der screenes hvert andet år, og ca. 99 mill. kr., hvis der screenes hvert år. Udgifterne omfatter ikke konsultation hos praktiserende læge i forbindelse med andre sygdomme opdaget ved screening. For at opnå den forventede effekt, er det nødvendigt med en tilslutning på 60%.

Det anbefales at iværksætte gennemførlighedsundersøgelser af to års varighed i 2 amter med det formål at vurdere, om der kan opnås en deltagelse og fund af kræfttilfælde som i de videnskabelige undersøgelser. Desuden vil det være hensigtsmæssigt at erhverve erfaring med praktisk og organisatorisk tilrettelæggelse, inden der tages stilling til en national screeningsmodel. Det vil først efter gennemførlighedsundersøgelser af såvel et nyt undersøgelsesprogram som et screeningsprogram være muligt at vurdere, om dette at screene vil medføre et mindre behov for udredning ved mistanke om kolorektal cancer

Rapportens opbygning – læsevejledning og ordliste

Rapportens indhold bygger på en systematisk gennemgang af litteratur, til rådighed stående databaser og eksperternes vurdering af god klinisk praksis.

I forbindelse med den kritiske vurdering af den sundhedsvidenskabelige litteratur, har projektgruppen foretaget en vurdering af styrken af den tilgrundliggende evidens og den deraf afledte anbefaling i henhold til “Levels of Evidence and Grades of Recommendations”, <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html> (figur 1.1) tilpasset til danske forhold. Denne klassifikation af klinisk videnskabelig litteratur er valgt, fordi den i modsætning til de fleste andre klassifikationer ikke kun omfatter klassifikation af behandlingsstudier, men også studier vedrørende diagnostiske tests, prognosestudier og sundhedsøkonomiske analyser.

Læsevejledning

Nærværende læsevejledning er skrevet for at give læsere med forskellige indfaldsvinkler mulighed for at finde de mest relevante afsnit.

MTV-instituttets og projektgruppens sammenfatning: Giver en opsummerende beskrivelse af rapportens indhold vedrørende systematisk udredning ved mistanke om tarmkræft (kolorektal cancer) og mulige sundhedsmæssige gevinster ved indførelse af screening for tarmkræft med toårige eller etårige intervaller.

Kapitel 1: Omfatter formål og kommissorium for denne MTV med præsentation af projektgruppens medlemmer. Til læsevejledningen er knyttet en ordliste, hvor fagudtryk er søgt forklaret i almindeligt lægmandssprog.

Kapitel 2: Indeholder en statusbeskrivelse af forekomsten af tarmkræft (kolorektal cancer) i Danmark. Beskrivelsen omfatter sygdommens forekomst, risikofaktorer, prognose, symptomer og omfanget af de undersøgelser, der i dag foretages ved udredning ved mistanke om kolorektal cancer. Der er på baggrund af registerdata

udarbejdet et omfattende tabelmateriale, som findes i forlængelse af kapitlet.

Kapitel 3: Ud fra MTV-metodologien foretages på baggrund af literaturstudier og god klinisk praksis en gennemgang af de hyppigst anvendte diagnostiske metoder ved udredning ved mistanke om symptomer på kolorektal cancer. Desuden vurderes nye, fremtidige teknologier. Der er udarbejdet forslag til et anbefalet undersøgelsesprogram ved symptomatisk udredning, og der er i relation til dette forslag foretaget organisatoriske og sundhedsøkonomiske vurderinger.

Kapitel 4: Der er gennemført en MTV af aldersbetinget (50-74 år) screening for kolorektal cancer med udgangspunkt i resultaterne fra tre randomiserede kontrollerede forsøg, hvorfra erfaringerne fra Fyns Amt udgør det ene. De organisatoriske, kapacitetsmæssige og sundhedsøkonomiske beregninger er foretaget med screeningsintervaller på såvel to år som et år.

English summary: Engelsk oversættelse af MTV-instituttets og projektgruppens sammenfatning.

Ordliste

abdomen – bug.

abdominal – hørende eller svarende til bugen.

adenokarcinom – polyp som har udviklet sig til kræft.

adenom – godartet polyp.

anamnese – den del af en sygehistorie, som skyldes oplysninger fra patienten selv om tidligere eller nuværende lidelse, herunder de iagttagelser patienten selv har gjort angående sine reaktioner.

anus – endetarmsåbningen.

anæmi – blodmangel, kan fx skyldes kronisk blødning med jernmangel.

arvelig (hereditær) ikke-polypose relateret kolorektal cancer – ofte forkortet HNPCC – en type kolorektale cancere hvor man kan udpege en genetisk, arvelig defekt som (medvirkende) årsag.

asymptomatisk – uden symptomer på en given lidelse.

bias – forudindtagethed, partiskhed, skævhed. En proces under planlægning, udførelse eller analyse af en undersøgelse der har tendens til at medføre resultater eller konklusioner der på en systematisk måde afviger fra sandheden. Bias imødegås ved “blinding” af undersøger og patient.

carcinom – ondartet form for svulst, kræft.

case control undersøgelse – et bagudskuende (retrospektivt) studie der inddeler personer i grupper der hhv. har sygdommen (cases) og ikke har sygdommen (control). Undersøgeren analyserer retrospektivt hvilken andel af hver gruppe, der var udsat for de samme risikofaktorer. Fundne udtrykkes som odds ratio (OR) – se denne.

colitis ulcerosa – en betændelsessygdom i tyktarmen.

colon – tyktarmen. Inddeles i caecum, colon ascendens, colon transversum, colon descendens og colon sigmoideum.

colon irritabile – irriteret tyktarm. En hyppig tilstand med udspilet tarm og mave på grund af luft, anfaldsvise smerter, diarré eller forstoppelse samt slim i afføringen.

compliance – velvillighed, eksempelvis patientens velvillighed til at tage medicin, eller følge instrukser.

Crohn's sygdom – morbus Crohn – en betændelsessygdom der kan optræde i tyktarm såvel som tyndtarm.

CT – computerassisteret (axial) tomografi. En ikke-invasiv billed-diagnostisk teknik baseret på røntgenstråler der kan fremstille snit-billeder af legemet.

DCBE – double contrast bowel examination (engelsk). Se dobbelt-kontrast-røntgenundersøgelse.

dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse – En metode til at optage røntgenbilleder, hvor der anvendes indblæsning af luft og kontrast-stof med det formål at øge kvaliteten af billedet.

Dukes' klassifikation – en ofte anvendt prognostisk stadieinddeling i A-C (D) af kræft i tyktarmen og endetarmen.

endometrie-cancer – kræft i livmoderens slimhinde.

endoskopi – indvendig undersøgelse af kroppens hulheder ved hjælp af instrumenter der er forsynede med en lyskilde. På dansk ofte betegnet kikkertundersøgelser. Eksempler: kolonoskopi (kikkertundersøgelse af hele tyktarmen), sigmoideoskopi (kikkertundersøgelse af sigmoideumstykket af tarmen), rektoskopi (undersøgelse af rectum med kikkert).

evidensbaseret medicin – ofte forkortet EBM. At træffe kliniske beslutninger ud fra en samvittighedsfuld udvælgelse, analyse og implementering af den mest relevante, tilgængelige klinisk videnskabelige litteratur.

FAP – familiær adenomatøs polypose – polypper på arvelig basis, især i tyk- og endetarmen.

FBE – funktionsbærende enhed (se denne).

FOBT – fækal okkult blodtest. Biokemisk analyse der kan påvise selv meget små mængder af blod i afføringen. Se også okkult blod.

funktionsbærende enhed – en faglig organisatorisk enhed, som med høj professionel standard kan varetage hovedparten af et grund-speciales opgaver vedr.: diagnostik, behandling og pleje, lægelig videre- og efteruddannelse, samt den til disse opgaver hørende forskning, faglig udvikling, kvalitetsudvikling- og sikring, idet der ses bort fra opgaver, der kun bør foretages få steder i landet.

fæces – afføring.

guaiac – et stof der besidder evnen til at reagere med visse enzymer. Anvendes til at teste for blod i afføringen.

guldstandard – referencemetode ved sammenligning af diagnostiske tests. Udtrykket stammer fra dengang, man havde en guldmøntfod i modsætning til vore dages flydende valutaer.

HNPCC – se arvelig (hereditær) ikke-polypose relateret kolorektal cancer.

i.a. – intet abnormt

IBD – inflammatory bowel disease. Engelsk udtryk for betændelsesygdomme i tarmene. Eksempler: Crohn's sygdom, colitis ulcerosa (se disse).

ikke-invasiv – indgreb, metode eller overvågning der respekterer hud og slimhinder på hhv. legemsoverflade og naturlige kropsåbninger. Sammenlign med invasiv.

incidens – antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af en given periode (oftest 1 år) i en afgrænset befolkning.

invasiv – trænger igennem. Sammenlign med non-invasiv.

irritabel tyktarm – se colon irritabile.

kohorte – en defineret gruppe individer med et fælles udgangspunkt, fx født indenfor et givent tidsrum, som man følger gennem en afgrænset årrække mht. et eller andet forhold. Kan være prospektive eller retrospektive (se disse).

kolonoskopi – kikkertundersøgelse af hele tyktarmen. Se endvidere endoskopi.

kolorektal cancer – kræft i tyktarm og endetarm.

LPR – landspatientregisteret.

lead-time bias – en tilsyneladende forlænget overlevelse på grund af at diagnosen stilles tidligere, men hvor der i virkeligheden ikke er tale om reel forlænget overlevelse.

markør – ofte i betydningen tumormarkør: et stof i blodet som indikerer tilstedeværelsen af en ondartet svulst.

metaanalyse – sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder, med det formål at skaffe sig et

overblik. Udover den statistiske analyse adskiller metaanalysen sig fra den traditionelle oversigtsartikel ved, at dataindsamlingen bygger på en nøje udformet protokol, der har til hensigt at minimere bias, dvs. at de i metaanalysen citerede artikler udvælges efter gennemskuelige kriterier, og ikke blot er et udtryk for eksempelvis forfatterens egne præferencer.

metastase – spredning, omflytning. Om et udsæd i kroppen af kræftceller, til et andet område end den oprindelige svulsts lokalisation.

morbus Crohn – se Crohn's sygdom.

mortalitet – dødelighed.

MR – magnetisk resonans. En ikke-invasiv billeddiagnostisk teknik der muliggør fremstilling af snitbilleder og dynamiske undersøgelser af legemet i alle planer.

negativ prædiktiv værdi – ofte forkortet NPV. Angiver den andel af individer med negativt testresultat der heller ikke har sygdommen. Sammenlign med positiv prædiktiv værdi.

NSAID – non-steroid anti-inflammatorisk drug. Samlebetegnelse for en række forskellige lægemidler med betændelseshæmmende, febernedsettende og smertestillende egenskaber.

obstruktion – tillukning.

odds ratio – engelsk, ofte forkortet OR. Defineret som forholdet mellem sygdom og ikke sygdom hos en gruppe udsat for en given risikofaktor.

okkult blod – mængde blod der er for lille til at se med det blotte øje, men som kan påvises ved biokemiske tests.

palpation – undersøgelse ved hjælp af berøring.

patognomonisk – symptom der er så karakteristisk for en sygdom, at den kan erkendes alene ved tilstedeværelsen af dette.

patologisk – sygelig, afledt af ordet patologia, læren om og studiet af sygdomme og sygdomsprocesser.

perforation – gennemboring.

polyp – stilket eller bred, afrundet gevækst eller svulst, i sig selv af ikke-ondartet natur. Dog kan kræftsvulster være polypøse i deres struktur, dvs. have udseende af en polyp.

prædiktiv værdi – evne til at forudsige.

positiv prædiktiv værdi – ofte forkortet PPV. Angiver den andel af individer med et positivt testresultat der også har sygdommen. Sammenlign med negativ prædiktiv værdi.

prospektiv – fremadskuende.

prævalens – den brøkdelt af en befolkning, der på et givet tidspunkt har lidelsen. Sammenlign med incidens.

publikationsbias – den bias der opstår pga. tendensen til at visse typer undersøgelser publiceres hyppigere end andre typer. Især publiceres undersøgelser med nye behandlinger, et stort patientmateriale eller med positive resultater oftere end undersøgelser med små grupper eller med negative resultater.

radikaloperation – operation ved hvilket man søger at udrydde ondet “med rod”, dvs. at opnå fuldstændig helbredelse.

randomiseret kontrolleret klinisk forsøg – lodtrækningsforsøg. Rationelt tilrettelagt (klinisk) undersøgelse med det formål at undersøge effekten af en behandlingsform. For at undgå subjektive fejl udføres forsøgene ofte “dobbeltblindet”, således at hverken patienten eller lægen ved, om han får undersøgelsespræparatet eller sammenligningspræparatet. Det er helt afgørende, at behandlingerne tildeles tilfældigt (randomiseret) mellem de behandlede grupper.

rektoskopi – undersøgelse af rectum med kikkert. Se endvidere endoskopi.

resektion – udkæring af et organ, fx et stykke tarm med kræft.

randomisering – tilfældig tildeling.

recidiv – genopblussen (af en sygdom).

rectum – endetarmen, det stykke af tarmen der ligger mellem sigmoideum og endetarmsåbningen.

rektal eksploration – undersøgelse af endetarmen og dens omgivelser ved indførelse af en finger igennem endetarmsåbningen.

relativ overlevelse – den samlede overlevelse sat i forhold til den forventede overlevelse, hvis gruppen havde haft samme dødelighed som resten af befolkningen.

retrospektiv – bagudskuende.

samlet overlevelse – den del af en gruppe, der overlever i et givet tidsrum.

screening – en som regel ikke-kostbar undersøgelse af en gruppe asymptomatiske personer der har til formål at identificere de personer, der har en høj risiko for at udvikle den givne lidelse.

selektionsbias – når sammensætningen af de personer, der deltager i en undersøgelse, skævvrider undersøgelsens resultater.

sensitivitet – fortæller hvor god en test er, givet personen har sygdommen. Sammenlign med specificitet.

SFU – Sygesikringens Forhandlingsudvalg.

sigmoideoskopi – kikkertundersøgelse af sigmoideum. Se endvidere endoskopi.

sigmoideum – forkortet udgave af colon sigmoideum. Det sidste stykke af tyktarmen (colon) før rektum (endetarmen).

specificitet – fortæller hvor god en test er, givet personen ikke har sygdommen. Sammenlign med sensitivitet.

surrogat endpoint – et alternativt mål anvendt som erstatning for et ægte, klinisk udfald.

systematisk review – engelsk betegnelse for systematisk oversigtsartikel – metaanalyse.

tumor – svulst (godartet eller ondartet).

virtuel kolonoskopi – en ikke-invasiv billeddannende teknik, hvor der i en computer behandles CT eller MR skanningsdata, således at der kan dannes billeder, der simulerer en kolonoskopi (se denne).

Figur 1.1. Styrke af anbefaling på grundlag af evidensniveau for klinisk videnskabelige arbejder

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation .	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomiske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analysen uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på økonomisk teori.

(Oversat efter tabel fra Centre of Evidence-based Medicine, Oxford <http://cebim.jr2.ox.ac.uk/>)

1

Introduktion

1.1 Baggrund

Dødeligheden af kolorektal cancer i Danmark er blandt de højeste i Europa. Incidensen af kolorektal cancer er stigende og udgjorde i 1996 12% af alle cancer. Det svarer til 1570 nye tilfælde blandt mænd og 1538 blandt kvinder. Dødeligheden overgås kun af død af lungekræft hos mænd og død af brystkræft hos kvinder.

Selv om den ikke korrigerede overlevelse er øget (5-års overlevelse 35-40%), er den i Danmark i de sidste 20 år blevet kortere end i vore nabolande.

På baggrund af den seneste tids generelle debat om kræftbehandlingens kvalitet og resultater besluttede sundhedsministeren i foråret 1998 at nedsætte en styregruppe, hvis opgave er at belyse mulighederne for at forbedre kræftbehandlingen i Danmark. På styregruppens første møde i juni 1998 var der enighed om, at der i første omgang skal fokuseres på områderne tyktarms- og endetarmskræft, brystkræft og lungekræft, idet netop disse tre former repræsenterer de hyppigste kræftformer i Danmark. Styregruppens forslag til initiativer i relation til kræftbehandlingen blev præsenteret for offentligheden i marts 2000.

I regi af Dansk Kirurgisk Selskab har Danish Colorectal Cancer Group i 1998 udarbejdet kliniske retningslinier, som på baggrund af dansk og international viden på området fremlægger en række anbefalinger vedrørende diagnostik og behandling af tarmkræft (1).

Diagnostikken af kolorektal cancer i Danmark er hidtil især foregået i primærsektoren, idet de mest anvendte diagnostiske metoder har været rektoskopi kombineret med røntgenundersøgelse af colon. Rektoskopi kan udføres i almen praksis, men ofte udføres eller gentages undersøgelsen efter henvisning til hospital eller af prakti-

serende speciallæge. Røntgenundersøgelse af colon udføres på hospitalernes røntgenafdelinger og i København og på Frederiksberg også på private røntgenklinikker. Der har ofte været betydelig ventetid på især røntgenundersøgelse, ligesom henvisning til to forskellige undersøgelser i sig selv medfører forlængelse af den diagnostiske proces.

Formålet med at gennemføre en analyse på området var primært at skaffe et beslutningsgrundlag i forbindelse med valget af diagnostisk strategi og organiseringen heraf samt at belyse de økonomiske og patientmæssige konsekvenser. Der var i første række tænkt på en diagnostisk strategi til patienter, som undersøges på grundlag af en klinisk mistanke om kolorektal cancer. Imidlertid blev det under arbejdet klart, at det næppe vil være muligt at opnå en væsentlig reduktion i dødeligheden ved kolorektal cancer, hvis man alene satser på at undersøge patienter, der henvender sig til sundhedsvæsenet på grund af symptomer. I en publiceret sammenfatning af flere kontrollerede undersøgelser er det vist, at man ved at tilbyde screening af hele befolkningsgruppen mellem 50 og 75 år med afføringsundersøgelse for blod kan nedbringe dødeligheden af kolorektal cancer. Rapportens sidste del omfatter derfor MTV af screening af befolkningsgrupper med alderbetinget risiko.

Rapporten har tre hovedkapitler:

- ❖ Status for kolorektal cancer i Danmark med beskrivelse af sygdommens forekomst, risikofaktorer, prognose, symptomer og relevante undersøgelser.
- ❖ Medicinsk teknologivurdering (MTV) af anvendte diagnostiske metoder og nye (fremtidige) teknologier samt vurdering af patientaspekter, organisation og økonomi. Der er udarbejdet et anbefalet undersøgelsesprogram og et forslag til organisation af en endoskopisk funktion, en kapacitetsvurdering og de sundhedsøkonomiske beregninger, som ville kunne afledes heraf.
- ❖ MTV af screening af befolkningen med aldersbetinget risiko for kolorektal cancer. Kapitlet er udarbejdet med særlig baggrund i den erfaring, man har på Fyn, hvor man har gennemført et stort lodtrækningsforsøg.

Det skal fremhæves, at indførelse af et eventuelt screeningsprogram ikke overflødiggør en modernisering og reorganisering af den diagnostiske udredning af patienter med symptomer. Det kan ikke for-

ventes, at færre patienter af den grund vil blive henvist til undersøgelse på grund af mistanke om kolorektal cancer. Dette skyldes, at kliniske symptomer på kolorektal cancer oftest er vage og uspecifikke, hvorfor kun en meget lille del af dem der undersøges, viser sig at have kolorektal cancer.

1.2 Formål

På baggrund af ovenstående udvikling besluttede MTV-instituttet i september 1998 at nedsætte en projektgruppe, hvis opgave var at udarbejde en MTV om diagnostik af kolorektal cancer.

Gennem mange år har den diagnostiske strategi for kolorektal cancer været, at der ved klinisk mistanke foretages rektoskopi og røntgenundersøgelse af colon. Den teknologiske udvikling har medført, at denne strategi bør revurderes i lyset af andre strategier, idet følgende muligheder overvejes:

- ❖ *Sigmoideoskopi* (kikkertundersøgelse af nederste del af tyktarmen og endetarmen) og *røntgenundersøgelse af colon* med dobbeltkontrast.
- ❖ *Total kolonoskopi* (kikkertundersøgelse af hele tyktarmen og endetarmen).
- ❖ *Sigmoideoskopi med undersøgelse af afføring for blod*, hvor der i tilfælde af positivt fund udføres total kolonoskopi.

Disse strategier anses hver for sig for at være bedre end rektoskopi og røntgenundersøgelse af colon.

Der er dog under alle omstændigheder en række problemer ved diagnostik af kolorektal cancer:

- ❖ Symptomerne på kolorektal cancer optræder ofte sent i forløbet og er ofte ukarakteristiske, hvorfor det er nødvendigt at undersøge familiært disponerede og patienter over 40 år på vide indikationer.
- ❖ Der er ofte lang ventetid på røntgenundersøgelse af colon. Ventetiden er stærkt varierende i forskellige egne af landet.
- ❖ Der er mangelfuld kapacitet til at udføre sigmoideoskopi efter henvisning fra alment praktiserende læger.
- ❖ Der er mangelfuld kapacitet til at udføre total kolonoskopi i fornødent omfang.

- ❖ Blandt andre nye diagnostiske metoder kan nævnes virtuel kolonoskopi med spiral CT-scanning eller MR-scanning. Den teknologiske udvikling på disse områder er så hurtig, at de må drages med ind i overvejelserne.

1.3 Kommissorium

Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering har for at belyse problemstillingerne vedrørende diagnostik af kolorektal cancer nedsat en projektgruppe, der skal løse følgende opgaver:

1. Der udarbejdes en statusoversigt over forekomst, prognose og diagnostik af kolorektal cancer i Danmark.
2. Diagnostiske metoder og strategier beskrives.
3. Der foretages en vurdering af teknologier under udvikling.
4. De patientmæssige aspekter beskrives.
5. De organisatoriske aspekter ved forskellige diagnostiske strategier belyses.
6. De ressourcemæssige aspekter vurderes.
7. Der tages stilling til, hvorledes et eventuelt screeningsprogram vil kunne påvirke de organisatoriske og økonomiske konsekvenser.
8. Der foretages en syntese og sammenfatning med henblik på vurdering af fremtidig diagnostisk strategi ved kolorektal cancer.

1.4 Projektgruppens medlemmer

Projektgruppen er sammensat af MTV-instituttet, som for at sikre tilstrækkelig bredde og sagkundskab har bedt Dansk Gastroenterologisk Selskab, Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Radiologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin, Gastro-Endoskopiforeningen for Sygeplejersker og Kræftens Bekæmpelse om at udpege medlemmer. Sundhedsøkonomisk bistand er leveret af DSI Institut for Sundhedsvæsen. Projektgruppen har herefter fået følgende sammensætning:

- Overlæge, dr. med. Peter Matzen**
*Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Hvidovre Hospital, konsulent for MTV-instituttet.
Formand for projektgruppen (udpeget af MTV-instituttet som projektleder)*
- Professor, overlæge, dr. med. Ole Kronborg**
Kirurgisk afd. K, Odense Universitetshospital (udpeget af MTV-instituttet)
- Professor, dr. med. Søren Laurberg**
Kirurgisk afd. L, Århus Universitetshospital (AAS) (udpeget af Dansk Kirurgisk Selskab)
- Overlæge, dr. med. Henrik Harling**
Organkirurgisk afdeling, Holbæk Sygehus (udpeget af Dansk Kirurgisk Selskab)
- Overlæge, dr. med Steffen Bülow**
Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Hvidovre Hospital (udpeget af Dansk Gastroenterologisk Selskab)
- Alment praktiserende læge Per Grinsted**
Odense (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Overlæge Søren Rafaelsen**
Radiologisk afdeling, Vejle Sygehus (udpeget af Dansk Radiologisk Selskab)
- Överläkare, med. dr. Frans Thomas Fork**
*Röntgenavdelingen, Malmö Almna Sjukhuset, Malmö, Sverige
(udpeget af MTV-instituttet)*
- Overlæge, dr. med. Peer Wille-Jørgensen**
Cochrane Colorectal Cancer Group, Kirurgisk afd. K, Bispebjerg Hospital (udpeget af MTV-instituttet)
- Arne Nielsen (†)**
formand for stomiforeningen COPA (udpeget af Kræftens Bekæmpelse)
- Direktør, professor Jes Søgaard**
DSI Institut for Sundhedsvæsen
- Sundhedsøkonom, ph.d. Jürgen Eler-Rohde**
DSI Institut for Sundhedsvæsen (fra 1. april 1999)
- Datakoordinator Jesper Pihl**
Sundhedsstyrelsens 4. kontor (indtil 1. februar 2000)
- Afdelingssygeplejerske Brita Lindeberg**
Med. amb., Københavns Amts Sygehus i Glostrup (udpeget af Gastro-Endoskopiforeningen for Sygeplejersker)
- Fuldmægtig, cand.polit. Mette Lange**
MTV-instituttet (indtil 1. april 1999)
- Konsulent, MPM Pia Bruun Madsen**
MTV-instituttet (fra 1. april 1999)

Projektgruppen har afholdt ti møder og har til brug for sit arbejde nedsat en række arbejdsgrupper til udarbejdelse af de enkelte afsnit af denne rapport.

Arbejdsgrupperne har haft følgende opgaver og sammensætning:

Beskrivelse af status og symptomatologi.

Peer Wille-Jørgensen (formand), Per Grinsted, Henrik Harling og Jesper Pihl.

Diagnostiske metoder og strategier.

Søren Laurberg (formand), Steffen Bülow, Frans Thomas Fork og Ole Kronborg.

Teknologier under udvikling, særligt virtuel kolonoskopi.

Søren Rafaelsen (formand), Frans Thomas Fork og Søren Laurberg.

Patientaspektet for patienter, der undersøges for kliniske symptomer på mulig kolorektal cancer.

Arne Nielsen (†) (formand), Per Grinsted, Britta Lindeberg og Peter Matzen.

Organisatoriske aspekter i relation til nuværende og fremtidige forhold, hvor det antages at en ny diagnostisk strategi indføres.

Pia Bruun Madsen (formand), Per Grinsted, Ole Kronborg, Britta Lindeberg og Søren Rafaelsen.

Sundhedsøkonomi, særligt vedrørende patienter, der undersøges for symptomer på mulig kolorektal cancer.

Jes Søgaard (formand), Ole Kronborg, Peter Matzen og Jürgen Erler-Rohde.

Screening for kolorektal cancer.

Ole Kronborg (formand), Steffen Bülow og Jes Søgaard.

Litteratur

- (1) Kronborg O, Burcharth F, Bülow S, Christiansen J, Gandrup P, Hanberg F, Harling H, Rasmussen PC, Jakobsen A, Mejer J, Fenger C. Editors. Dansk Kirurgisk Selskab. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. Ugeskr Læger 1998; Klaringsrapport nr. 4.

2

Status for forekomst, prognose og diagnostik af kolorektal cancer

Denne del af rapporten omfatter en vurdering af status for kolorektal cancer i Danmark, idet følgende vurderes:

- ❖ Prævalens, incidens, stadietildeling og overlevelse af kolorektal cancer i Danmark og evt. nærliggende lande. Prævalens angiver den andel af befolkningen som har (eller har haft) sygdommen på et givet tidspunkt eller i en given periode. Incidens angiver antallet af årlige nye sygdomstilfælde fx pr. 100.000 personer af befolkningen.
- ❖ Prognose.
- ❖ Risikogrupper.
- ❖ Symptomer og deres relevans i kolorektal cancerdiagnostik.
- ❖ De aktuelt anvendte diagnostiske modaliteter i Danmark.

Statistiske data er indhentet fra:

- ❖ Cancerregisteret
- ❖ Landspatientregisteret (LPR)
- ❖ Sygesikringen
- ❖ Hospitalsregistre fra Vestsjællands Amt og Bispebjerg Hospital
- ❖ DCCG (Danish Colorectal Cancer Group) – registeret vedrørende rectumcancer
- ❖ Privat forskningsregister i afd. K, Bispebjerg Hospital vedrørende kolorektal cancer
- ❖ Oplysninger fra landsdækkende enquete vedrørende sigmoideoskopi fra 1990 og 1997

LITTERATURSØGNING

Der er søgt elektronisk i Medline og Cochrane Library tilbage til 1966. Man har søgt på MESH-termer (+ exploded (dvs. udvidet søgeprofil)) og fritekst med de grundlæggende søgeord: colorectal, colon, rectum, cancer, large bowel, incidence, prevalence, symptoms bleeding, diagnostics, abdominal symptoms, epidemiology, endoscopy, risk, dukes, outcome, survival og relevante kombinationer heraf. I mange tilfælde blev søgeordene trunke-ret (forkortede med "fri" afslutning (eks: colorec*)) for at få den bredest mulige søgning.

De elektroniske søgninger (i alt ca. 25) er gennemgået primært for titler (i alt ca. 3500) og de for gruppen relevante titler er udskrevet med tilhørende resumé. Disse er gennemgået af de gruppemedlemmer, som besidder særlig viden inden for de enkelte områder. Relevante artikler er bestilt hjem og derefter fordelt mellem gruppemedlemmerne. Indenfor prævalens, incidens og overlevelse har man udvalgt undersøgelser, der indeholdt mere end 600 probander/patienter fra materialer der er indhentet siden 1970 (med enkelte undtagelser). Vedrørende symptomatologi, incidens, prævalens og prognose er al litteratur gennemgået uden hensyn til design. Indenfor området risikofaktorer har man hovedsagelig evalueret oversigtsartikler om epidemiologi og originalarbejder med et randomiseret design.

Referencelisten fra relevante arbejder er derefter vurderet og supplerende artikler er bestilt hjem, når det syntes at være relevant. Alle referencer er registreret i computerprogrammet ProCite 4, som har været gruppens samlede database over relevant litteratur i udarbejdelsen af rapporten. I udarbejdelsen af den endelige rapport er denne database overført til programmet Reference Manager 8.5. Litteratursøgningen har været organiseret af én person og titler og resumé er primært vurderet af én person, arbejdsgruppens formand.

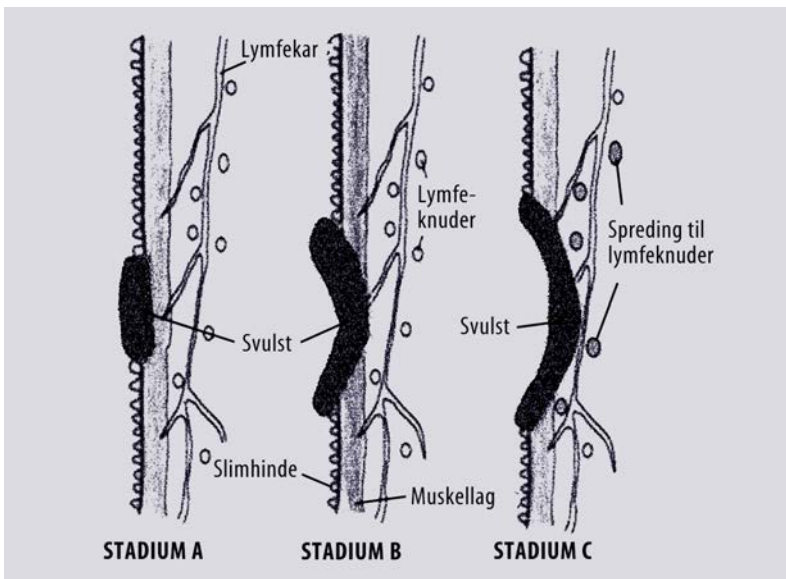
Samtlige referencer er kvalitetsvurderet og klassificeret efter de retningslinier, der er beskrevet fra projektledelsen, jævnfør figur 1.1. Klassifikationen er anført med **fed** umiddelbart efter hver reference. Konklusioner og rekommandationer er niveaubeskrivet med **fede** versaler. Hvis intet er anført betyder det, at den enkelte artikel ikke har kunnet klassificeres, eller at klassifikation er meningsløs ved den omtalte problemstilling.

2.1 Incidens og prævalens, stadietinddeling, risikofaktorer og prognose

Kolorektal cancer inddeles traditionelt efter Dukes' klassifikation (figur 2.1.1) i A: Svulst lokaliseret til tarmvæg, B: Svulst, der har gennemvokset tarmvæggen, C: Svulst med lokal spredning til lymfe-knuder. En fjerde gradering D angiver tilfælde, hvor der er fjernspredning af sygdommen. Det kan skabe forvirring med denne nomenklatur, idet svulster, der lokalt er klassificeret som A, B eller C kan have fjernspredning og derfor burde være klassificeret som D. Denne forvirring kan gøre det umuligt at sammenligne forskellige registre, mens der også indenfor de enkelte registre er inkonskvens i nomenklatur og registrering. I de enkelte beskrivelser af materialer er det forsøgt at gøre opmærksom på denne mulighed for fejltolkning af data (mis-klassifikationsbias).

FIGUR 2.1.1

Dukes' klassifikation af kolorektal cancer.



Når man skal vurdere overlevelse i de tilgængelige materialer er det ofte et problem, at patienter er selekterede. Således indeholder de fleste databaser kun resultaterne fra de patienter, der er vurderet som værende fri for sygdom efter den primære operation. Ligeledes er der mange opgørelser, der stammer fra klinikker, hvor der stort set ikke behandles akutte patienter, hvilket udgør ca. 25% af patienterne med tyk- og endetarmskræft. Når man sammenligner re-

sultaterne fra sådanne opgørelser, vil de altid udvise “bedre” resultater end de undersøgelser, der beskriver den samlede mængde af patienter med tyk- og endetarmskræft. Specielt har det vist sig, at opgørelser fra databaser og registre udenfor den skandinaviske og angelsaksiske (ikke USA) sfære er behæftet med en sådan skævvridning (selektionsbias).

2.1.1 Danmark

Offentlige registre

I 1996 nydiagnosticeredes 2086 tilfælde af cancer coli (inklusive rectum og sigmoideum), og incidensen har været stigende i den forudgående 10-års periode. Kønsratio mænd:kvinder var 1:1,1 (tabel 2.1).

I 1996 nydiagnosticeredes 1022 tilfælde af cancer recti, og incidensen har været ganske svagt faldende over den forudgående 10-års periode. Kønsratio var 1:0,8. (tabel 2.2).

Den samlede overlevelse beskrives sammen med data fra Skandinavien i afsnit 2.1.3.

Cancerregisteret

Cancerregisteret levner ikke mulighed for at beskrive overlevelse og stadieregistrering ved primærdiagnostiktidspunktet i.h.t. Dukes' klassifikationer. Indrapportering, hvor Dukes' klassifikation har været anført som en tilføjelse, er blevet registreret som sådan, mens de øvrige tilfælde enten ikke er registreret med stadie eller er registreret ifølge den “gamle” klassifikation, hvor der skelnes mellem lokal vækst, lokal spredning og fjernspredning.

Som det fremgår af tabel 2.3 er ca. halvdelen af patienterne klassificeret efter Dukes' klassifikation og ca. 40% klassificeret efter den “gamle” metode.

Fordelingen efter Dukes' klassifikation fremgår af tabel 2.4, og fordelingen efter den “gamle” klassifikation af tabel 2.5. Man kunne umiddelbart forestille sig, at de patienter, der var klassificeret som Dukes' D, talmæssigt skulle kunne sammenlignes med dem, der er klassificeret som fjernspredning efter den “gamle” klassifikation. Dette viser sig ikke at være tilfældet. Det vides ikke hvilke kriterier, der er anvendt i de enkelte indrapporterende afdelinger, når klassifikationsmåden blev valgt, og den behøver ikke at være konsekvent for den enkelte afdeling. Hvis der sammenlignes med data fra andre registre (DCCG-registeret, Bispebjerg-registeret og litteraturen) er

der noget, der tyder på, at Dukes' D er underrapporteret til Cancerregisteret. Derfor må Cancerregisterets resultater for overlevelse i de forskellige stadier tages med forbehold, og de er derfor ikke medtaget i denne rapport.

DCCG -Registeret over rectumcancer

Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) har siden 1.9.1994 registreret alle tilfælde af cancer recti (svulst lokaliseret til og med 15 cm oppe i tarmen) på landets kirurgiske afdelinger. I perioden 1995-1998 anmeldtes 3816 tilfælde til databasen svarende til en estimeret dækningsgrad på 95% (Harling et al. 1999, upubliceret, **1b**). Kønsratio mænd:kvinder var 1:0,8. Af disse 3816 patienter blev 94% behandlet med planlagt operation, 3% blev opereret akut (overvejende pga. obstruktion/perforation) mens 3% ikke blev opereret. Stadienddeling i Dukes' klassifikation var 15% A, 30% B, 28% C, 17% med fjernmetastasering ("D") mens 11% ikke kunne klassificeres (fx lokaloperationer, ingen operation uden påviselig fjernmetastasering etc.). Mikro-og makroradikal operation blev foretaget hos 70% af patienterne. Der foreligger ikke overlevelsesdata, ligesom databasen ikke rummer oplysninger om hyppighed af lokalrecidiv.

Bispebjerg-registeret

Kolorektal cancer har været registreret fra 1964 til 1996 med hensyn til Dukes'-fordeling og operative risikofaktorer. Der indgår i alt ca. 3500 patienter i databasen. Oplysninger efter 1983 (1646 patienter) er valideret og er brugbare i en epidemiologisk sammenhæng. Der foreligger overlevelsesdata (5-års observation på ca. 2/3 af materialet. Disse data er enten indsamlet ved klinisk opfølgning af den enkelte patient eller ved indhentning af oplysninger om eventuel død fra folkeregisteret. Registeret er udtryk for en enkel afdelings aktivitet og er ikke repræsentativt for hele landet: der har således været en vis selektion af patienter og Bispebjerg Hospitals optageområde er ikke repræsentativt for Danmark hverken med hensyn til demografiske forhold eller risikofaktorer for cancerudvikling og risiko for postoperative komplikationer. Databasen er dog den eneste valide af sin art i Danmark, hvorfor resultaterne skønnes at være relevante for denne beskrivelse af kolorektalcancersygdommen i Danmark.

Der indgår 892 patienter med coloncancer (mænd:kvinder = 1:1,5) og 746 patienter med rectumcancer (mænd:kvinder = 1:0,85). Rectumcancer var defineret som tumorer, der var placeret mindre end

18 cm fra endetarmsåbningen og coloncancer som sygdom med udgangspunkt i tumorer placeret i tyktarmen over denne grænse.

Materialet er opgjort med hensyn til Dukes' fordeling dog således, at begrebet Dukes' D ikke er medtaget i den originale database. Databasen indeholder dog oplysninger for hver enkelt patient om spredning på operationstidspunktet, hvorfor det er muligt at konstruere en Dukes' fordeling i A, B, C og D. Denne fordeling fremgår af tabel 6. Materialet har ikke tidligere været publiceret, men skønnes at kunne indgå i denne rapport (1b).

5% af patienterne blev aldrig opereret, mens ca. 2/3 fik foretaget kirurgi med kurativt sigte. 38% af patienterne med coloncancer blev opereret akut, mens det samme kun var tilfældet for 6% af patienterne med rectumcancer ($p < 0,001$).

I det samlede materiale levede 24% (95% sikkerhedsgrænser (SG: 20-27) mere end 5 år efter diagnosticeret coloncancer (N=552) og 25% (SG: 21-28) efter rectumcancer (N=519) (samlet overlevelse – ikke cancerspecifik).

Recidiv af sygdommen var konstateret hos 56% (SG: 52-59) efter coloncancer (N=630) og 65% (SG: 60-69) efter rectumcancer (N=542) indenfor en 5 års opfølgning.

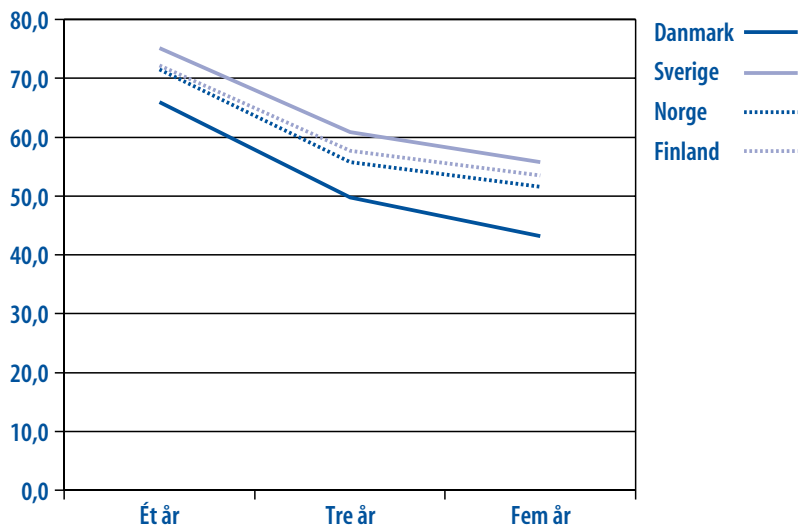
Mere detaljerede overlevelseshdata for den samlede gruppe, og for de patienter der skønnedes radikalt opererede i de enkelte Dukes' grupper fremgår af tabel 2.7. Recidivraterne og dødeligheden i dette materiale er højere, end man normalt ser beskrevet i den internationale litteratur (se tabel 2.9). Ved sammenligning af Bispebjergmaterialet med nationale og internationale serier, skal man betænke patientgruppens lokale karakter. Der vides at være forskelle i den mikroskopiske patologisk-anatomiske vurdering, som giver variation i stadieinddelingen, og i de fleste andre serier er rectum defineret som værende 15 cm lang.

2.1.2 Udlandet

Overlevelse er defineret som den del af en gruppe, der overlever et givet tidsrum. Den *relative* overlevelse, defineret som forholdet mellem den samlede overlevelse angivet i forhold til den forventede overlevelse i et givet tidsrum, hvis gruppen havde haft samme dødelighed som resten af befolkningen. For kolorektal cancer er den relative overlevelse angivet i figurerne 2.1.2.1-2.1.2.4. Uanset hvor-

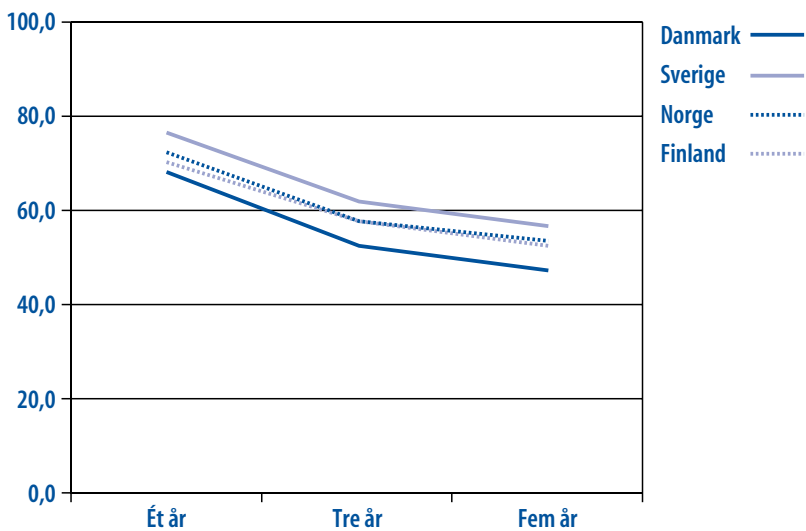
FIGUR 2.1.2.1

**Relativ*overlevelse af koloncancer i Skandinavien 1990-95.
Mænd (aldersjusteret).**



FIGUR 2.1.2.2

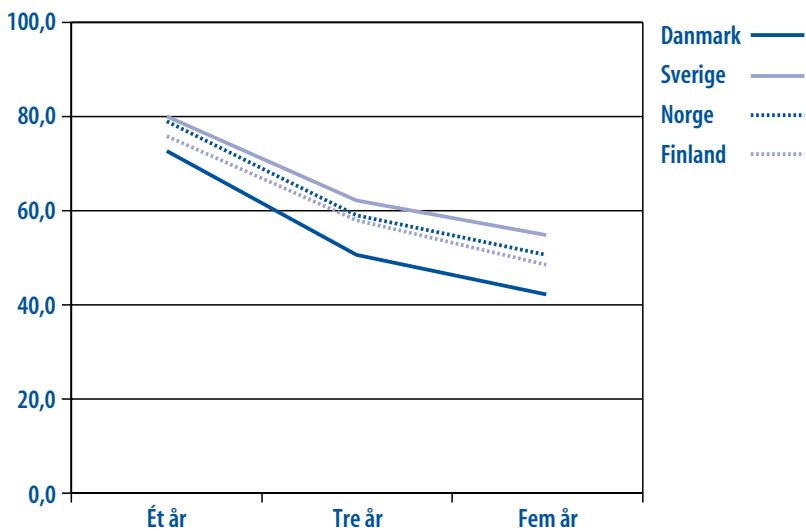
**Relativ overlevelse af koloncancer i Skandinavien 1990-95.
Kvinder (aldersjusteret).**



* Den samlede overlevelse er defineret som den del af en gruppe, der overlever i et givet tidsrum. Den relative overlevelse er defineret som den samlede overlevelse sat i forhold til den forventede overlevelse, hvis gruppen havde haft samme dødelighed som resten af befolkningen.

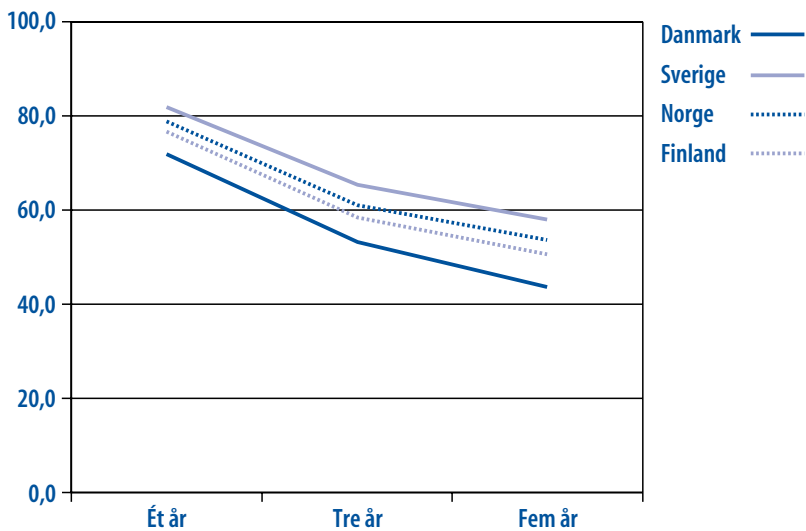
FIGUR 2.1.2.3

**Relativ overlevelse af rektumcancer i Skandinavien 1990-95.
Mænd (aldersjusteret).**



FIGUR 2.1.2.4

**Relativ overlevelse af rektumcancer i Skandinavien 1990-95.
Kvinder (aldersjusteret).**



dan man analyserer tallene viser det sig, at den *relative* overlevelse i Danmark er 20-30% dårligere end i Sverige, og at Norge og Finland ligger midt imellem.

Litteraturen

Der foreligger fra søgning 12 arbejder, der opfyldte kvalitetskriterierne. Problemerne med klassifikation og patientudvælgelse, der tidligere er beskrevet, medfører, at man ikke kan drage sikre konklusioner, når man sammenligner resultaterne fra de enkelte serier. Af tabellerne fremgår desuden årsagen til mulige fejltolkninger (bias).

I tabel 2.8 er listet de væsentligste opgørelser over fordelingen af kolorektal cancer efter Dukes' klassifikation på diagnosetidspunktet. Der ses en del variation. En af årsagerne kan være forskelle i registreringsmetoderne og fortolkning af de forskellige stadier i forskellige studier. Der er en del studier, der ikke har uklassificerede patienter – man kunne forestille sig, at patienter, der ikke er opereret, helt er udelukket fra registrering i disse studier. I tabel 2.9 er den beskrevne overlevelse anført.

Som det fremgår, er tallene fra litteraturen med hensyn til Dukes' fordeling nogenlunde sammenlignelige med de tal, man finder i de danske registre og lokale databaser.

Der er dog en tydelig tendens til, at tallene fra USA udviser en betydelig mere gunstig fordeling af tumorerne i de forskellige stadier, og desuden en betydelig bedre 5 års overlevelse. Hvorvidt årsagen til dette skal søges i den større udbredelse af screening, større anvendelse af adjuverende behandling m.m. i USA end i Europa, kan man kun gisne om.

2.1.3 Samlet vurdering af stadieinddeling og prognose

Tallene i dette afsnit er et gennemsnit af projektgruppens medlemmers skøn efter gennemgang af cancerregisterets tal og de i litteraturen tilgængelige opgørelser.

En samlet vurdering af kræftstadiet på diagnosetidspunktet og prognosen for coloncancer i Danmark er:

- ❖ Ca. 5-10% af tilfældene er lokaliseret til tarmvæggen (Dukes' A). 70% vil være i live uden kendt recidiv efter 5 år. (A)
- ❖ Ca. 30% af tilfældene vil have gennemvækst af tarmvæggen uden lokal spredning (Dukes' B). 55% vil være i live uden kendt recidiv efter 5 år. (A)

- ❖ Ca. 30% af tilfældene vil have spredning til de lokale lymfeknuder (Dukes' C). 30% vil være i live uden kendt recidiv efter 5 år. (A)
- ❖ Ca. 30% af tilfældene vil være disseminerede ("Dukes' D"). Ingen være i live efter 5 år. (A)

En samlet vurdering af kræftstadie på diagnosetidspunktet og prognosen for rectumcancer i Danmark er:

- ❖ Ca. 15% af tilfældene er lokaliseret til tarmvæggen (Dukes' A). 75% vil være i live uden kendt recidiv efter 5 år. (A)
- ❖ Ca. 30% af tilfældene vil have gennemvækst af tarmvæggen uden lokal spredning (Dukes' B). 50% vil være i live uden kendt recidiv efter 5 år. (A)
- ❖ Ca. 30% af tilfældene vil have spredning til de lokale lymfeknuder (Dukes' C). 25% vil være i live uden kendt recidiv efter 5 år. (A)
- ❖ Ca. 15% af tilfældene vil være disseminerede ("Dukes' D"). Ingen vil være i live efter 5 år. (A)

Placering af svulsten i tarmen

Placeringen af primær svulst i tyk- og endetarm er anført i tabel 2.10. Et skøn vil være, at 30% kan findes ved en kikkertundersøgelse af endetarmen (stiv rektoskopi), 60% ved en undersøgelse med kort bøjelig kikkertundersøgelse af endetarm og tyktarm (sigmoideoskopi) og 95% ved en fuldstændig kikkertundersøgelse af ende- og tyktarm (total kolonoskopi). Ved røntgenundersøgelse kan man kun forvente at finde 80% af svulsterne, idet røntgenundersøgelse i rektum er usikker. I disse vurderinger er der ikke taget stilling til den sikkerhed, hvormed undersøgelserne finder svulsterne i de undersøgte tarmafsnit (sensitivitet og specificitet).

2.2 Risikofaktorer

Det falder udenfor rammerne af denne rapport at give en gennemgribende beskrivelse af risikofaktorproblematikken vedrørende kolorektal cancer. Der er i litteraturen publiceret mere end 1200 artikler om emnet. Langt de fleste valide undersøgelser er retrospektive case-control undersøgelser (bagudskuende analyse med en konstrueret kontrolgruppe), men der findes enkelte kohorteundersøgelser (analyse, hvor man følger en befolkningsgruppe) og korre-

lationsstudier (økologisk studie) (sammenligning af to befolkning-grupper med samme oprindelse, men nu boende under forskellige forhold). Antallet af randomiserede interventionsforsøg (fremad-skuende kontrollerede forsøg) er begrænset og er karakteristiske ved ofte at anvende surrogat-endpoints (fx mængden af celleforandringer i stedet for dødelighed) i evalueringen af, hvorvidt en ændret livsform ændrer risikoen for kolorektal cancer. Når man søger dokumentation for de enkelte risikofaktorer alvorlighed, vil case-control undersøgelser have det laveste evidensniveau, mens randomiserede interventionsforsøg har det højeste.

I denne kortfattede evaluering af risikofaktorer er der gjort forsøg på at dele dem op i genetiske (arvelige) og miljøafhængige, vel vidende at en sådan opdeling ikke altid er relevant, og at der er mulighed for overlappning

2.2.1 Miljø, kost, m.v.

Kosten menes at have indflydelse på forekomsten af kolorektal cancer, således at en fiberrig kost med megen frugt og grøntsager og rig på vitamin E og D samt calcium beskytter (1, 2, 3a). En kost med højt indhold af dyriske æggehvide-stoffer og fedt menes at fremme cancerdannelsen. Holdepunkterne for dette bygger hovedsagelig på case-control undersøgelser og undersøgelser af incidens blandt migrerede befolkningsgrupper (korrelationsstudie). Således er forekomsten af kolorektal cancer blandt mænd af japansk oprindelse bosat på Hawaii blandt de højeste i verden, mens den i moderlandet kun er ca. det halve (1, 2a).

Fiber, vitaminer, calcium

I tre metaanalyser af henholdsvis 20, 13 og 8 case-controlundersøgelser fandtes at risikoen for kolorektal cancer var det halve blandt folk, der havde et højt fiberindtag (3, 4, 5, 3a), mens en kohorteundersøgelse af knap 90.000 kvinder fulgt over 16 år ikke kunne påvise denne sammenhæng (6, 2b). Den bedste effekt opnås formentlig med klidprodukter (7, 3a). En kohorteundersøgelse af 3000 mænd fulgt igennem 19 år kunne påvise en sammenhæng mellem lavt Vitamin D, calciumindtag og kolorektal cancer (8, 2b). I en metaanalyse af case-control undersøgelser kunne der ikke påvises sammenhæng mellem calciumindtaget og kolorektal cancer (9, 3a).

Hvor i den formentlige langvarige (5-20 år) kolorektale cancerudvikling og hvordan kosten spiller ind vides ikke med sikkerhed. Ændringer i vægten af afføring, den tid afføringen er i tarmen samt en eventuel fortynding af de kræftfremkaldende stoffer er foreslået (1, 2a)

Hos tyktarmspolyppatienter kunne en lav-fedt/høj-calcium diæt nedsætte vækstændringer i tyktarmsslimhinden i et kontrolleret forsøg (typisk surrogat-endpoint) (10, 1b) men ikke i et andet (11, 1b). Hvedefibre kunne ikke i et randomiseret forsøg nedsætte cellefornyelsen i slimhinden (12, 1c), ej heller hvis hvedeklid blev suppleret med calcium (13, 1b). Antallet af nye polyper kunne nedsættes ikke-signifikant med ekstra Vitamin D tilskud (14, 1c), ej heller påvirkedes cellevæksten i slimhinden (15, 1c). En kontrolleret randomiseret undersøgelse kunne ikke påvise et lavere antal nye polyper efter 2-4 år i en gruppe patienter, der var randomiseret til en højfiber, lav-fedt diæt, når de blev sammenlignet med patienter, der holdt uændret diæt (16, 1b, 17, 1b). Der var dog en tendens, og der var færre store polyper i interventionsgruppen (16, 1b).

Kød og fedt

Af 21 case-controlundersøgelser kunne 14 påvise en sammenhæng mellem højt indtag af kød, mens 7 ikke kunne påvise denne sammenhæng (18, 3a). Et kohortestudie omfattende ca. 90.000 amerikanske sygeplejersker kunne påvise en klar sammenhæng mellem animalsk fedt, rødt kød og kolorektal cancer (19, 2b). En metaanalyse af 13 case-control undersøgelser kunne ikke påvise nogen sammenhæng mellem fedtindtagelse og incidens af kolorektal cancer, når man tog højde for det samlede energiindtag (20, 2a). Dette fund bekræftes i en anden metaanalyse (21, 2a).

Den mulige betydning af kød/fedt er foreslået at skyldes ændringer i galdesyrekoncentration i afføringen og/eller kræftfremkaldende stoffer i stegt kød (1, 2a).

Det er ikke lykkedes at identificere randomiserede interventionsforsøg udover det i afsnit 2.1.1. omtalte (16, 1b). Den videnskabelige dokumentation for sammenhængen mellem rødt kød, animalsk fedt og kolorektal cancer må anses for at være tvivlsom.

2.2.2 Tobak, alkohol, motion, socialklasse og arbejdsforhold

Der er stor uenighed i litteraturen om, hvorvidt tobaksrygning er skadelig på dette område. Der foreligger flere case-control- og ko-

hortestudier med modstridende resultater. Således tyder undersøgelser fra USA på tilstedeværelsen af en sammenhæng (22, 2a, 23, 3b, 24, 2b, 25, 2b), mens danske, svenske, italienske og australske undersøgelser ikke kan finde sammenhængen (26, 3b, 27, 2b, 28, 2b, 29, 3b, 30, 3b). Der er fundet en sammenhæng mellem intensiteten af rygning og risikoen for kolorektal cancer i en finsk undersøgelse (31, 2b).

Sammenhængen mellem alkoholforbrug og kolorektal cancer er endnu mere usikker, dog synes øldrikkere at have en let øget risiko i forhold til vindrikkere. Der foreligger både case-controlundersøgelser og kohortestudier (32, 2a, 33, 2a, 34, 3b, 35, 3b).

I et dansk historisk kohortestudie kunne der påvises en omvendt sammenhæng mellem fysisk aktivitet på arbejde og coloncancer, mellem lavere socialklasse og coloncancer samt en ligefrem sammenhæng mellem overvægt ved pubertet og rectumcancer (36, 2b). Fysisk aktivitet som beskyttende faktor kunne ikke genfindes i et italiensk case-kontrol studie (37, 3b), mens et norsk kohortestudie bekræftede den inverse sammenhæng mellem coloncancer og fysisk aktivitet (38, 2b).

Hverken asbestarbejde (39, 2b), arbejde med polypropylen (40, 2b) eller specielt støvet arbejde (41, 2b) øger risikoen for kolorektal cancer, hvorimod der synes at være en sammenhæng mellem kolorektal cancer og tidligere exposition for tetraethylbly (benzinarbejdere) (42, 2b).

2.2.3 Genetiske risikofaktorer

Hos en lille del af patienter med kolorektal cancer (2-5%) kan man udpege en kendt genetisk defekt som årsag. Det drejer sig om familiær adenomatøs polypose (FAP) og arvelig ikke polypose relateret kolorektal cancer (HNPCC) (1, 2a). En nærmere beskrivelse af disse former falder uden for denne rapports rammer.

Udover disse kendte arvegegne vides at førstegradsslægtninge til patienter med kolorektal cancer har 2-4 gange så høj risiko for at udvikle kolorektal cancer. Jo flere i familien, der har cancer, jo større er risikoen for de øvrige familiemedlemmer og jo yngre cancerpatienten er jo større er risikoen for resten af familien. (43, 3b, 44, 3b, 45, 3b, 46, 4, 47, 3b). Hvorvidt denne sammenhæng har rent genetiske årsager, eller skyldes fælles livsform blandt familiemedlemmer vides ikke, men formentlig spiller begge faktorer ind (48, 3b).

Ca. 10% af en population, der er henvist med symptomer på kolorektal cancer vil have en familiehistorie med kolorektal cancer og 6% af dem vil have kræft i tyk- eller endetarm i modsætning til patienter uden familiehistorie, hvor 4% af de henviste havde kræft i tyk eller endetarm. Familieanamnesen betød mere, jo yngre patienterne var (49, 1b).

2.2.4 Andre sygdomme som risikofaktorer

Patienter med kroniske betændelsessygdomme i tarmen (Crohns sygdom og blødende tyktarmsbetændelse (Colitis Ulcerosa)) hævdes at have en øget risiko for at udvikle kolorektal cancer. Påstanden bygger på case-controlundersøgelser og enkelte kohortundersøgelser. Risikoen er højere, jo tidligere der er sygdomsdebut (50, 2b, 47, 2b). En formodning om en fælles genetisk årsag kunne afkræftes i et større dansk kohortestudie af familiemedlemmer til patienter med inflammatorisk tarmsygdom (51, 2b).

Mb Crohn

Litteraturen udviser meget varierende resultater strækkende sig fra en ikke-øget risiko (52, 2b, 53, 2b) til en risikoforøgelse på 20 gange for at udvikle kolorektal cancer, hvis der er involvering af colon i sygdommen og patienten er under 30 år ved sygdomsdebut (54, 2a). Det synes som om at jo højere kvalitet, de enkelte studier har, jo mindre bliver sammenhængen (55).

Colitis Ulcerosa

Patienter med tidlig sygdomsdebut har en 20 gange øget risiko for at udvikle kolorektal cancer (56, 2b). Risikoen er relateret til graden af celleændringer (dysplasi) i vævsprøver fra slimhinden i tyktarmen (57, 2b). Risikoen starter ca. 8-10 år efter sygdomsdebut og stiger med ca. ½ -1% om året (55). Efter nogles opfattelse er risikoen meget overvurderet, men dette kan hænge sammen med en forskellig holdning til kirurgisk behandling af sygdommen – en fjernet tarm får jo ikke kræft (58, 2b, 59, 2b).

Galdestenssygdom

Den øgede omsætning af galdesyre i tarmen, der ses efter fjernelse af galdeblæren, har ført til en teori om, at patienter, der har fået fjernet galdeblæren, har en øget risiko for kolorektal cancer. I en meta-analyse (samlet statistisk vurdering) af de 35 vigtigste artikler konkluderes at der muligvis er en sammenhæng for kvinder (OR=1.14)

(dvs. at risikoen for kolorektal cancer er forøget med en faktor på 1,14 i forhold til normalbefolkningen) og for højresidig cancer (OR=1,86). Denne sammenhæng kan skyldes publikationsbias (skævvridning af resultater, opstået på grund af forskellig intensitet af offentliggørelse af “positive” og “negative” resultater). Det menes, at det er personer med galdestenssygdommen, der har øget risiko for kolorektal cancer og ikkeolecystektomi i sig selv (60, 1a). Hvis sammenhængen er til stede, er den for den enkelte person yderst ringe (61, 1a). En lignende meget svag association fandtes i et dansk kohortestudie omfattende 42.000 patienter (62, 2b).

Brystkræft

En samlet analyse af 7 kohortestudier viser en ganske svag sammenhæng mellem brystkræft og kolorektal cancer med en øget risiko på 1,15 gange. I 5 case-controlundersøgelser var sammenhængen lidt større, 1,74. Det konkluderes, at der ikke er nogen grund til specielt at overvåge patienter med brystkræft for udvikling af kolorektal cancer (63, 2a).

Gigt

Patienter, der har været hospitaliseret for reumatoid arthritis, har en lavere risiko for at udvikle kolorektal cancer (64, 2b). Forklaringen kan være, at patienter med gigt har et øget forbrug af betændelseshæmmende medicin (NSAID).

2.2.5 Medicinforbrug

Patienter med kroniske sygdomme er ofte udsat for langtidsmedicinering. Sammenhængen mellem dette og kolorektal cancer er specielt undersøgt for to former.

Acetylsalicylsyre

Både case-controlundersøgelser og meget store kohorteundersøgelser tyder på, at der er en lavere incidens af kolorektal cancer hos brugere af betændelseshæmmende medicin (NSAID, specielt Acetylsalicylsyre). I en gennemgang af den samlede epidemiologiske litteratur konkluderes at man ved brug af acetylsalicylsyre kan nedsætte risikoen for kolorektal cancer med ca. 40% (65, 1b, 66, 1b). Prospektive randomiserede studier har kunnet påvise en nedsættelse af antallet af nye polypper hos højrisikopatienter ved brug af sulindac (67, 1b). Behandling med lav-dosis acetylsalicylsyre (325 mg hver anden dag) kunne ikke påvirke incidensen af kolorektal cancer over

12 år i et stort randomiseret interventionsstudie (68, 1b). Det vides, at der drives intens forskning med mere specifik medicin for at finde et præparat, der eventuelt beskytter mod kolorektal cancer, men resultaterne kan næppe forventes før om tidligst 10 år.

Hormonbehandling hos kvinder

Case-kontrol undersøgelser har vist en omvendt sammenhæng mellem hormon-erstatningsterapi hos kvinder og kolorektal cancer (69, 3b). Et kohortestudie bekræfter denne sammehæng, men fandt samtidig, at den "beskyttende" effekt forsvandt 5 år efter behandlingens ophør (70, 2b). I en samlet analyse (meta-analyse) af 20 undersøgelser konkluderes at der er en beskyttende effekt på 0-25% ved brug af hormon-erstatnings-terapi, men de indgåede undersøgelser var af meget blandet validitet (71, 1a).

2.2.6 Konklusion om risikofaktorer og konsekvens for den diagnostiske strategi

På baggrund af ovenstående analyse af litteraturen synes det svært at identificere større grupper af patienter, der på grund af livsstil skal tilbydes en mere intensiv overvågning eller en ændret diagnostisk strategi end normalbefolkningen (B). Man kunne overveje at tilbyde personer, der er svært overvægtige ved puberteten en eller anden form for systematisk overvågning for rectumcancer (B). Værdien af en sådan strategi er dog ukendt.

Derimod kan man identificere grupper af patienter, der på baggrund af arvelige forhold, familieanamnese og eventuel anden sygdom (inflammatorisk tarmsygdom), vil have en klart øget risiko for kolorektal cancer (B). Hvilken form for overvågning denne gruppe patienter skal tilbydes falder uden for denne delrapports område.

Medikamentel forebyggelse og anbefaling af livsstilsændringer er fortsat på det eksperimentelle niveau (A).

I USA har man de senere år oplevet en nedgang i incidensen af kolorektal cancer. I en gennemgang af samtlige kendte risikofaktorer og behandlingstiltag konkluderes, at den mest sandsynlige årsag til dette forhold ikke skal søges i ændrede levevaner, men derimod i den stigende udbredelse af screening med sigmoideoskopi og deraf følgende hyppig fjernelse af forstadier (polypper). Det videnskabelige grundlag for denne påstand er dog noget tvivlsomt (D) (72, 5).

2.3 Symptomatologi – incidens, prævalens og varighed

2.3.1 Incidens af symptomer hos patienter med erkendt kolorektal cancer – almen beskrivelse

Litteraturens angivelser af symptomer hos patienter med kolorektal cancer stammer overvejende fra retrospektive patientmaterialer, og som ofte er svært tolkelige. Således er symptomdefinitionen oftest uensartet om overhovedet angivet, og desuden præsenterer de fleste patienter sig med en blanding af symptomer. Som det fremgår af tabel 2.11 domineres symptomatologien dog af triaden synlig rektalblødning (10-74%), ændrede afføringsvaner (12-75%) og abdominalsmerter (18-66%), men også vægttab, almen svækkelse og anæmi rapporteres hyppigt.

Blødning bliver defineret på mange måder: frisk blod i eller på afføringen – “gammelt” blod i eller på afføringen – blod uden afføring. Disse mange definitioner og klassifikationer af blødning gør det ofte svært at sammenligne forskellige materialer. I denne gennemgang er alle former for blod fra tarmen klassificeret som **blødning** uanset måden, med mindre andet er angivet.

Selvom der er en tendens til, at rektal blødning dominerer hos patienter med endetarmskræft i modsætning til de hyppigere forekommende mavesmerter ved tyktarmskræft er det ikke muligt at adskille de to grupper på baggrund af symptomer (73, 4, 74, 4). Det angives desuden, at det hyppigste symptom på kræft i endetarm og den S-formede del af tyktarmen (den del der kan nås med et fleksibelt sigmoideoskopi) er blødning og afføringsændringer, mens symptomerne fra svulster i den øvrige del af tarmen er mere uspecifikke (75, 2b).

2.3.2 Prævalens af abdominalsymptomer hos normalbefolkningen

En stor del af befolkningen har abdominalsymptomer, der kunne give mistanke om kolorektal cancer, og der foreligger flere epidemiologiske undersøgelser over prævalens og incidens af disse symptomer. De vigtigste og mest relevante af disse undersøgelser er anført i tabel 2.12. Designet af disse undersøgelser er forskellige, hvorfor man skal være forsigtig med at sammenligne resultaterne. En stor del af disse undersøgelser har været udført for et få en overblik over sygdomsenheden “irritabel tyktarm” (en godartet tilstand, hvis symptomer kan give mistanke om kolorektal cancer).

Definitionen på blødning fra tarmen varierer, men på baggrund af litteraturen kan det konkluderes, at 10-15% af den voksne befolkning angiver at have set blod i eller på afføringen indenfor det sidste år, og af dem har 22-41% søgt læge herfor (76, 3b, 77, 2b). Mere diffuse abdominalsymptomer som smerter, udspilethed og tømningproblemer er meget hyppige. Det vides ikke hvor mange af disse patienter, der søger læge for disse symptomer.

Der foreligger ingen kohorteundersøgelser, der beskriver incidensen af kolorektal cancer opstået over tid hos symptomatiske og asymptomatiske patienter. Det vides at sådanne undersøgelser er undervejs (Jørgensen T, personlig meddelelse 1999).

2.3.3 Incidens af cancer hos personer med symptomer

Når man sammenholder prævalensen af abdominalsymptomer med incidensen af kolorektal cancer, kan det konkluderes, at kun de færreste personer med symptomer vil have/få kolorektal cancer. Det er også de færreste med symptomer, der søger læge. Hyppigheden af kolorektal cancer hos patienter, der får foretaget en eller anden diagnostisk undersøgelse, vil selvfølgelig afhænge af, hvor "fintmasket" man laver sit net, og hvor følsom den enkelte undersøgelsesmetodik er. I senere kapitler vil de forskellige undersøgelsesmetoder blive gennemgået. Jo flere patienter man undersøger – dvs. jo videre laver man indikationerne – og jo færre cancere vil man finde rent procentmæssigt, men da en del cancere er uden særlige symptomer vil vide indikationer føre til, at man i absolutte tal vil finde flere cancere (jævnfør problematikken om screening, kapitel 4).

Der foreligger en række opgørelser over forekomst af kolorektal cancer i patientgrupper, der har fået foretaget en eller anden form for undersøgelse på baggrund af et symptom, der kunne give mistanke om kolorektal cancer. De vigtigste og største af disse er anført i tabel 2.13. Forklaringen på den store variation skal dels søges i de faktorer, der er nævnt ovenfor, dels i den forskellige tradition, der er i forskellige lande, for at søge læge. De største af materialerne angiver, at ca. 2-5% af de patienter der undersøges, vil ende med en kræftdiagnose.

Blødning fra endetarmen er sammen med afføringsændringer det symptom, der hyppigst er associeret med kræft og/eller polypper, idet 10-20% af patienter med blod i eller på afføringen har kræft eller polypper (78, 2b, 74, 1b). Blandt patienter, der undersøges på

grund af blødning, findes kræft i gennemsnit 10% af tilfældene (tabel 2.13). Hvis blod er blandet med afføringen er sandsynligheden for cancer større end hvis blødningen er “udenpå” fæces (79, 4, 80, 4, 81, 2b), men man kan ikke med sikkerhed opstille “blødningsprofiler”, der kan udskille en gruppe patienter, der ikke har kræft eller polypper (82, 4). En enkelt undersøgelse opdelt blødning i 4 typer og kunne på denne baggrund adskille venstre- og højresidig cancer og/eller polyprisiko, men princippet savner verifikation i nye fremadrettede undersøgelser (83, 1b). Hvis blødning er tilstede samtidig med afføringsændringer stiger risikoen for, at der er kræft i tarmen (79, 4, 84, 1b, 85, 1b, 86, 1b).

Den hyppigste årsag til blødning er hæmorider, der ses hos op mod 80% af alle patienter, der undersøges for blødning. Der er dog en ikke uvæsentlig del af patienter med blødning og hæmorider, der også har kræft eller polyp. Frekvensen angives til 16% (2% cancer og 14% polypper) hos patienter > 40 år (87, 2b). 63% af patienter med blødende tyk- eller endetarmskræft har samtidig hæmorider (76, 3b).

Der er gjort flere forsøg på at opstille en symptomprofil og at konstruere spørgeskemaer, der kan selektere patienterne i “cancersuspekte” og “cancerfrie” (79, 4, 88, 4, 89, 4). Ikke overraskende er det svært at drage konklusioner. Hvis der er flere symptomer, er risikoen for malignitet højere. De konstruerede indices er udviklet ved retrospektiv analyse, og det er ikke lykkedes at identificere studier, der prospektivt har evalueret et system i en population. Det er ikke muligt på baggrund af symptomer at identificere patienter, der har kræft, hvorfor et undersøgelsesprogram må iværksættes på vide indikationer. I en stor serie omfattende 471 cancere blandt 8438 patienter fandtes cancer i 1:8 med kombinationen af blødning og afføringsændringer, 1:17 med afføringsændringer alene, 1:18 med blødning alene og kun 1:148 med blødning og symptomer fra området omkring endetamsåbningen (typisk hæmoridegener) (86, 1b). Patienter, der udredes på baggrund af andre symptomer end blødning, bør initialt undersøges med sigmoideoskopi (90, 2b) og derefter følge de retningslinier, der fremgår af afsnittet om diagnostik (91, 1b).

Patienter med kolorektal cancer fundet ved screening (dvs. patienter uden symptomer) præsenterer sig med en betydelig højere fre-

kvens af Dukes' A-tumorer (92, 4, 93, 1b) og der er en højere relativ frekvens af rektumtumorer i denne patientgruppe (92, 4).

Har forsinkelse af diagnosen betydning for prognosen ved kolorektal cancer?

Ud fra almindelige tumorbiologiske overvejelser står det klart, at tidsfaktoren har betydning for mulighederne for helbredelse. Det synes derfor også hensigtsmæssigt, at en patient kan blive behandlet hurtigst muligt efter, at en ondartet sygdom har givet anledning til de første symptomer. Imidlertid varierer tidsrummet fra symptomdebut ved kolorektal cancer og behandling i litteraturen mellem 12 og 38 uger (Tabel 2.14).

Den samlede forsinkelse fra patientens første symptomer på kolorektal cancer til patienten bliver behandlet, kan inddeles i tre faser:

- ❖ *Patientforsinkelsen*, som er den tid, der går, fra patienten mærker de første symptomer til henvendelse til læge.
- ❖ *Lægens forsinkelse*, som er den tid, der går, fra patienten henvender sig til lægen til lægen udfører eller henviser til relevante undersøgelser/behandling.
- ❖ *Sygehusforsinkelsen* er den tid, der går, fra det undersøgende sted modtager henvisningen til patienten bliver behandlet.

Hvis man skulle vurdere betydningen af en sådan forsinkelse for prognosen, ville det bedste videnskabelige design være et kontrolleret klinisk forsøg, hvor patienter ved lodtrækning var fordelt til grupper, der blev behandlet straks, og en gruppe der først blev opereret senere. Dette kan naturligvis ikke gennemføres. Et andet videnskabeligt undersøgelsesdesign, der måske kunne give et svar, ville være en analyse ud fra et stort kohortestudie, hvorfra man kunne danne to grupper af patienter, som var sammenlignelige med hensyn til en kort og en lang forsinkelse før diagnose og operation. En sådan analyse er det heller ikke muligt at gennemføre ud fra til rådighed værende databaser. Man har derfor været henvist til forløbsstudier, hvor der ikke har kunnet korrigeres for forskellig hastighed af tumorvækst og spredning eller andre betydende faktorer. Fordelingen af den samlede forsinkelse på patienten selv og den praktiserende læge angives temmelig varierende, og det er formentlig rimeligt at antage, at fordelingen er ligelig. Forsinkelsen med hensyn til at opsøge praktiserende læge skyldes måske især, at kun et mindretal på 15-19% mener, at deres symptomer kan skyldes kræft (94, 1b, 95, 1b). Den forsinkelse, der opstår hos den prakti-

serende læge, kan hovedsagelig skyldes, at der hos patienter med endetarmskræft ikke foretages en tidlig rektalundersøgelse hos alle patienter, og at symptomerne hos patienter med tyktarmskræft ofte er så vage, at tilstanden observeres længe (96, 1b, 95, 1b). Den forsinkelse, der indtræder på hospitalsniveau, skyldes måske især organisatoriske forhold. Wheeler et al. (95, 1b) fandt, at hospitalsforsinkelsen i Oxford, UK i 1979 androg 19% af den samlede forsinkelse mod 35% 15 år senere. Stigende arbejdsbelastning i ambulatorier og operationsgang, et mere omfattende undersøgelsesprogram og en utilstrækkelig bemanning af de kirurgiske enheder blev anført som mulige årsager til denne uheldige udvikling. Endelig kan en dårlig kvalitet af røntgenundersøgelser og utilstrækkelig udrrensning ved sigmoideoskopi være årsag til betydelig forsinkelse (96, 1b). Der findes ingen danske undersøgelser af tilsvarende karakter.

Betydningen af varigheden mellem symptomdebut, behandling for sygdommens stadie og prognose er imidlertid af større interesse. Der foreligger ikke undersøgelser, som påviser sammenhæng mellem længden af forsinkelse før behandling og tumorstadie på operationstidspunkt (Tabel 2.15).

Det er i et enkelt prospektivt studie af 777 konsekutive patienter med kolorektal cancer tværtimod rapporteret, at tumorstadiet var mere avanceret hos patienter med en kort anamnelængde (97, 1b).

Selvom enkelte forfattere har fundet, at prognosen synes bedre jo kortere symptomvarighed før behandling (98, 2c, 99, 4, 100) har langt flere konkluderet, at der ikke er sammenhæng mellem anamnelængde og overlevelse efter operation (101, 2c, 102, 2c, 96, 1b, 103, 2c, 104, 2c, 97, 1b, 105, 1b, 106, 1b, 107, 1b). Det er paradoksalt, at der oven i købet er rapporteret en omvendt korrelation mellem anamnelængde og prognose (108, 1b, 109, 2b, 97, 1b). En eventuel sammenhæng må således være af kompleks natur, og der må blandt andet tages højde for sygdommens præsentationsmåde. Således er symptomvarigheden forud for akut tarmobstruktion ofte ganske kort (104, 2c, 97, 1b, 107, 1b), og det er velkendt, at akut operation også optræder sammen med en dårligere prognose med hensyn til langtidsoverlevelse for cancersygdommen. Mulcahy et al. (97, 5), har fremført den hypotese, at en del patienter med patoanatomisk avanceret sygdom på diagnosetidspunktet har hurtigtvoksende, biologisk aggressive tumorer, som i løbet af kort tid har givet svære symptomer, og konkluderede i øvrigt, at der

med korrektion for præsentationsmåde og tumorstadium ikke er sammenhæng mellem anamneselængde og langtidsoverlevelse.

Det er derfor på baggrund af de foreliggende forløbsstudier ikke muligt at vise, om det har betydning for prognosen, om diagnosen forsinkes på grund af ventetid på undersøgelse, eller fordi diagnosen ikke stilles ved første undersøgelse, men først senere. Der er dog på grund af de beskrevne komplekse forhold heller ikke holdpunkter for at konkludere, at en hurtig og rigtig diagnose ikke vil kunne forbedre prognosen.

Betydningen af hurtigere diagnostik af coloncancer med henblik på at nedsætte antallet af akutte operationer er omdiskuteret. På den ene side hævdes, at et sådant resultat må kunne forventes (98, 5), mens andre argumenterer, at dette er højst usandsynligt på baggrund af en symptomvarighed på under 1 måned hos mere end 80% af deres akutte patienter (104, 5).

2.4 Den aktuelle diagnostik i Danmark

2.4.1 Antallet af røntgenundersøgelser af colon i udvalgte områder og skøn over DK som helhed

I Vejle Amt udføres i 1998 600 røntgenundersøgelser af tyktarmen pr. 100.000 indbyggere pr. år og i Roskilde Amt er det tilsvarende tal 900 røntgenundersøgelser. Heraf skønnes 80-90% at være som cancerudredning. I Bispebjerg Hospitals optageområde (ca. 260.000 indbyggere) foretages der i hospitalsregi 1030 røntgenundersøgelser af colon i forbindelse med cancerudredning årligt svarende til ca. 400/100.000 pr. år. Det skal dog hertil bemærkes, at der i Københavnsområdet er tradition for at røntgenundersøgelser i vid udstrækning foretages på private klinikker. Det er ikke muligt præcist at relatere antallet af undersøgelser til et bestemt befolkningsunderlag i H:S-området, men det er skønnet at der laves 2600 røntgenundersøgelser i primærsektoren i H:S-området svarende til ca. 500/100.000 pr. år, hvoraf 80-90% er som cancerudredning.

På Fyn udførtes før en ændret diagnostisk strategi (der medførte færre røntgenundersøgelser) ca. 800 røntgenundersøgelser/100.000 pr. år og efter den ny strategi var indført ca. det halve (110).

Et skøn er således, at der udføres ca. 800 røntgenundersøgelser af colon pr. 100.000 personer på landsbasis som led i cancerudredning.

2.4.2 Antallet af kolonoskopier/sigmoideoskopier

Primærsektoren

I H:S-området foretages 3.300 sigmoideoskopier pr. år. Heraf skønnes 80% at være led i cancerudredning (500/100.000 pr. år) i primærsektoren.

Antallet af endoskopier i primærsektoren i Danmark fra 1994-98 som helhed fremgår af tabel 2.16 (kilde: Sygesikringen). Af disse foregår 78% af rektoskopierne hos den alment praktiserende læge, 22% hos praktiserende kirurger. 85% af sigmoideo-/kolonoskopierne foregår hos praktiserende kirurger og resten hos speciallæger i intern medicin eller gynækologi. Der er en tendens til en øget anvendelse af sigmoideo-/kolonoskopi gennem de seneste 5 år.

Det er ikke muligt at skelne mellem sigmoideoskopi og kolonoskopi, men kolonoskopi vides kun sjældent at udføres i primærsektoren.

Det skønnes, at der i dag årligt i primærsektoren i Danmark udføres ca. 1000 rektoskopier og ca. 150 sigmoideoskopier pr. 100.000 indbyggere. Af disse kan ca. 80% skønnes at være en del af en cancerudredning. Når man sammenligner med tallene fra H:S-området, må man konkludere, at langt de fleste sigmoideoskopier/befolkningssenhed udføres i H:S-området (46%). At der udføres ca. 1000 rektoskopier pr. 100.000 årligt i primærsektoren passer godt med det antal patienter, der bedømmes at skulle udredes for kolorektal cancer.

Hospitalssektoren

Antallet af kolonoskopier varierer meget fra hospital til hospital og fra amt til amt afhængig af lokale traditioner og interesseområder. På Bispebjerg Hospital (optageområde 260.000) foretages 600 rektoskopier (230/100.000 pr. år), 430 sigmoideoskopier (165/100.000 pr. år) og 110 kolonoskopier (42/100.000 pr. år) som led i cancerudredning. I Fyns Amt (optageområde 470.000) foretages derimod ca. 2000 kolonoskopier pr. år (400/100.000 pr. år).

2.4.3 Antallet af endoskopier i Danmark

Ved en enquete i 1990, der omfattede stort set alle endoskoperende enheder i Danmark, fandt man, at der udførtes 130 kolonoskopier og 40 sigmoideoskopier pr. 100.000 indbyggere (ikke specifikt til cancerudredning). Hvis udviklingen fra primærsektoren kan over-

føres til det samlede antal endoskopier. kan man skønne. at disse tal formentlig er fordoblet i 1999.

Ved for 1998 at sammenlægge Sygesikringens ydelsesopgørelser fra primærsektoren (her kun speciallæger) med antallet af endoskopier registreret i Landspatientregisteret udføres der årligt 800 rektoskopier, 146 sigmoideoskopier og 350 kolonoskopier pr. 100.000 indbyggere.

Det vides, at der har været en ikke ubetydelig underregistrering af specielt rektoskopier og sigmoideoskopier i hospitalssektoren. Ligeledes skal det understreges, at ikke alle endoskopier udføres som led i primærdiagnostik – således udføres mange kolonoskopier som kontrolundersøgelser af patienter med polypper. En landsdækkende enquete i 1997 vedrørende sigmoideoskopi viste, at der blev udført 13.000 sigmoideoskopier i Danmark pr. år svarende til ca. 260 pr. 100.000 indbyggere.

På baggrund af de indsamlede tal skønnes det, at der som led i cancerudredningen udføres:

- ❖ 1200 rektoskopier/100.000 pr. år
- ❖ 220 sigmoideoskopier/100.000 pr. år
- ❖ 200 kolonoskopier/100.000 pr. år

Dette kan sammenlignes med tal fra New Zealand, hvor incidensen af kolorektal cancer er 20-25% højere end i Danmark. Her laves 800 rektoskopier/100.000 pr. år, 400 sigmoideoskopier/100.000 pr. år og 1000 kolonoskopier/100.000 pr. år (111, 1c). En britisk undersøgelse fra 1999 (112) angiver, at behovet for kolonoskopi skulle være 160/100.000 pr. år, men aktiviteten svingede fra 30-600/100.000 pr. år i de forskellige områder. Det kommende behov i Danmark vil afhænge af den diagnostiske strategi, der vælges.

Anvendelsen af afføringsundersøgelser for blod

Anvendelsen af afføringsundersøgelser varierer meget fra amt til amt. Således er undersøgelsen for blod meget anvendt på Fyn, hvor der har været specielt fokuseret på metoden. Tallene skønnes at være for usikre til at konkludere noget sikkert for hele landet.

2.5 Behandling af kolorektal cancer i Danmark

Operativ behandling

Af tabel 2.17 fremgår de operationer der i følge Landspatientregisteret (LPR) er udført for kolorektal cancer fra 1993-98. Sammenligner man tallene med antallet af registrerede kræfttilfælde ses en overregistrering af operative indgreb. Dette kan forekomme underligt, da man ved, at en del af patienterne overhovedet ikke bliver opereret. Enkelte patienter vil dog få foretaget flere indgreb.

Af samme statistik fremgår det også, at ca. halvdelen af de patienter, der fik foretaget kolonresektion, var indlagt akut, mens det kun gjaldt for ca. 25% af patienterne, der fik foretaget rektumresektion (ikke tabelleret). Fra Bispebjergregisteret og de udenlandske opgørelser vides, at ca. 25% af patienterne med kolorektal cancer bliver behandlet akut, hvorfor det synes som om, at registreringerne i LPR af indlæggelsesmåden ikke er valid. Det skal dog tilføjes, at man godt kan blive indlagt akut og derefter elektivt behandlet.

Andre behandlingsformer

Det falder uden for denne rapports rammer at omtale adjuverende kemo- og stråleterapi, samt eventuel palliativ behandling.

2.6 Sammenfatning og konklusion

På baggrund af de indsamlede data kan det konkluderes:

- ❖ Kræftstadiet ved præsentation er det samme i Danmark som i sammenlignelige lande, bortset fra USA, hvor svulsterne findes tidligere. Dette kan også skyldes udbredelsen af screening og den særlige sammensætning af de befolkningsgrupper, der ligger til grund for de amerikanske publikationer. Blandt danske patienter har 30% fjernspredning på diagnosetidspunktet (A).
- ❖ Dødeligheden af tyk- og endetarmskræft er højere i Danmark end i sammenlignelige lande, bortset fra Storbritannien. Således er dødeligheden 10% point højere i Danmark end i Sverige (A).
- ❖ Datavaliditeten i Cancerregisteret og Landspatientregisteret er i denne forbindelse tvivlsom. Specialt foreligger der ikke systematisk indsamlede data for hvilke symptomer, der har ført til undersøgelse for kolorektal cancer, og hvor hyppigt mistanken bekræftes (B).

- ❖ På baggrund af arvelige forhold, kræfttilfælde i familien og kronisk betændelse i tyktarmen kan man identificere små grupper af patienter (2-5% af cancertilfælde) med en øget risiko for kolorektal cancer (**B**).
- ❖ Hos det store flertal kan man ikke ud fra risiko udskille patienter med en sikker højere risiko for kolorektal cancer (**B**).
- ❖ Med kostændringer kan man ikke sikkert påvirke graden af celleforandringer i endetarm og tyktarm (**A**). En sammenhæng mellem forekomst og dødelighed af tyk- og endetarmskræft og kost er sandsynlig men ikke sikkert påvist (**B**).
- ❖ Medikamentel forebyggelse og anbefaling af livsstilsændringer er fortsat på det eksperimentelle niveau (**A**).
- ❖ Symptomer fra mave-tarm kanalen er hyppige i den vestlige verden. Kun en mindre del af dem, der har symptomer, søger læge, og kun nogle få procent af dem, der undersøges på grund af symptomer, viser sig at have kolorektal cancer (**A**).
- ❖ De hyppigste symptomer på kolorektal cancer er blod i eller på afføringen samt ændringer i afføringsvaner (**A**).
- ❖ Blødning fra tarmen indenfor de sidste år forekommer hos 3-10% af den voksne befolkning. 20-40% af disse vil søge læge for blødning (**B**).
- ❖ Tarmkræft findes hos 3-15% af patienter, der undersøges for blødning (**A**).
- ❖ Man kan ikke opstille sikre "symptomprofiler", men ved blødning og afføringsændringer vil man finde kræft hos én ud af 8 patienter (**B**).
- ❖ Betydningen af varigheden fra første symptom til behandling eller eventuel ventetid er ikke belyst med tilstrækkeligt valide metoder i litteraturen.

TABEL 2.1

**Incidens af tyktarmskræft 1986-96 i Danmark.
(Sundhedsstyrelsens Sundhedsstatistik 1999:3)**

Diagnoseår	0-14 år	15-29 år	30-44 år	45-59 år	60-74 år	> 75 år	Total
1986 (mænd)	1	4	32	114	399	339	889
1986 (kvinder)	0	5	32	134	510	510	1129
1987 (mænd)	0	2	22	110	452	372	958
1987 (kvinder)	0	2	22	150	456	536	1166
1988 (mænd)	2	3	31	132	431	390	989
1988 (kvinder)	2	4	33	170	465	562	1236
1989 (mænd)	1	5	18	136	396	356	912
1989 (kvinder)	0	7	23	141	442	568	1181
1990 (mænd)	0	0	28	129	449	380	986
1990 (kvinder)	0	7	33	137	435	598	1210
1991 (mænd)	0	3	35	136	385	377	936
1991 (kvinder)	0	8	23	152	459	540	1182
1992 (mænd)	1	0	24	138	451	384	998
1992 (kvinder)	2	3	24	175	455	564	1223
1993 (mænd)	1	4	27	152	452	399	1035
1993 (kvinder)	0	3	18	134	397	566	1118
1994 (mænd)	0	3	26	122	466	400	1017
1994 (kvinder)	0	3	21	144	470	588	1226
1995 (mænd)	0	4	18	153	422	370	967
1995 (kvinder)	1	4	18	159	430	586	1198
1996 (mænd)	1	3	26	150	437	369	986
1996 (kvinder)	0	3	26	157	393	521	1100

TABEL 2.2**Incidens af endetarmskræft i Danmark 1986-96.
(Sundhedsstyrelsens Sundhedsstatistik 1999:3)**

Diagnoseår	0-14 år	15-29 år	30-44 år	45-59 år	60-74 år	> 75 år	Total
1986 (mænd)	0	1	15	101	340	223	680
1986 (kvinder)	0	1	11	76	189	179	456
1987 (mænd)	0	0	15	102	294	208	619
1987 (kvinder)	0	1	15	81	201	198	496
1988 (mænd)	0	1	22	84	323	238	668
1988 (kvinder)	0	1	11	87	202	215	516
1989 (mænd)	0	0	12	111	286	233	642
1989 (kvinder)	0	2	20	66	213	230	531
1990 (mænd)	0	0	15	71	282	211	579
1990 (kvinder)	0	0	18	63	189	206	476
1991 (mænd)	0	0	7	114	311	210	642
1991 (kvinder)	0	1	12	72	156	210	451
1992 (mænd)	0	3	16	97	330	220	666
1992 (kvinder)	0	0	8	77	176	203	464
1993 (mænd)	0	0	17	97	338	228	680
1993 (kvinder)	0	1	10	65	212	230	518
1994 (mænd)	0	2	16	106	315	233	672
1994 (kvinder)	0	0	9	69	192	197	467
1995 (mænd)	0	0	12	102	262	198	574
1995 (kvinder)	0	0	14	80	190	170	454
1996 (mænd)	0	0	11	90	273	210	584
1996 (kvinder)	0	3	14	67	159	195	438

TABEL 2.3**Fordelingen af de forskellige registreringsformer for stadienddeling i Cancerregisteret 1986-95.**

Periode	Udbredelse ikke angivet	Stadieinddeling efter Dukes'	Stadieinddeling efter Cancerregisterets "gamle metode"
<i>Tyktarmskræft</i>			
1987-91 (mænd)	312 (6,5%)	2689 (56,2%)	1780 (37,2%)
1987-91 (kvinder)	420 (7,0%)	3369 (56,4%)	2186 (36,6%)
<i>Tyktarmskræft</i>			
1992-96 (mænd)	283 (5,7%)	2912 (58,2%)	1808 (36,1%)
1992-96 (kvinder)	383 (6,5%)	3365 (57,4%)	2117 (36,1%)
<i>Endetarmskræft</i>			
1987-91 (mænd)	294 (9,3%)	1571 (49,9%)	1285 (40,8%)
1987-91 (kvinder)	260 (10,5%)	1110 (44,9%)	1100 (44,5%)
<i>Endetarmskræft</i>			
1992-96 (mænd)	331 (10,4%)	1653 (52,0%)	1192 (37,5%)
1992-96 (kvinder)	296 (12,6%)	1085 (46,3%)	960 (41,0%)

TABEL 2.4**Fordelingen af kolorektale cancere efter Dukes' klassifikation. Cancerregisteret.**

Periode	Dukes' A	Dukes' B	Dukes' C	Dukes' D
<i>Tyktarmskræft</i>				
1987-91 (mænd)	179 (6,7%)	1402 (52,1%)	859 (31,9%)	249 (9,3%)
1987-91 (kvinder)	206 (6,1%)	1746 (51,8%)	1084 (32,2%)	333 (9,9%)
<i>Tyktarmskræft</i>				
1992-96 (mænd)	201 (6,9%)	1409 (48,4%)	967 (33,2%)	335 (11,5%)
1992-96 (kvinder)	208 (6,2%)	1660 (49,3%)	1168 (34,7%)	329 (9,8%)
<i>Endetarmskræft</i>				
1987-91 (mænd)	256 (16,6%)	700 (44,6%)	486 (30,9%)	129 (8,2%)
1987-91 (kvinder)	192 (17,3%)	433 (39,0%)	389 (35,0%)	96 (8,6%)
<i>Endetarmskræft</i>				
1992-96 (mænd)	274 (16,6%)	632 (38,2%)	607 (36,7%)	140 (8,5%)
1992-96 (kvinder)	185 (17,1%)	412 (38,0%)	412 (38,0%)	76 (7,0%)

TABEL 2.5**Fordelingen af kolorektale cancere efter Cancerregisterets "gamle" klassifikation. Cancerregisteret.**

Periode	Lokaliseret	Regional spredning	Fjernspredning
<i>Tyktarmskræft</i>			
1987-91 (mænd)	649 (36%)	460 (26%)	671 (38%)
1987-91 (kvinder)	768 (35%)	624 (27%)	794 (36%)
<i>Tyktarmskræft</i>			
1992-96 (mænd)	645 (36%)	487 (27%)	676 (37%)
1992-96 (kvinder)	767 (36%)	622 (29%)	728 (34%)
<i>Endetarmskræft</i>			
1987-91 (mænd)	619 (48%)	295 (23%)	371 (29%)
1987-91 (kvinder)	508 (46%)	293 (27%)	299 (27%)
<i>Endetarmskræft</i>			
1992-96 (mænd)	545 (46%)	303 (25%)	344 (29%)
1992-96 (kvinder)	454 (47%)	232 (24%)	274 (29%)

TABEL 2.6**Dukes' fordeling af kolorektal Cancer i Bispebjerg-Databasen 1984-1996.**

Fordeling er opstået efter omklassificering under hensyn til eventuel dissimineret, således at ingen i A, B eller C har fjerne metastaser. Enkelte patienter har ikke kunnet klassificeres. Bispebjergregisteret.

Colon	Antal	% (95% sikkerhedsgrenser)
A	50	6 (4-7)
B	320	37 (33-40)
C	231	26 (24-29)
D	273	31 (28-34)
Rectum (0-18 cm fra endetarmsåbning)		
A	95	15 (12-18)
B	180	27 (15-32)
C	137	22 (19-25)
D	217	35 (31-58)

Forskellene mellem incidenserne i colon og rectum er i alle Dukes' klasser signifikante ($p < 0.05$), men kun klinisk relevant for Dukes'.

TABEL 2.7**5 års mortalitet (ikke cancerspecifik) og erkendt recidiv ved kontrol-ophør i de enkelte Dukes' klasser (Dukes' her ikke modificeret af hensyn til fjernmetastasing).**

De uklassificerede er hyppigst Dukes' D, men behøver ikke at være det. Bispebjergregisteret. (Evidensniveau 1b)

Colon	5 års mortalitet (95% sikkerhedsgrænser)		Recidiv ved kontrolophør (95% sikkerhedsgrænser)	
A	9/24	38% (19-59)	2/31	6% (1-21)
B	109/184	59% (52-66)	75/234	32% (26-38)
C	217/250	87% (82-91)	191/273	70% (64-75)
Uklassificeret	86/93	92% (85-97)	82/92	89% (81-95)
Rectum (0-18 cm fra endetarmsåbning)				
A	15/52	29% (17-43)	13/61	21% (12-34)
B	91/143	64% (55-71)	58/152	38% (30-46)
C	133/157	85% (78-90)	127/151	84% (77-90)
Uklassificeret	153/165	93% (88-96)	152/168	90% (85-94)
Colon (radikalt opererede)				
A	8/23	35% (16-57)	1/30	3% (0-17)
B	82/157	52% (44-60)	47/202	23% (18-30)
C	122/150	81% (74-87)	93/170	55% (47-62)
Rectum (radikalt operede) (0-18 cm fra endetarmsåbning)				
A	15/52	29% (17-43)	13/61	21% (12-34)
B	77/128	60% (51-69)	46/139	33% (25-42)
C	73/110	66% (57-75)	70/100	70% (60-79)

TABEL 2.8**Stadieinddeling af kolorektal cancer på diagnosetidspunktet i større udenlandske serier.**

C = Colon, R = Rectum. I parantes: Oprindelsesland. Ikke kvalitetsklassificerede.

Studie – antal	Dukes' A	Dukes' B	Dukes' C	Dukes' D	Uklassificeret
Järvinen 1988 (F)(113)					
1966 – 1975, N = 657, C + R	25%	22%	13%	40%	
1976 – 1976, N = 709, C + R	20%	41%	13%	26%	
Aldrige1986 (UK)(114)					
N = 2621, C	7%	46%	27%	20%	
N = 1035, R	13%	37%	33%	17%	
McArdle 1990 (Scot)(115)					
N = 411, C	42%		56%		2%
N = 227, R	48%		45%		7%
Kune 1990 (Aus)(116)					
N = 638, C	11%	34%	26%	29%	
N = 467, R	20%	28%	23%	29%	
Allum 1994 (UK)*(117)					
N = 3521, C	9%	41%	31%	Ikke defineret	19%
N = 2793, R	13%	32%	32%		23%
Carter 1995 (Scot)(118)					
N = 757, C + R	9%	43%	30%	17%	
Michelassi 1990 (US)(119)					
N = 861, C + R	9%	40%	28%	23%	
Pienkowski 1986 (Fin)(120)					
N = 882, C + R	26%	22%	27%	24%	
Cohen 1983 (Aus) (121)					
N = 729, C + R	15%	34%	25%	22%	4%
Steele 1994 (US)(122)					
N = 26.821, C	30%	30%	24%	17%	
N = 11.603, R	38%	23%	24%	15%	
Mella 1997 (UK)(123)					
N = 3520, C + R	8%	31%	21%	21%	19%
Bloem 1988 (NL)(124)					
N = 624, C + R	23%	36%	15%	23%	3%

* Patienter her kan have fjernspredning trods klassificeret som Dukes' A, B, eller C.

TABEL 2.9**5 års overlevelse efter diagnose af/operation for kolorektal cancer i større udenlandske serier.**

C = Colon, **R** = Rectum, **TO** = Samlet overlevelse på hele populationen.

m = mænd, k = kvinder. I parenteser: oprindelsesland og evidensniveau).

Studie – antal	Dukes' A	Dukes' B	Dukes' C	Dukes' D	Total
Järvinen 1988 (Fin)(113) (2c), N = 709, C + R Cancerspecifik overlevelse	92%	69%	43%	2%	43%
Fielding 1986 (UK)(125) (2c), N = 1097, C + R, (TO) 3 års overlevelse efter radikal kirurgi					57%
Aldridge 1986 (UK)(114) (1b) N = 2631, C, Aldersjusteret C, Aldersjust. Radikal operation N = 1035, R, Aldersjusteret R, Aldersjust. Radikal operation					28-46% * 38-65% * 44% 53%
Dahlberg 1998 (S)(126) (2c) (TO)** C, 1960 -1964, N = 8036 C, 1985 -1989, N = 14.583 R, 1960 -1964, N = 4852 R, 1985 -1989, N = 8293					29% 48% 21% 43%
McArdle 1990 (Scot)(115) (1b) TO / cancerspecifik (10 år) C + R, Radikal operation (TO)	81%	56%	33%		16% / 23%
Kune 1990 (Aus)(116) (1b) C, N = 638, (TO) C, N = 638, Cancerspecifik R, N = 467, (TO) R, N = 467, Cancerspecifik	76% 87% 65% 78%	58% 70% 46% 55%	36% 40% 28% 31%	6% 7% 0% 0%	m/k : 36/42% m/k : 43/48% m/k : 30/35% m/k : 35/41%
Allum 1994 (UK)(117) (1b) C, N = 3521, Radikal kirurgi R, N = 2793, Radikal kirurgi	85% 80%	67% 55%	37% 32%	Ikke defineret	56% 51%
Cohen 1983 (Aus)(121) (2c) C, N = 199 TO / Aldersjusteret R, N = 139 TO / Aldersjusteret C + R, N = 338 TO C + R, Aldersjusteret					38/52% 37/47% 79% 99%
Steele 1994 (US)(122) (2c) C, N = 10.329 (Cancerspecifik) R, N = 4683 (Cancerspecifik)	70% 70%	63% 55%	46% 41%	12% 9%	

(Tabellen fortsættes på side 78)

* Overlevelse afhængig af lokalisation

** Sverige uden Uppsala-området, der har bedre resultater ved R

(Tabel 2.9 fortsat)

Studie – antal	Dukes' A	Dukes' B	Dukes' C	Dukes' D	Total
Stower 1985 (UK)(127) (2c) C + R, N = 1115 (Cancerspecifik) C + R, N = 1115 (T0)	82%	54%	13%	5%	26%
Enderlin 1986 (Schw)(128) (2c) C + R, N = 800 (T0) C + R, N = 800 (Radikal kirurgi)	75% 75%	46% 56%	25% 37%	2%	
Bloem 1988 (NL)(124) (2c) C + R, N = 574 (T0) C + R, N = 574 (Cancerspecifik)	74% 92%	58% 73%	30% 40%	0% 0%	45% 57%

TABEL 2.10

**Placeringen af svulsten i henholdsvis tyk-og endetarm.
Undersøgelserne er ikke kvalitetsklassificerede**

Studie	N	Endetarm (længde)	S-formet tyktarm	Resten af tyktarm
Bispebjergregisteret (DK)	1642	46% (18 cm)	22%	32%
Järvinen 1988 (Fin)(113)	731	40% (16 cm)	22%	38%
Aldridge 1986 (UK)(114)	4292	30% (ikke defineret)	17% *	53% *
McArdle 1990 (Scot)(115)	638	36% (ikke defineret)	27%	37%
Kune 1990 (Aus)(116)	1105	42% (15 - 18 cm)	58%	
Michelassi 1990 (US)(119)	861	29% (ikke defineret)	27%	44%
Crerand 1991 (IRL)(129)	1553	44% (ikke defineret)	18%	37%
Stower 1985 (UK)(127)	1115	44% (ikke defineret)	25%	31%
Mella et al. 1997 (UK)(123)	3520	32% (15 cm)	31%	37%
Enderlin 1986 (Schw)(128)	800	30% (ikke defineret)	32%	38%
Bloem 1988 (NL)(124)	624	26% (ikke defineret)	74%	

* Adskillelsen mellem den S-formede del af tyktarmen og endetarmen er her formentlig midt i den S-formede del af tarmen

TABEL 2.11**Symptomer hos patienter med kolorektal cancer**

	Rektal-blødning	Abdominal-smerter	Almen svækkelse	Ændret aff. mønster	Vægttab	Anæmi	Andet
Hansen 1997(94)(1b)	43%	43%	59%	75%	36%		21%
Kemppainen 1993(103)(2c)	38%	18%	16%	24%	1%		1%
Kyle 1991(104)(2c)	44%	41%		56%	17%	11%	7%
Mezger 1997(130)(2c)	38%	36%	40%*	44%		21%	20%
Smith 1989(99)(2c)	60%	66%		41%			
Speights 1991(92)(4)	34%	22%	5%	12%	6%	51%	?
Stubbs 1986(107)(1b)	34%	44%		56%	44%	21%	26%
Allum 1994(117)(2c)							
Coloncancer	10%	49%		37%			42%
Rectumcancer	40%	16%		58%			24%
Pienkowski 1986(120)(2c)							
Coloncancer	28%	22%	25%	33%		5%	
Rectumcancer	57%	14%	16%	36%		2%	
Bloem 1988(124)(2c)							
Coloncancer	9-55%	38-62%		36-62%	27-44%	23-63%	4-8%
Rectumcancer	74%	27%		67%	28%	17%	7%
Ellis 1999 II(75)(1b)							
Rectum + Sigmoideum	9% kun blødning			84% incl. blødning			
Resten af colon						63%	
Wheeler 1999(95)(1b)							
Coloncancer		34%		35%	10%	20%	
Rectumcancer	53%			51%			

* Incl. patienter med vægttab.

TABEL 2.12
Prævalens af abdominalsymptomer og tarmløbning i normalbefolkningen.

Spørgeskemaundersøgelser af optræden af symptomer indenfor de sidste 1-12 måneder.

Undersøgelserne har ikke kunnet kvalitetsklassificeres.

Random: Tilfældigt udsnit af befolkning

Studie, population, N	Frisk blod/slim på aff.	Blod i afføringen	Diarre	Forstoppelse	Udspilet mave	Mavesmerter	Ændringer i afføringen	Tømningsproblemer
Byles 1992 (Aus)(131) > 40 år, random N=1213	4,5%							
Kay 1993 (DK)(132) 70-årige, random mænd: N = 412 kvinder: N = 392					30% 41%	10% 16%	26% 29%	
Dent 1986 (Aus)(133) > 30 år, random N = 202	16%		5%	23%	19%			30%
Talley 1991 (US)(134) 30-64 år, random N = 1021	13%		14%	24%	24%	28%	9%	22%
Kay 1994 (DK)(135) 30-60 år, random (mænd): N = 1843 (kvinder): N = 1762					10% 21%	38% 49%	14% 17%	
Nørrelund 1997 (DK)(136) 20-60 år, random (mænd): N = 1020 (kvinder): N = 1572	3,7% (1,4% søgte læge) 4,1% (1,5% søgte læge)							
Nørrelund 1997 (DK)(137) >40 år, primærsektor N = 5301	12% indenfor 6 mdr., hvoraf 1/4 havde søgt læge							
Silman 1983 (UK)(89) > 40 år, ansatte	11%	3%	1%	0,5%				
Drossmann 1982 (UK)(138) Yngre, ansatte N = 789			5%			12%	29%	18%
Thompson 1980 (UK)(139) 17-91 år, ansatte N = 301			5%		9%	13%		11%
Farrands 1984 (UK)(140) 45-74 år, to praxis N = 527	7%		9%			11%	12%	
Goulston 1986 (Aus)(74) ældre, veteraner N = 342	15%		12%		24%			24%

TABEL 2.13
Prævalens af kolorektal cancer hos patienter der er undersøgt på baggrund af symptomer.

I parantes: oprindelsesland og evidensniveau.

Rtg: Røntgenundersøgelse af tyktarmen, Hm: Hæmorroider, Div: Divertikler (udposninger på tyktarm).

Studie	Undersøgelser	Symptomer	CR-cancer	CR-polypper	Andet	Raske
Jensen 1994 (DK)(91) (1b) N = 9388	Blod i aff. + Rektoskopi – evt. kolonoskopi	Ændret aff./Slim i aff./ Udspilethed/Smerter	193 (2%)	90 (1%)	98 (1%)	
Martin 1981 (F)(78) (2b) N = 1369	Rektoskopi + Rtg	Blødning/diarre / smerter/forstoppelse	38 (3%)	214 (16%)		
Goulston 1986 (Aus)(74) (1b) N = 145	Kolonoskopi eller Sigmoideskopi + Rtg	Blødning	17 (12%)	25 (17%)	8% Hm 26% Div	
Farrands 1985 (UK)(88) (1b) N = 139	Blod i afføring + kolonoskopi eller Rtg.	Smerter/blødning/ ændret aff./vægttab	13 (9%)	8 (6%)	32% Div	25%
Fijten 1995 (NL)(79) (4) N = 290	Ikke systematisk 30% fik undersøgt hele tarmen	Blødning	9 (3%)	6 (2%)	254 (95%)	
Nørrelund 1996 (DK)(84) (1b) N = 208 N = 209	Ikke systematisk 22-48 måneders follow-up	Blødning	32 (15%) 22 (14%)	16 (8%) 21 (12%)		
Cheung 1988 (HK)(87) (2b) N = 343	Rektoskopi + Rtg	Blødning	37 (11%)	34 (10%)	73% Hm 10% Div	
Neugut 1993 (US)(141) (2b) N = 1172	Kolonoskopi	Synligt blod Occult blod Smerter Aff. ændring	57/625 (9%) 17/236 (7%) 5/113 (4%) 9/154 (18%)	147/625 (24%) 68/236 (29%) 20/113 (18%) 33/154 (21%)		
Meyer 1980 (US)(142) (4) N = 408	Sigmoideskopi + Rtg	Ikke specificerede	13 (3%)	126 (31%)	15% Hm 10% Div	54%
Sim 1982 (Aus)(143) (4) N = 1118	Kun Rtg.	Ikke specificerede	49 (4%)	49 (4%)	33% Div	
McCallum 1984 (US)(144) (4) N = 1015	Sigmoideskopi	Synligt blod Occult blod Smerter Aff. ændring Flere symptomer	8/248 (3%) 1/111 (1%) - / 92 1/113 (1%) 6/298 (2%)	39/248 (16%) 18/111 (16%) 6/92 (7%) 17/113 (15%) 26/298 (9%)		
Jensen 1993 (S)(145) (2b) N = 149	Sigmoideskopi + Rtg	Blødning Smerter Aff. ændring	3/62 (5%) 2/80 (3%) 2/80 (3%)	7/62 (11%) 5/80 (6%) 7/80 (9%)	48% Div 51% Div 45% Div	46% 40% 31%
Segal 1998 (US)(82) (4) N = 103	Anoskopi Kolonoskopi	Frisk blødning	4/103 (4%)	31 (30%)	76% Hm	
Niv 1995 (Isr)(146) (2b) N = 439	Blod i afføring Kolonoskopi	Blødning/Smerter/ Aff. ændring/ Vægttab/Anæmi	13 (3%)	47 (11%)		
Ellis 1999 (UK)(85) (1b) N = 319	Sigmoideskopi + 2 års opfølgning	Blødning	11 (3%)	44 (14%)	2% Colitis	
Nichols 1999 (UK)(147) (1b) N = 3263	Ikke angivet	Ikke specificerede	137 (4%)			
Guillem 1987 (USA) (148) (2b) N = 372	Kolonoskopi	Kronisk stor blødning Nylig stor blødning Akut stor blødning	33 (15%) 7 (8%) 7 (13%)	58 (26%) 15 (16%) 8 (15%)		

(Tabellen fortsættes på side 82)

(Tabel 2.13 fortsat)

Studie	Undersøgelser	Symptomer	CR-cancer	CR-polypper	Andet	Raske
Church 1991 (USA) (149) (1b) N=269	Kolonoskopi	Frisk Blødning Gammel blødning Akut blødning Occult blødning	6/115 (5%) 13/59 (22%) 4/27 (12%) 13/68 (13%)	26/115 (30%) 16/59 (27%) 1/27 (4%) 17/68 (26%)		
Metcalf 1996 (UK)(81) (2b) N = 108	Kolonoskopi	Blod i/på afføring	8 (7%)	25 (23%)	26% Hm 15% Div	10%

TABEL 2.14

Litteraturopgørelser over forsinkelser af endelig behandling af patienter med kolorektal cancer.

I parantes: evidensniveau

	Patientforsinkelse (uger)	Henv. læges forsinkelse	Hospitals- forsinkelse	I alt forsinkelse (uger)
Wheeler 1999(95) (1b) colon rectum	9,6 20,8	6,7 5,0	12,3 10,9	28,6 36,7
Mulcahy 1997(97) (1b) Colon Rectum				8-10 12
Kyle 1991(104) (2c) colon+rectum				12
Barillari 1989(101) (2c) colon+rectum				24,4
Funch 1985(102) (2c) colon+rectum	12	21		33
Holliday 1979(96) (1b) Colon Rectum	12,7 16,2	11,2 15,3	6,6 6,7	30,5 38,2
Kemppainen 1993(103) (2c) colon+rectum	11,8	6,4		
Arbman 1996(98) (2c) Colon Rectum	12,4 18,0	16,4 13,6		
Olmo 1989(105) (2c) colon+rectum				23,2
Stubbs 1986(107) (1b) colon+rectum				20,4
Ratcliffe 1989(106) (1b) Colon Rectum				26 32
MacArthur 1984 (150) (2c) Colon+Rectum	13,5 mean	17,2 mean		

TABEL 2.15**Varighed i uger fra symptomdebut til behandling efter Dukes' stadiestruktur.
Ikke evidensklassificerede.**

	Dukes' A	Dukes' B	Dukes' C	Dukes' D
Holliday 1979 (96) colon+rectum	32,8	32,7	34,7	
Ratcliffe 1989 (106) colon+rectum	13,7	19	14,8	
Stubbs 1986 (107) colon+rectum	44,8	19,6	21,2	15,2
Wheeler 1999 (95) colon	28,6	33,4	21,7	
rectum	49,8	31,2	30,8	

TABEL 2.16**Antallet af endoskopier i primærsektoren Danmark fra 1994-98. (Tal fra Sygesikringen)**

Årstal	Rektoskopi (spec.læge)*	Sigmoideo-/ koloskopi (spec.læge)	Kontrol- rektoskopi (spec.læge)	Kontrol sigmoideo-/ kolonoskopi (spec.læge)	Rektoskopi. Almen praksis**
1994	12493	4168	1355	160	40649
1995	12327	4876	1440	201	38604
1996	11563	5312	1130	200	38023
1997	11385	6562	874	266	39027
1998	11244	7244	904	299	38552

* Det skønnes, at 80% af undersøgelserne udført hos praktiserende speciallæger foretages med henblik på udredning ved mistanke om kolorektal cancer.

** Anoskopi og rektoskopi fra almen praksis opgøres samlet. Anoskopi er først fra 01.10.00 en selvstændig ydelse med honorering i henhold til Takster fra Den offentlige sygesikring.

TABEL 2.17**Operationer foretaget for kolorektal cancer i Danmark 1993-98.
Landspatientregisteret.**

Operationstype	Kolonresektion	Rektumresektion	Lokalresektion	Kun stomi	I alt
1993					
(mænd)	875	607	242	329	2053
(kvinder)	958	422	196	292	1868
1994					
(mænd)	839	578	202	280	1836
(kvinder)	1004	377	139	235	1791
1995					
(mænd)	752	491	175	293	1711
(kvinder)	928	367	132	277	1704
1996					
(mænd)	782	554	149	256	1741
(kvinder)	835	410	109	229	1583
1997					
(mænd)	744	585	124	256	1709
(kvinder)	1020	490	107	215	1832
1998					
(mænd)	823	530	131	226	1710
(kvinder)	953	423	100	224	1700

Litteratur

- (1) Wilmink ABM. Overview of the Epidemiology of Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40(4):483-493.
- (2) Hill MJ. Cereals, cereal fibre and colorectal cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Eur J Cancer Prev* 1997;6(3):219-225.
- (3) Howe GR, Benito E, Castelletto R, Cornée J, Estevé J, Gallagher RP et al. Dietary intake of fibre and decreased risk of cancer of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1887-1896.
- (4) Friedenreich CM, Brant EF, Riboli E. Influence of methodologic factors in a pooled analysis of 13 case-control studies of colorectal cancer and dietary fiber. *Epidemiology* 1994;5:66-79.
- (5) Jacobs DR, Marquart L, Slavin J, Kushi LH. Whole-Grain Intake and Cancer: An Expanded Review and Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer* 1998;30(2):85-96.
- (6) Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340(3):169-176.
- (7) Hill MJ. Cereals, cereal fibre and colorectal cancer risk. a review of the epidemiological literature. *Eur J Canc Prev* 1998,7 Suppl 2:55-510.

- (8) Garland C, Barrett-Connor E, Rossof AH, Shekelle RB, Criqui MH, Paul O. Dietary Vitamin D and Calcium and Risk of Colorectal Cancer: A 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985;1(8424):307-309.
- (9) Martinez ME, Willett WC. Calcium, Vitamin D, and Colorectal Cancer: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Cancer Epid, Biomarkers and Prev* 1998;7:163-168.
- (10) Holt PR, Atillasoy EO, Gilman J, Guss J, Moss SF, Newmark H et al. Modulation of Abnormal Colonic Epithelial Cell Proliferation and Differentiation by Low-Fat Dairy Foods. *JAMA* 1998;280(12):1074-1079.
- (11) Karagas MR, Tosteson TD, Greenberg ER, Rothstein RI, Roebuck BD, Herrin M et al. Effects of milk and milk products on rectal mucosal cell proliferation in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(9):757-766.
- (12) Rooney PS, Hunt LM, Clarke PA, Gifford KA, Hardcastle JD, Armitage NC. Wheat fibre, lactulose and rectal mucosal proliferation in individuals with a family history of colorectal cancer. *Br J Surg* 1994;81(12):1792-1794.
- (13) Alberts DS, Einspahr J, Ritenbaugh C, Aickin M, Rees-McGee S, Atwood J et al. The Effect of Wheat Bran Fiber and Calcium Supplementation on Rectal Mucosal Proliferation Rates in Patients with Resected Adenomatous Colorectal Polyps. *Cancer Epid Biomarkers prev* 1997;6(3):161-169.
- (14) Hyman J, Baron JA, Dain BJ, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS et al. Dietary and supplemental calcium and the recurrence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(4):291-295.
- (15) Bostick RM, Potter JD, Fosdick L, Grambsch P, Lampe JW, Wood JR et al. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation: a preliminary randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(2):132-141.
- (16) MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(23):1760-1766.
- (17) McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce R, Jazmaji V. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. Toronto Polyp Prevention Group. *J Clin Epidemiol* 1994;47(5):525-536.
- (18) de Meester C, Gerber GB. The role of cooked food mutagens as possible etiological agents in human cancer: a critical appraisal of recent epidemiological investigations. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995;43:147-161.
- (19) Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *J Engl J Med* 1990;323:1664-1672.
- (20) Howe GR, Benito E, Casteletto R, Cornée J, Estevé J, Gallagher RP et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997;8(2): 215-228.

- (21) Zock PL, Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;68:142-153.
- (22) Giovannucci E, Martinez ME. Tobacco, Colorectal Cancer, and Adenomas: A Review of the Evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(23):1717-1730.
- (23) Le Marchand L, Wilkins LR, Kolonel LN, Hankin JH, Li-ching L. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;57(21):4787-4794.
- (24) Hsing AW, McLaughlin JK, Chow WH, Schuman LM, Co Chien HT, Gridley G et al. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S. white men. *Int J Cancer* 1998;77(4):549-553.
- (25) Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB. Increased risk of colorectal cancer among smokers: Results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. *Int J Cancer* 1994;59(6):728-738.
- (26) Olsen J, Kronborg O. Coffee, Tobacco and Alcohol as Risk Factors for Cancer and Adenoma of the Large Intestine. *Int J Epidemiol* 1993;22(3):398-402.
- (27) Nordlund LA, Carstensen LA, Pershagen G. Cancer incidence in female smokers: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1997;73(5):625-628.
- (28) Nyren O, Bergström R, Nyström L, Engholm G, Ekblom A, Adami H-O et al. Smoking and colorectal cancer: a 20-year follow-up study of Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(18):1302-1307.
- (29) D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Gallotti L, Talamini R. Cigarette smoking and colorectal cancer: a study of 1,584 cases and 2,879 controls. *Prev Med* 1995;24(6):571-579.
- (30) Kune GA, Kune S, Vietta L, Watson LF. Smoking and colorectal cancer risk: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study and brief review of literature. *Int J Cancer* 1992;50(3):369-372.
- (31) Knekt P, Hakama M, Jarvinen R, Pukkala E, Heliovaara M. Smoking and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;78(1):136-139.
- (32) Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, Vioque J, Chalmers TC. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990;1(1):59-68.
- (33) McMichael A, Giles G. Trends in cancer incidence and mortality. Cold Spring Harbor: Laboratory Press 1994;77-78.
- (34) Tavani A, Ferraroni M, Mezzetti M, Franceschi S, Lo-Re A, La Vecchia C. Alcohol intake and risk of cancers of the colon and rectum. *Nutr Cancer* 1998;30(3):213-219.
- (35) Glynn SA, Albanes D, Pietinen P, Brown CC, Rautalahti M, Tangrea JA et al. Alcohol consumption and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1996;7(2):214-223.

- (36) Bak-Christensen A. Risk factors for Colon and Rectum Cancer – A Historical Cohort Study of 28.088 Persons. *The Glostrup Population Studies* 1996;1-35.
- (37) Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Conti E, Montella M et al. Food Groups and Risk of Colorectal Cancer in Italy. *Int J Cancer* 1997;72:56-61.
- (38) Thune I, Lund E. Physical Activity and risk of colorectal cancer in men and women. *Br J Cancer* 1996;73(9):1134-1140.
- (39) Gamble JF. Asbestos and colon cancer: a weight-of-the-evidence review. *Environ-Health-Perspect* 1994;102(12):1038-1050.
- (40) Finkelstein MM. Does occupational exposure to dust prevent colorectal cancer? *Occup Environ Med* 1995;52(3):145-149.
- (41) Lagast H, Tomenson H, Stringer DA. Polypropylene production and colorectal cancer: a review of the epidemiological evidence. *Occup Med Oxf* 1995;45(2):69-74.
- (42) Fayerweather WE, Karns ME, Nuwayhid IA, Nelson TJ. Case-control study of cancer risk in tetraethyl lead manufacturing. *Am J Ind Med* 1997;31(1):28-35.
- (43) Goldgar D, Easton D, Cannon-Albright L, Skolnick M. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1600-1608.
- (44) St John DJB, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ESR. Cancer Risk in Relatives of Patients with Common Colorectal Cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:785-790.
- (45) Bonelli L, Martines H, Conio M, Bruzzi P, Aste H. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517.
- (46) Karner-Hanusch J, Mittböck M, Fillipitsch T, Herbst F. Family History as a Marker of Risk for Colorectal Cancer: Austrian Experience. *World J Surg* 1997;21(2):205-209.
- (47) Negri E, Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Filliberti R, Montella M et al. Family history of cancer and risk of colorectal cancer in Italy. *Br J Cancer* 1998;77(1):174-179.
- (48) Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Risk factors for colorectal cancer in subjects with family history of the disease. *Br J Cancer* 1997;75(9):1381-1384.
- (49) Nichols PH, Cripps NPJ, Senapati A, Thompson MR. Family history and colorectal cancer: A weak association in younger symptomatic patients. *Colorectal Disease* 1999;1 Suppl. 1:23.
- (50) Bansal P, Sonnenberg A. Risk Factors of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91(1):44-48.
- (51) Fonager K, Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen FH, Olsen J. Risk of colorectal cancer in relatives of patients with inflammatory bowel disease. *Cancer Causes Control* 1998;9(4):389-392.

- (52) Persson P-G, Karlén P, Bernell O, Leijonmarck C-E, Broström O, Ahlbom A et al. Crohn's Disease and Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* 1994; 107(6):1675-1679.
- (53) Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Hacoheh D, Bar Meir S, Rozen P et al. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease. A population study in central Israel. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(3):346-350.
- (54) Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-359.
- (55) Solomon MJ, Schnitzler M. Cancer and inflammatory bowel disease: bias, epidemiology, surveillance, and treatment. *World J Surg* 1998;22(4):352-358.
- (56) Mellemkjaer L, Olsen J, Frisch M, Johansen C, McLaughlin J. Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995;60:330-333.
- (57) Snapper SB, Syngal SB, Friedman LS. Ulcerative colitis and colon cancer: more controversy than clarity. *Dig Dis* 1998;16(2):81-87.
- (58) Jonsson B, Åhsgren L, Andersson LO, Stenling R, Rutegård J. Colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1994;81(5):689-691.
- (59) Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;10:1444-1451.
- (60) Jørgensen T, Rafaelsen SR. Galdesten og kolorektal cancer, Der er en sammenhæng, men den skyldes ikkeolecystektomi. *Ugeskr Laeger* 1993;155:290-292.
- (61) Reid FDA, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a Risk Factor for Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(32):160-169.
- (62) Johansen C, Chow WH, Jørgensen T, Mellemkjaer L, Engholm G, Olsen JH. Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gall stones. *GUT* 1996;39(3):439-443.
- (63) Eisen GM, Sandler RS. Are women with breast cancer more likely to develop colorectal cancer. Critical review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19(1):57-63.
- (64) Mellemkjaer L, Linet MS, Gridlet G, Frisch M, Moller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and risk of cancer. *Ugeskr Laeger* 1998;160(21):3069-3073.
- (65) Luk GD. Prevention of gastrointestinal cancer – the potential role of NSAIDs in colorectal cancer. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126(19):801-812.
- (66) Weiss HA, Forman D. Aspirin, Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Protection from Colorectal Cancer: a Review of the Epidemiological Evidence. *Scand J Gastroenterol* 1996;220:137-141.
- (67) Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantalosi S, Hylind LM. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328:1313-1316.

- (68) Stürmer T, Glynn RJ, Lee I-M, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin Use and Colorectal Cancer: Post-Trial Follow-up Data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;128(9):713-720.
- (69) Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Cacaen BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997;8(2):146-158.
- (70) Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M et al. Postmenopausal Hormone Use and Risk for Colorectal Cancer and Adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128(9):705-712.
- (71) Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(8):653-659.
- (72) Nelson RL, Persky P, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:741-752.
- (73) Synnestvedt M, Meen Ø, Hofstad B. Colorectal cancer. Location dependent symptoms? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997;117(26):3796-3799.
- (74) Goulston KJ, Cook J, Dent OF. How Important is Rectal Bleeding in the Diagnosis of Bowel Cancer and Polyps? *Lancet* 1986;2:261-264.
- (75) Ellis B, Baig MK, Cripps MPJ, Senapati A, Flashman K, Jaral M et al. Common modes of presentation of colorectal cancer (CRC) patients. *Colorectal Disease* 1999;1 Suppl 1:24.
- (76) Nørrelund N, Nørrelund H. Hæmorrhagia per rectum II. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1997;75:1539-1541.
- (77) Crossland A, Jones R. Rectal bleeding: Prevalence and consultation behaviour. *Brit Med J* 1995;311:486-488.
- (78) Martin F, Poynard JJ, Ribet T, Escourrou J, Delpu J, Klepping C et al. A Cooperative Study on the Detection of Colorectal Cancer and Polyps in France. *Cancer Detection and Prevention* 1981;4:407-415.
- (79) Fijten GH, Starmans R, Muris JWM, Schouten HJA, Blijham GH, Knottnerus JA. Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. *Family Practice* 1995;12(3):279-286.
- (80) Mant A, Bokey EL, Chapuis PH, Killingback K, Hughes W, Koorey SG et al. Rectal Bleeding. Do Other Symptoms Aid in Diagnosis? *Dis Col & Rect* 1989;32(3):191-196.
- (81) Metcalf JV, Smith J, Jones R, Record CO. incidence and causes of rectal bleeding in general practice as detected by colonoscopy. *Br J Gen Pract* 1996;161-164.
- (82) Segal WN, Greenberg PD, Rockey DC, Cello JP, McQuaid KR. The Outpatient Evaluation of Hematochezia. *Am J Gastroent* 1998;93(2):179-182.
- (83) Church JM. Analysis of the colonoscopic findings in patients with rectal bleeding according to the pattern of their presenting symptoms. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:391-395.

- (84) Nørrelund N, Nørrelund H. Colorectal cancer and polyps in patients aged 40 years and over who consult a GP with rectal bleeding. *Family Practice* 1996;13(2):160-165.
- (85) Ellis BG, Jones M, Thompson MR. Rectal Bleeding in general practice (GP). Who needs referral? *Colorectal Disease* 1999;1 Suppl 1:23.
- (86) Dodds S, Dodds A, Vakis S, Flasham K, Senapati A, Cripps NPJ et al. The value of various factors associated with rectal bleeding (B) in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Disease* 1999;1 Suppl 1:24.
- (87) Cheung PSY, Wong SKC, Boey J, Lai CK. Frank rectal bleeding: a prospective study of causes in patients over the age of 40. *Postgrad Med J* 1988;64:364-368.
- (88) Farrands PA, O'Regan D, Taylor I. An assessment of occult blood testing to determine which patients with large bowel symptoms require urgent investigation. *Br J Surg* 1985;72:835-837.
- (89) Silman AJ, Mitchell P, Nicholls RJ, Macrae FA, Leicester RJ, Bartram et al. Self-reported dark red bleeding as a marker comparable with occult blood testing in screening for large bowel neoplasms. *Br J Surg* 1983;70:721-724.
- (90) Boyle J, Flasman K, Cripps NPJ, Thompson MR, Senapati A. Is further investigation needed for change in bowel habit if flexible sigmoidoscopy is normal? *Colorectal Disease* 1999;1 Suppl 1:37.
- (91) Jensen BM, Kronborg O, Fenger C. Rektoskopi og Hemoccult-II prøve som initial diagnostik. Procedure hos patienter med symptomer på colon irritabl. *Ugeskr Laeger* 1994;156:4795-4797.
- (92) Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal Cancer: Current Trends in Initial Clinical Manifestations. *Southern Med Journal* 1991;84(5):575-578.
- (93) Jensen BM, Kronborg O, Fenger C. Interval cancers in screening with fecal occult blood test for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1992;27(9):779-782.
- (94) Hansen HJ, Morsél-Carlson L, Bülow S. Patientopfattelse af symptomer ved kolorektal cancer. En årsag til forsinkelse af diagnose og behandling. *Ugeskr Laeger* 1997;151:1941-1944.
- (95) Wheeler DW, Wakefield SE, Mortensen NJ, Kettlewell MGW. Delays experienced by patients with symptomatic colorectal cancer. *Colorectal Disease* 1999;1:174-176.
- (96) Holliday HW, Hardcastle JD. Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *Lancet* 1979;1:309-311.
- (97) Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Duration of Colorectal Cancer Symptoms and Survival: The Effect of Confounding Clinical and Pathological Variables. *Eur J Cancer* 1997;33(9):1461-1467.
- (98) Arbman G, Nilsson E, Störgren-Fordell V, Sjö Dahl R. A Short Diagnostic Delay is More Important for Rectal Cancer than for Colonic Cancer. *Eur J Surg* 1996;162:899-904.

- (99) Smith C, Butler JA. Colorectal Cancer in Patients Younger than 40 Years of Age. *Dis Colon & Rectum* 1989;32(10):843-846.
- (100) Welch CE. Carcinoma of the Colon and Rectum. *New Engl J Med* 1962;266:211.
- (101) Barillari P, de Angelis S, Valabrega S, Indinnimeo P, Gozzo P, Ramacciato G et al. Relationship of symptom duration and survival in patients with colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1989;15:441-445.
- (102) Funch DP. Diagnostic Delay in Symptomatic Colorectal Cancer. *Cancer* 1985;56(8): 2120-2124.
- (103) Kemppainen M, Raiha I, Rajala T, Sourander L. Delay in diagnosis of colorectal cancer in elderly patients. *Age Ageing* 1993;22(4):260-264.
- (104) Kyle SM, Isbister WH, Yeong ML. Presentation, Duration of Symptoms and Staging of Colorectal Carcinoma. *Aust N Z J Surg* 1991;61:137-140.
- (105) Olmo DG, Franco EP, Tevar JC, Cuenca. EE, Escancell MO, Parcio PAP. Cáncer colorectal: Existe relación entre retraso diagnóstico, su grado de extensión y la supervivencia? Análisis clínico en 307 casos seguidos más de cuatro años. *Enf AP Digest* 1989;76:239-242.
- (106) Ratcliffe R, Kiff RS, Kingston RD, Walsh SH, Jeacock J. Early diagnosis in colorectal cancer. Still no benefit? *J R Coll Surg Edinb* 1989;34:152-155.
- (107) Stubbs RS, Long MG. Symptom duration and pathologic staging of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:127-130.
- (108) Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E et al. A Multivariate Analysis of Clinical and pathological Variables in Prognosis after Resection of Large Bowel Cancer. *Br J Surg* 1985;72(9):698-702.
- (109) McDermott FT, Hughes ESR, Pihl E, Milne BJ, Price AB. Prognosis in relation to Symptom Duration in Colon Cancer. *Br J Surg* 1981;68:846-849.
- (110) Jensen B, Holtved E, Kronborg O, Rahbek Nørgård J, Fenger C. Rektoskopi og Hæmoccult-II prøve som initial diagnostik. *Ugeskr Laeger* 1994;156(34):4795-4800.
- (111) Bell JC, McCredie M, Coates MS, Armstrong BK. Trends in colorectal cancer incidence and mortality in New South Wales, 1973-92. *Med J Aust* 1997;166(4):178-181.
- (112) Macfarlane B, Leicester R, Romaya C, Epstein O. Colonoscopy services in the United Kingdom. *Endoscopy* 1999;31:409-411.
- (113) Järvinen HJ, Ovaska J, Mecklin J-P. Improvements in the treatment and prognosis of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988;75(1):25-27.
- (114) Aldridge MC, Phillips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Influence of tumour site on presentation, management and subsequent outcome in large bowel cancer. *Br J Surg* 1986;73:663-670.

- (115) McArdle CS, Hole D, Hansell D, Blumgart LH, Wood CB. Prospective study of colorectal cancer in the West of Scotland: 10-year follow-up. *Br J Surg* 1990;77(3):280-282.
- (116) Kune GA, Kune S, Field B, White R, Brough W, Schellenberger R et al. Survival in Patients with Large-Bowel Cancer. *Dis Colon & Rectum* 1990;33(11):938-946.
- (117) Allum WH, Slaney G, McConkey CC, Powel J. Cancer of the colon and rectum in the West Midlands, 1957-81. *Br J Surg* 1994;81:1060-1063.
- (118) The consultant surgeons and pathologists of the Lothian and Borders Health Boards. Lothian and Borders large bowel cancer project: immediate outcome after surgery. *Br J Surg* 1995;82:888-890.
- (119) Michelassi F, Vanucci L, Ayale JJ, Chappel R, Goldberg R, Block GE. Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1990;108(4):787-793.
- (120) Pienkowski P, Cabarrot P, Briant-Vincens D, Escourrou J, Frexinis J, Ribet A. Incidence du cancer colo-rectal dans le département de la Haute-Garonne. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:497-503.
- (121) Cohen JR, Theile DE, Evans EB, Quinn RL, Davis NC. Colorectal Cancer at the Princess Alexandra Hospital: A Prospective Study of 729 Cases. *Aust N Z J Surg* 1983;53:113-119.
- (122) Steele GD. The National Data Base Report on Colorectal Cancer. *Cancer* 1994;74(7):1979-1989.
- (123) Mella J, Biffinf A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele JC. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg* 1997;84(12):1731-1736.
- (124) Bloem RM, Zwaveling A, Stijnen T. Adenocarcinoma of the colon and rectum: a report on 624 cases. *Neth J Surg* 1988;40(5):121-126.
- (125) Fielding LP, Phillips RK, Fry JS, Hittinger R. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986;2:904-906.
- (126) Dahlberg M, Pählman L, Bergström R, Glimelius B. Improved survival in patients with rectal cancer: a population-based register study. *Br J Surg* 1998;85:515-520.
- (127) Stower MJ, Hardcastle JD. The results of 1115 patients with colorectal cancer treated over an 8-year period in a single hospital. *Eur J Surg Oncol* 1985;11(2):119-123.
- (128) Enderlin F, Gloor F. Colorectal cancer: the relationship of staging to survival. A cancer registry study of 800 cases in St.Gallen-Appenzell. *Soz Preventivmed* 1986;31(2):85-88.
- (129) Crerand S, Feeley TM, Waldron RP, Corrigan T, Hederman W, O'Connell FX et al. Colorectal carcinoma over 30 years at one hospital: No evidence for a shift to the right. *Int J Colorect Dis* 1991;(6):184-187.

- (130) Mezger J, Löcherbach U, Hagenhoff O, Funken O, Gallkowski U, Hahn C et al. Symptomatik, Tumorstadium und primäre Therapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. *Dtsch Med Wschr* 1997;122:703-708.
- (131) Byles JE, Redman S, Hennrikus D, Sanson-Fisher R, Dickinson J. Delay in consulting a medical practitioner about rectal bleeding. *J Epidemiol Comm Health* 1992;46:241-244.
- (132) Kay L, Jørgensen T, Schultz-Larsen K. Second Thoughts: Colon Related Symptoms in a 70-year-old Danish Population. *J Clin Epidemiol* 1993;46(12):1445-1449.
- (133) Dent OF, Goulston KJ, Zubrzycki J, Chapuis PH. Bowel Symptoms in an Apparently Well Population. *Dis Colon & Rectum* 1986;29(4):243-247.
- (134) Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton III LJ. Epidemiology of Colonic Symptoms and the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:927-934.
- (135) Kay L, Jørgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intl Med* 1994;236:23-30.
- (136) Nørrelund N, Nørrelund H. Det anale blødningsmønster og lægesøgning. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1997;75:305-310.
- (137) Nørrelund N, Nørrelund H. Hæmorrhagia per rectum. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1997;75:1533-1535.
- (138) Drossman DA, Sandler RS, McKee DC, Lovitz AJ. Bowel patterns among subjects not seeking health care. *Gastroenterology* 1982;83:529-534.
- (139) Thompson WG HK. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology* 1980;79:283-288.
- (140) Farrands PA, Hardcastle JD. Colorectal screening by a self-completion questionnaire. *GUT* 1984;25:445-447.
- (141) Neugut AL, Garbowski GC, Wayne JD, Forde KA, Treat MR, Tsai JL et al. Diagnostic Yield of Colorectal Cancer og adenomera with Colonoscopy for Abdominal Pain, Change in Bowel Habits, and Rectal Bleeding. *Am J Gastroent* 1993;88(8):1179-1183.
- (142) Meyer CT, McBride W, Goldblatt RS, Borak J, Marignani P, Black HR et al. Clinical Experience with Flexible Sigmoidoscopy in Asymptomatic and Symptomatic Patients. *Yale J Biol Med* 1980;53:345-352.
- (143) Sim GPG, Scobie BA. Large bowel diseases in New Zealand based on 1118 air contrast enemas. *New Zealand Medical Journal* 1982;95(715):611-613.
- (144) McCallum RW, Meyer CT, Mariagnani P, Cane E, Contino C. Flexible Sigmoidoscopy: Diagnostic Yield in 1015 Patients. *Am J Gastroent* 1984;79(6):433-437.
- (145) Jensen J, Kewenter J, Swendenborg J. The Correlation of Symptoms, Occult Blood Tests, and Neoplasms in Patients Referred for Double-Contrast Barium Enema. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(10):911-914.

- (146) Niv Y, Sperber AD. Sensitivity, Specificity and Predictive Value of Fecal Occult Blood Testing (Hemoccult II) for Colorectal Cancer og adenomera in Symptomatic Patients: A Prospective Study with Total Colonoscopy. *Am J Gastroent* 1995;90(11): 1974-1977.
- (147) Nichols PH, Dodds S, Dodds A, Flasman K, Senapati A, Cripps NPJ et al. Painless rectal bleeding without pile symptoms: Which is of most value ? *Colorectal Disease* 1999;1 Suppl 1:23.
- (148) Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, Bodian CA. The impact of colonoscopy on the early detection of colonic neoplasms in patients with rectal bleeding. *Ann Surg* 1987;206:606-611.
- (149) Church JM. Analysis of the colonoscopic findings in patients with rectal bleeding according to the pattern of their presenting symptoms. *Dis Colon Rectum* 1991;34:391-395
- (150) MacArthur C, Smith A. Factors assoiciated with speed of diagnosis, referral and treatment in colorectal cancer. *J Epidemiol Comm Health* 1984;38:122-126.

3

Diagnostik ved mistanke om kolorektal cancer

Denne del af rapporten omfatter en MTV gennemgang af de eksisterende diagnostiske metoder, som bygger på dansk og international litteratur, samt den erfaring med god klinisk praksis, som projektgruppens eksperter besidder. Vurderingerne udmøntes i et anbefalet undersøgelsesprogram.

Patientaspektet er vurderet i relation til det at have en alvorlig og ofte livstruende sygdom. Organisationsafsnittet omfatter forslag til en organisatorisk model for en endoskopisk funktion dimensioneret i tilknytning til en funktionsbærende enhed med et befolkningsunderlag på ca. 300.000 indbyggere. Afsnittet omfatter desuden en vurdering af den personalemæssige kapacitet. I det sundhedsøkonomiske afsnit foretages driftmæssige beregninger af konsekvenserne ved indførelse af en ny diagnostisk strategi.

3.1 Diagnostiske metoder

LITTERATURSØGNING

Der er søgt på Medline og i Cochrane Library, ligesom litteraturreferencer fra klaringsrapport (58): "Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer" er anvendt.

Ved søgning i Medline er der anvendt tre strategier:

1. "sigmoideoscopy", "proctoscopy", "colonoscopy", "occult blood", "enema". Alle er summeret med OR begrænset til "randomized controlled trials" gav 519 referencer, hvoraf 18 med abstract er udvalgt til nærmere vurdering.
2. Alle kombinationer af ovenstående fra 1980 til juli 1999 gav 4630 referencer, hvoraf 383 abstracts er udvalgt til nærmere vurdering.

3. Ovenstående to strategier kombineret med AND til "colorectal neoplasms" og BUTNOT "screening".

Søgningen med samme strategi er tillige gennemført i Cochrane Library.

Søgningsresultaterne er først gennemgået på grundlag af titler, dernæst er udvalgte titlers abstracts gennemgået, hvorefter hele referencen til belysning af nedenstående problemstillinger er gennemgået af arbejdsgruppen:

1. *Undersøgelsesmetoder ved mistanke om kolorektal cancer:* rektoskopi; sigmoideoskopi; kolonoskopi; røntgenundersøgelse af colon; afføringsundersøgelse for blod.
2. *Sammenligninger af disse metoder:* sigmoideoskopi og rektoskopi; kolonoskopi og sigmoideoskopi kombineret med røntgenundersøgelse af colon; sigmoideoskopi kombineret med afføringsundersøgelse for blod og kolonoskopi.
3. *Diagnostiske strategier* hos patienter hvor der er mistanke om kolorektal cancer: ændret afføringsmønster uden synlig blødning; synlig blødning fra endetarmen; jernmangelanæmi uden tarmsymptomer.

3.1.1 Undersøgelsesmetoder ved mistanke om kolorektal cancer og forstadier

Klinisk undersøgelse: Alle patienter skal have palperet abdomen.

Biokemi: Alle patienter skal have bestemt hemoglobinindhold i blodet

Rektal eksploration: Bør være den første undersøgelse. Ved rektal eksploration kan man påvise 2/3 af alle rectumcancere. Undersøgelsen er billig og forbundet med ringe ubehag for patienten, ligesom den stort set er risikofri. Rektaleksploration kan foretages af alle læger.

Gynækologisk undersøgelse: Alle kvinder skal have foretaget en gynækologisk undersøgelse for at udelukke, at symptomerne skyldes en gynækologisk lidelse.

Anoskopi:



Undersøgelsen foretages med et kort stift rør som er skåret skråt af i den perifere ende. Undersøgelsen kan foretages uden udtømming. Anoskopi har en høj sensitivitet (99%) for forandringer i analkanalen (1) og foretages for at udelukke en blødnings-årsag her (hæmorrider, fissur). Undersøgelsen er forbundet med ringe ubehag for patienten og er stort set risikofri. Anoskopi er en billig undersøgelse, som kan udføres efter kort tids oplæring.

Rektoskopi:



Undersøgelsen udføres med et stift rør med en længde på 25 cm. Røret er skåret lige af i den perifere ende og kan tilsluttes en lys- og luft kilde. Undersøgelsen kræver, at patienten er udtømt med et klyσμα. Rektoskopet tillader undersøgelse af i gennemsnit de anale 18 cm af tarmen og kan således påvise alle rectum-cancere (2). Rektoskopi muliggør bioptering og fjernelse af polypper. Rektoskopi er ikke særlig ressourcekrævende. I forbindelse med rektoskopi er der en lille risiko for perforation af rectum og sigmoideum (0,01%).

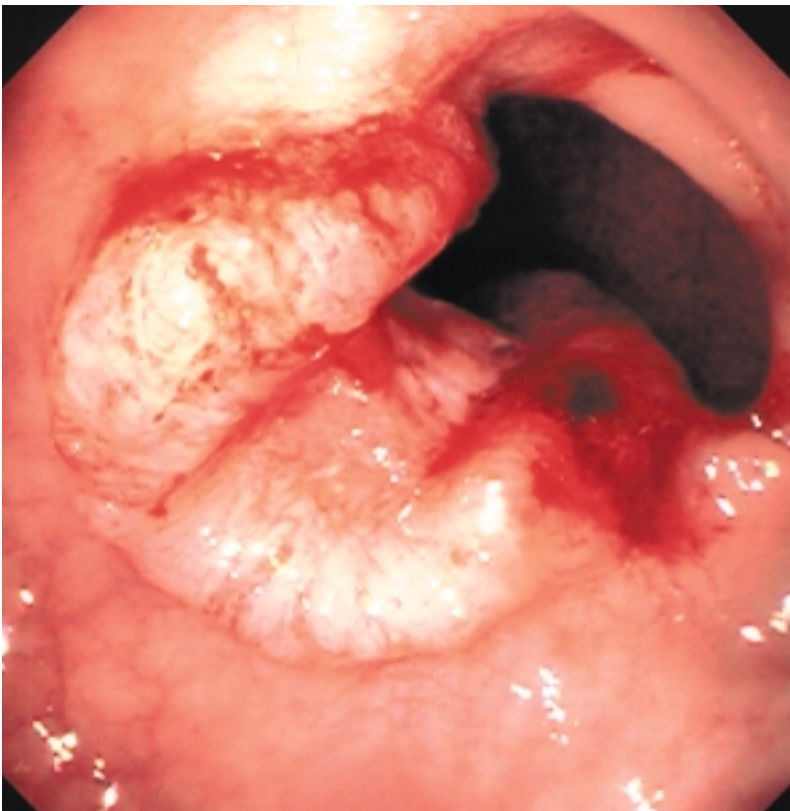
Sigmoideoskopi:



Undersøgelsen foretages med en bøjelig kikkert som indføres gennem anus. Kikkerten er 60 cm lang. Inden undersøgelsen skal patienten udtømmes nedefra med et klyσμα. Udtømningen kan foretages af patienten derhjemme. Sigmoideoskopet kan under optimale omstændigheder, dvs en god udtømning, undersøge de anale 60 cm af colon-rectum og således diagnosticere 2/3 af alle kolorektale cancere. I gennemsnit muliggør sigmoideoskopet undersøgelse af ca. 50 cm (3-5) og undersøgelsen varer 6-12 minutter (3, 6). Gennem sigmoideoskopet kan der tages biopsier og fjernes polypper. Sigmoideoskopi tåles godt af patienterne, idet under 10% angiver svære smerter. Perforation ses i sjældne tilfælde (0,01%). Sigmoideoskopi kræver oplæring. Undersøgelsen foretages enkelte steder i udlandet af specialtrænede sygeplejersker. Tidligere anvendtes fibersigmoideoskoper, som nu i stigende omfang erstattes af videosigmoideoskoper, der takket være skærbillede muliggør oplæring i teknikken og øger samarbejdet med og engagementet hos det assisterende plejepersonale.



Endoskoper til undersøgelse af endetarm og tyktarm. De tre korte er sigmoideoskoper, medens de tre lange er kolonoskoper.



Fund med kolonoskop af kræftsvulst i tyktarmen.

Kolonoskopi:



Undersøgelsen foregår med en lang bøjelig kikkert, som indføres gennem endetarm-såbningen. Kikkerten findes med forskellige længder fra 110 til 186 cm. Med denne metode kan man undersøge hele colon og rectum. I ca. 90% af tilfældene lykkes det at føre koloskopet til coecums bund (7, 8). I de tilfælde hvor koloskopet ikke kan føres til

coecums bund, må undersøgelsen suppleres med en røntgenundersøgelse af colon. Kolonoskopi er undersøgelsen med den højeste sensitivitet for patologiske forandringer i colon og rectum, og dermed den guldstandard, som nye metoder skal måles imod. Via kolonoskopi kan der tages biopsier fra forandringer og fjernes polyper. Tarmen skal være udrenset før en kolonoskopi. Der findes forskellige udrensingsprocedurer, hvoraf de fleste af disse kan gennemføres hjemme af patienten. Kolonoskopi har været forbundet med ubehag for patienten, da der under undersøgelsen blæses luft ind i tyktarmen, ligesom der under endoskopets indføring kan komme træk på tarmen. Kolonoskopier foretages oftest ambulant under let sedering. Risikoen for perforation i forbindelse med diagnostisk kolonoskopi er 0,2% (9). Komplikationsfrekvenserne ved kolonoskopi stammer fra opgørelser foretaget dengang man brugte fiberskoper til endoskopi. Takket være tekniske forbedringer må man forvente, at der er færre komplikationer ved videoendoskopi. At koloskopere kræver lang uddannelse og er en specialisopgave. Kolonoskopi er den mest ressourcekrævende af undersøgelserne.

Røntgenundersøgelse af colon: Elektiv røntgenundersøgelse af colon udføres altid som dobbeltkontrastundersøgelse, idet rektal indhældning af kontrast (barytsuspension) kombineres med indblæsning af luft i tarmen. Før undersøgelsen rektaleksplorerer patienten og om nødvendigt anbringes en lille ballon i rektum for at holde på luften. Undersøgelsen skal altid forudgås af sigmoideoskopi (eller rektoskopi). Undersøgelsen kræver en udtømming som langt de fleste patienter kan foretage hjemme. Røntgenundersøgelse af colon kan være forbundet med nogen ubehag for patienten. Sjældent kompliceres undersøgelsen af perforation (0,02%) (10). Undersøgelsen er ikke så ressourcekrævende som en kolonoskopi. På afdelinger hvor man har den største ekspertise i denne undersøgelse har røntgenundersøgelse af colon en høj sensitivitet og specificitet for cancer og store polyper.

Undersøgelse af afføring for blod: Der findes forskellige biokemiske tests til undersøgelse for okkult blod i afføringen, som enten måler peroxidaseaktiviteten i hem-delen af hemoglobin eller også er immunologiske tests for humant hemoglobin eller albumin. Sensitiviteten og specificiteten for kolorektal cancer eller adenom varierer for de forskellige metoder. Undersøgelser for blod i afføring anvendes både i udredningen af patienter med kolorektale symptomer, og som led i befolkningsscreening for tarmkræft, dvs. hos personer uden symptomer. De tests, der baserer sig på måling af peroxidaseaktiviteten er simple og billige, medens de immunologiske tests er dyrere. Patienten bør i mindst tre dage før og i hele prøvetagningsperioden ikke spise råt eller halvrå kød, rå grøntsager og frisk frugt, hvis prøverne skal analyseres med en af de metoder, som måler peroxidaseaktivitet. Endvidere er der visse medikamenter, man ikke bør indtage. Det anbefales at undersøge mindst tre afføringsprøver fra tre forskellige dage. Der udføres to bestemmelser på hver afføringsprøve. Afføringsundersøgelse for blod er karakteriseret ved en sensitivitet for kolorektal cancer, der varierer fra 35-94% afhængig af, hvilken test der anvendes (11-14). Undersøgelse af afføring for blod skal foretages af en klinisk biokemisk afdeling og ikke i almen praksis for at tilstrækkelig validitet kan opnås (15). Målingerne af peroxidaseaktiviteten kan indstilles på forskellige følsomhedsniveauer, som det fremgår af tabel 3.1.1, der angiver en række samhørende sensitiviteter og specificiteter for de gennemprøvede og meget anvendte peroxidase-metoder, Hemoccult-II® og Hemoccult-Sensa®. Det er specielt sidstnævnte metode, der er anvendt ved diagnostisk udredning af patienter med symptomer på mulig kolorektal cancer, jævnfør tabel 3.1.1.

3.1.2 Sammenligning af sigmoideoskopi og rektoskopi

Spencer et al. (5) randomiserede prospektivt 1007 patienter til sigmoideoskopi eller rektoskopi inden røntgenundersøgelse af colon, og fandt at de to metoder var lige effektive mhp. at diagnosticere cancer eller adenom. Sigmoideoskopi undersøgte i gennemsnit 52 cm mens rektoskopi undersøgte 20 cm. Dette er det eneste større studie, som ikke viser en forskel mellem sigmoideoskopi og rektoskopi som supplement til røntgen af colon.

Saito et al. viste, at hos 675 patienter som fik foretaget sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af rectum, overså røntgenundersøgelsen hver anden polyp i rectosigmoideum (16).

Det største studie omhandlende sigmoideoskopi er publiceret i 1982 af Traul et al. Arbejdet omhandler en prospektiv ikke randomiseret opgørelse af 5000 sigmoideoskopier og 1378 rektoskopier. I gennemsnit blev sigmoideoskopet ført 48 cm op, og den gennemsnitlige varighed af undersøgelsen var 6,3 min. (2-20 min.). I en anden gruppe patienter var gennemsnitsdybden 20 cm ved rektoskopi. Der var ingen væsentlige komplikationer efter de 5000 sigmoideoskopier. Ved sigmoideoskopi fandt man signifikant flere læsioner end ved rektoskopi. Man konkluderede, at sigmoideoskopi bør erstatte rektoskopi, både når undersøgelsen skal stå alene og når den skal kombineres med en røntgenundersøgelse af colon (3).

McCallum et al. undersøgte 1015 patienter med kolorektale symptomer med sigmoideoskopi. Man fandt 85 neoplastiske læsioner hos 78 patienter, 67 adenomer og 18 carcinomer. 54% af adenomerne og 61% af cancerne fandtes uden for rektoskopets rækkevide. Man konkluderede, at sigmoideoskopi er rektoskopi overlegen som den første diagnostiske procedure i udredningen af kolorektale symptomer (6).

Vellacott et al. undersøgte 100 konsekutive patienter med colon-symptomer. Alle fik foretaget rektoskopi, sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af colon. Røntgenundersøgelsen overså 6 adenomer og 2 cancere i sigmoideum (uden for rektoskopets rækkevide), som blev diagnosticeret ved sigmoideoskopi. Man konkluderede, at sigmoideoskopi er et godt og nødvendigt supplement til røntgenundersøgelse af colon (17).

Komplikationer

Risikoen for perforation i forbindelse med både sigmoideoskopi og rektoskopi er ca. 0,01% (18).

Patientgener

Udtømningen til rektoskopi og sigmoideoskopi sker ved klyksma. Sigmoideoskopi tolereres bedre af patienterne end rektoskopi. I en prospektiv undersøgelse af 4891 patienter som fik udført 5000 sigmoideoskopier angav kun 0,6% af patienterne smerterne i forbindelse med undersøgelsen som svære (3). I en anden prospektiv undersøgelse af 1015 patienter angav 10%, at smerterne i forbindelse med undersøgelsen var svære (6). Diskrepansen mellem de to undersøgelser kan skyldes, at patienterne i den første undersøgelse kunne klassificere smerterne i fire kategorier (ingen, minimal, mo-

derat, svær), mens de i den anden kun kunne klassificere dem i tre (mild, moderat, svær).

Biopsi

Det er muligt at bioptere og fjerne polypper mere kontrolleret under en sigmoideoskopi end under en rektoskopi, idet tarmen er sammenfalden ved biopsitagning gennem et konventionelt rektoskop, men den kan holdes udfoldet under en sigmoideoskopi.

Fordele og ulemper ved sigmoideoskopi i forhold til rektoskopi:

Fordele:

Sigmoideoskopi tillader undersøgelse af en større del af tarmen mere sikkert.

Sigmoideoskopi er mere patientvenlig end rektoskopi.

Biopsitagning og polypfjernelse er lettere ved sigmoideoskopi.

Sigmoideoskopi kan videodokumenteres.

Det assisterende personale kan følge med i undersøgelsen, hvilket bedrer samarbejdet ved biopsitagning og polypfjernelse.

Ulemper:

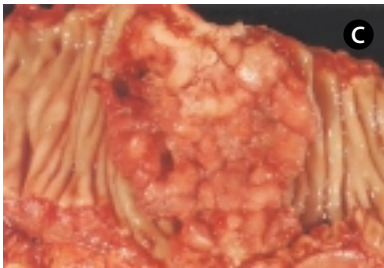
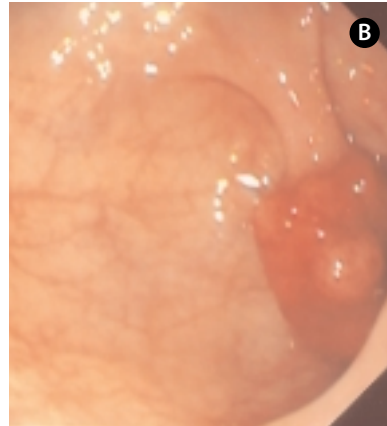
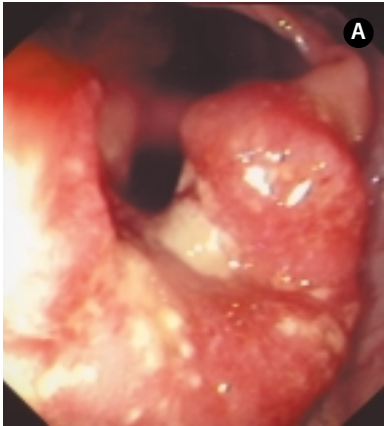
Sigmoideoskopi er mere ressourcekrævende end rektoskopi og bør udføres på sygehuse eller hos speciallæge.

3.1.3 Sammenligning af kolonoskopi med sigmoideoskopi kombineret med røntgenundersøgelse af colon

Store dele af litteraturen på dette område er præget af mindre, ikke randomiserede, og ikke blindede undersøgelser.

I et retrospektivt arbejde af Saito et al. af resultaterne hos 675 konsekutive patienter, som alle fik foretaget sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af colon, fandt man, at røntgenundersøgelse i forhold til skopi overså næsten hver anden polyp (16). Røntgenundersøgelse af colon overså 44% af polypper under 5 mm, 35% mellem 6-10 mm og 17% af polypper større end 11 mm. I en screeningsundersøgelse af Kewenter et al. overså røntgenundersøgelse af colon 25% af alle rektosigmoidale cancere (19). Disse resultater understreger nødvendigheden af, at røntgenundersøgelse af colon kombineres med en sigmoideoskopi.

Sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af colon kan uden problemer udføres samme dag, uden at det går ud over kvaliteten, såfremt der anvendes kuldioxid i stedet for atmosfærisk luft til at blæse



A. Kræftsvulst i tyktarm set med kolonoskop.

B. Polyp i tyktarm set med kolonoskop.

C. Operationspapirel med kræftsvulst i den opklippede tyktarm.

tyktarmen op under kolonoskopien. Den indblæste kuldioxid absorberes og har derfor ikke negativ indflydelse på kvaliteten af den efterfølgende røntgenundersøgelse. Eckardt et al. randomiserede 400 patienter til sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af colon enten samme dag eller på forskellige dage (20). Der var ingen forskel i røntgenundersøgelsesernes kvalitet mellem de to strategier.

Rex et al. bedømte røntgenundersøgelse af colons og kolonoskopiens relative sensitiviteter mhp. kolorektal cancer i et stort retrospektivt studie, hvor de gennemgik journalerne på 2193 konsekutive patienter med kolorektal cancer (21). I undersøgelsen deltog 20 hospitaler. Hvis kolonoskopet ikke var blevet ført til coecums bund, og man ved en senere røntgenundersøgelse af colon eller kolonoskopi diagnosticerede en cancer i coecum, blev den registreret som en overset cancer, selvom der var planlagt yderligere udredning efter den inkomplette kolonoskopi. Kolonoskopiens sensitivitet for kolorektal cancer var 95% mod 83% for røntgenundersøgelse af colon. Røntgenundersøgelsen var ikke bedre i højre colonhalvdel end i venstre. 25% af cancerne diagnosticeret ved kolonoskopi var Dukes' type A, mod kun 10% af cancerne diagnosticeret ved røntgenundersøgelse af colon, også når multivariantanalyse kompenserede for forskelle i henvisningsårsag. Kolonoskopi udført af gastro-

enterologer var mere sensitiv for cancer (98%) end kolonoskopi udført af ikke-gastroenterologer (87%).

Maxfield et al. sammenlignede retrospektivt røntgenundersøgelse af colon plus sigmoideoskopi med kolonoskopi hos patienter med kronisk blødning (rektal blødning, positiv afføringsprøve for blod eller jernmangelanæmi). Hos 96 patienter med normalt fund ved sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af colon fandt man ved kolonoskopi 15 cancere og hos 20 polypper > 10 mm. Man konkluderede, at kolonoskopi er røntgenundersøgelse af colon overlegen, når det gælder om at diagnosticere kolorektale cancere eller polypper (22).

Durdey et al. undersøgte prospektivt 66 patienter med kolorektale symptomer og en normal rektoskopi. Alle fik foretaget sigmoideoskopi, røntgenundersøgelse af colon og kolonoskopi. Signifikant flere patienter følte røntgenundersøgelse af colon mere ubehagelig end kolonoskopi. Sigmoideoskopi kombineret med røntgenundersøgelse af colon overså to cancere, en oralt i sigmoideum og en i descendens, samt polypper hos 5 patienter. Kolonoskopi overså en polyp i sigmoideum. Man konkluderede, at patienter med kolorektale symptomer primært bør undersøges med kolonoskopi (23).

Noorfleet et al. undersøgte prospektivt 114 patienter som ved sigmoideoskopi havde fået påvist mindst én polyp over 5 mm. Patienterne fik foretaget både en røntgenundersøgelse af colon og kolonoskopi. Fyrre af patienterne fik dog udført røntgenundersøgelsen som en enkeltkontrastundersøgelse. Røntgenundersøgelse af colon (dobbeltkontrastundersøgelse) overså polypper hos 23 patienter (kolonoskopi var guldstandard). I venstre side af colon (den del som nås med sigmoideoskopet) var sensitiviteten for polypper ved enkeltkontrastundersøgelse 55% og for dobbeltkontrastundersøgelse 76%. I højre side af colon var sensitiviteten for polypper for enkeltkontrastundersøgelse 13%, og for dobbeltkontrastundersøgelse 26%. Dobbeltkontrastundersøgelse påviste alle cancere. Man konkluderede, at patienter som ved sigmoideoskopi har fået påvist neoplastiske polypper skal have foretaget en supplerende kolonoskopi og ikke en røntgenundersøgelse (24).

Church undersøgte prospektivt patienter med blødning per rectum med kolonoskopi. Hos 78 patienter forefandt en røntgenundersøgelse af colon. Sensiviteten og specifiteten for røntgenundersøgelse af colon var 75%, henholdsvis 43% med henblik på polypper over 10 mm, når kolonoskopi anvendes som guldstandard (8).

Fork et al. undersøgte 250 patienter, som ved røntgenundersøgelse havde fået påvist polypper, og som blev henvist til kolonoskopi mhp. polypfjernelse. Det viste sig, at røntgenundersøgelse af colon overså 10% af alle polypper og at kolonoskopi overså 9% af alle polypper (25). I et andet studie undersøgte Fork et al. 2590 konsekutive patienter henvist til røntgenundersøgelse af colon. Patienterne blev fulgt i op til fem år og eftersporet i offentlige statistikker. Der blev i materialet beregnet en sensitivitet på 84% og en specificitet på 84% for polypper (26). For cancer beregnede Fork et al. i et andet arbejde en sensitivitet på 90% og en specificitet på 99% (27).

Rex et al. undersøgte i en prospektiv randomiseret undersøgelse 149 patienter over 40 år med ikke kraftig blødning per rectum og beregnede diagnostisk gevinst og omkostningseffekt ved sigmoideoskopi plus røntgenundersøgelse af colon versus kolonoskopi. Hvis den ene undersøgelse ikke var komplet blev patienterne automatisk henvist til den anden. Hvis røntgenundersøgelse af colon og sigmoideoskopi viste polypper over 5 mm blev patienterne henvist til kolonoskopi. Initial kolonoskopi diagnosticerede flere polypper < 9 mm. Man fandt ikke nogen forskel, hvad angik påvisning af cancer eller polypper >9 mm. Man konkluderede, at kolonoskopi som den første undersøgelse var mest cost-effective hos patienter over 55 år vedr. påvisning af neoplasmer (75% af patienterne var over 55 år). Hos patienter under 55 år var sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af colon mest omkostningseffektiv som første undersøgelse. Koloskopet blev ført til coecums bund i 92% af tilfældene (28).

Irvine et al. undersøgte prospektivt 71 patienter med blødning per rectum med sigmoideoskopi, røntgenundersøgelse af colon samt kolonoskopi (patienter med radiologisk mistanke om patologi blev skoperet igen). Når det drejede sig om diagnosticering af adenomer > 5 mm havde kolonoskopi en sensitivitet på 96% mod 71% for røntgenundersøgelse af colon plus sigmoideoskopi. Når det drejede sig om cancer havde kolonoskopi en sensitivitet på 100% mod 83% for røntgenundersøgelse af colon plus sigmoideoskopi. Man konkluderede, at kolonoskopi skal være den første undersøgelse hos patienter mistænkt for kolorektal cancer eller adenom (29).

Kewenter et al. udførte hos 1831 personer sigmoideoskopi plus røntgenundersøgelse af colon på grund af positiv fæces for blod i en screeningspopulation (19). Ethundredeoghalvfems patienter fik også udført en kolonoskopi, 55 fordi deres fæcesprøve var positiv ved

Fordele og ulemper ved kolonoskopi i forhold til røntgenundersøgelse af colon:

Fordele:

Kolonoskopi er røntgenundersøgelse af colon plus sigmoideoskopi overlegen til diagnostik af cancer eller adenom, både vedr. sensitivitet og specificitet.

Kolonoskopi udløser færre andre undersøgelser end røntgenundersøgelse af colon.

Kolonoskopi muliggør bioptering og fjernelse af polypper.

Kolonoskopi er trods prisen formentlig mere omkostningseffektiv som første undersøgelse med henblik på kolorektal cancer eller adenom, specielt hos ældre patienter.

Kolonoskopi medfører oftest ingen bestråling.

Ulemper:

Kolonoskopi medfører højere risiko end røntgenundersøgelse af colon (sedation, perforation og blødning).

Kolonoskopi er dyrere end røntgenundersøgelse af colon.

Undersøgelsesresultatet kan ikke, som ved røntgen af colon, arkiveres og dermed være tilgængeligt for senere eftersyn eller opgørelser.

retestning, 135 fordi røntgenundersøgelse af colon havde vist noget abnormt. Guldstandard var kolonoskopi plus 1 års opfølgning i cancerregistret. Røntgenundersøgelse af colon plus sigmoideoskopi havde en sensitivitet på 98% for cancere og en sensitivitet på 99% for adenomer > 1 cm. Dette er det eneste arbejde, der viser så høje sensitiviteter for sigmoideoskopi plus røntgenundersøgelse af colon. Begge disse sensitiviteter kan dog være for høje. Hvis en cancer overses er det ikke sikkert, at patienten registreres med kolorektal cancer i cancerregistret allerede i løbet af det følgende år. Kolonoskopi var guldstandard vedr. adenomer, men det var kun et fåtal af patienterne, der kom til kolonoskopi. Femogtyve procent af de rektosigmoidale cancere blev overset ved røntgenundersøgelse af colon, hvilket igen understreger nødvendigheden af en supplerende sigmoideoskopi.

Komplikationer: Stråledosis i forbindelse med en røntgenundersøgelse af colon overskrider den årlige maksimaldosis anbefalet af National Radiation Protection Board i 1985 (22). Sigmoideoskopi kompliceres med perforation i 0,01% af tilfældene (30). Røntgenundersøgelse af colon kompliceres med perforation i 0,02% af

tilfældene (10). Komplikationfrekvensen i forbindelse med kolonoskopi er højere end for sigmoideoskopi plus røntgenundersøgelse af colon og inkluderer blødning i 0,18% af tilfældene og perforation i 0,3% af tilfældene, hvis proceduren kombineres med bioptering (18).

Patient compliance: Durdey et al. undersøgte 66 patienter med både kolonoskopi og sigmoideoskopi plus røntgenundersøgelse af colon (21). Otteogfyrre procent af patienterne syntes, at røntgenundersøgelse af colon var belastende imod 23%, som fandt kolonoskopi ubehagelig.

3.1.4 Sigmoideoskopi kombineret med undersøgelse af afføring for blod

Kimmig et al. udførte kolonoskopi på 534 patienter med uspecificerede colonsymptomer, som var undersøgt for blod i afføringen med peroxidasetesten Hemocult®* (ingen diæt)(31). Fireogtyve patienter fik påvist et adenocarcinom, 22 af disse havde positiv afføring for blod. De to patienter med negativ undersøgelse havde begge en rectum cancer. Syvoghalvfjerds patienter havde mindst én polyp over 10 mm, 46 af disse havde positiv afføring for blod. Hos patienter med negativ afføring for blod var 11 polypper uden for sigmoideoskopets rækkevidde. Hvis disse patienter var blevet undersøgt for blod i afføringen og sigmoideoskopi, og patienter med positiv test for blod i afføringen var blevet videreundersøgt med kolonoskopi, havde man diagnosticeret alle cancere, men overset 11 polypper over 10 mm.

Leicester et al. undersøgte prospektivt 802 patienter med uspecificerede colonsymptomer (32). Patienterne blev undersøgt for blod i afføringen med Hemocult® (ingen diæt), sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af colon. Ved positiv undersøgelse fik patienten foretaget kolonoskopi selvom sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse af colon var normale. Ikke uventet var der i sådan en population en meget høj patient compliance (93%) sammenlignet med en screeningspopulation. Toogtyve af 26 patienter med coloncancer havde påvist blod i afføringen (sensitivitet 85%), mens det kun var 6 ud af 11 patienter med rectumcancer, som fik påvist blod i afføringen (sensitivitet 55%). Specifiteten for kolorektal cancer var 85%. Den lave sensitivitet for rectumcancer understreger nødvendigheden af at undersøgelse for blod i afføringen kombineres med sigmoideoskopi.

* Hemocult peroxidasetest omfatter et prøvesæt, hvor afføringen påsættes i to små huller på et plastikkort, som kan lukkes og forsendes i kuvert. På laboratoriet tilsættes reagens til prøvehullerne og efter et nøje fastlagt antal sekunder, aflæses graden af en mulig udviklet blå farve. (Oplysninger fra firmaet Triolab, som har den danske forhandling).

Kalra et al. undersøgte 154 patienter, som debuterede med kolo-
rektale symptomer (herunder blødning) og som senere fik diagno-
sticeret en kolorektal cancer (33). Patienterne blev undersøgt for
blod i afføringen (uden diæt) og sigmoideoskopi (99 patienter uden
blødning). Herefter blev patienterne randomiseret til røntgenun-
dersøgelse af colon eller kolonoskopi. Hvis røntgenundersøgelsen
var negativ blev patienten henvist til kolonoskopi. Femoghalvfems
af patienterne fik foretaget undersøgelse af afføringen for blod
(uden diæt). Resten fik ikke foretaget undersøgelsen, da der forelå
anamnestiske oplysninger om blødning per rectum. Sensitiviteten
(Hemoccult®) for Dukes' A cancer var 26% (10/38), for Dukes' B
69% (22/32) og for Dukes' type C 64% (16/25). Disse sensitiviteter
er lave, og især er det skuffende at sensitiviteten for Dukes' A cancer
er lav, da det netop er hos disse patienter man ville kunne forvente
en terapeutisk gevinst. Sensitiviteten for Dukes' A, B, C i det aktu-
elle materiale var for sigmoideoskopi henholdsvis 84, 90 og 82%.
For kolonoskopi var de samme sensitiviteter 88, 96 og 100%.

Hovendal et al. undersøgte prospektivt 308 patienter med andre
tarmsymptomer, normal rektoskopi og uden anamnestiske oplys-
ninger om blødning per rectum (34). Alle patienter fik foretaget af-
føringsundersøgelse for blod. Ved negativ prøve fik patienterne til-
budt røntgenundersøgelse af colon eller kolonoskopi, ved positiv
prøve blev de tilbudt en kolonoskopi. Hos 299 patienter var prøven
negativ, hos 9 var den positiv. To af patienterne med positiv test
havde en højresidig cancer, en havde et 8 mm stort adenom i sig-
moideum. Hos 4 patienter med negativ prøve fandt man cancer, tre
i rectum som var overset ved rektoskopi og en i coecum, som blev
påvist ved abdominal palpation efter den var overset ved røntgen-
undersøgelse af colon. Endvidere havde 4 patienter med negativ
prøve 4 store polypper (>10mm), heraf tre i sigmoideum. Man kon-
kluderede, at undersøgelse af colon kan prioriteres lavt hos patien-
ter med andre tarmsymptomer (uden blødning i anamnesen), nega-
tiv afføring for blod og normal rektoskopi ved erfaren undersøger
(man overså tre cancere i rectum).

Allison et al. sammenlignede tre forskellige tests for okkult blod i
afføringen i en screeningspopulation (13). Sensitiviteten for cancer
var lavest for Hemoccult-II® (37%), for Heme-Select® (immunolo-
gisk metode) var den 69% og for Hemoccult-Sensa® var den 79%.
De respektive specificiteter var 98%, 94% og 87%.

St John et al. sammenlignede fire forskellige tests for okkult blod hos 107 patienter med symptomgivende kolorektal cancer og hos 81 med asymptomatiske adenomer (14). Heme-Select® og Hemocult-Sensa® havde de højeste sensitiviteter for cancer på henholdsvis 97% og 94%. Heme-Select® havde en sensitivitet for adenomer (> 10 mm) på 76% og Hemocult-Sensa® en sensitivitet på 60%.

3.1.5 Endoskopi ved blødning fra endetarmen

Prevalens af blødning per rectum

Prevalensen af blødning er undersøgt i talrige studier (tabel 2.12). Frisk blod i eller på afføringen ses hos 7-16%, oftest som blod på toiletpapiret. En stor del af personerne havde dog slet ikke set efter blod (35). I en undersøgelse af 1213 personer over 40 år angav 20% at have haft blødning på et eller andet tidspunkt i fortiden, og heraf 4,5% inden for det sidste år (36).

Det kan således antages, at den kumulative prevalens er omkring 20% hos personer over 40 år, som årligt oplever blødning, medens prevalensen hos yngre patienter er ukendt.

Blødningstype

Langt de fleste studier af rektalblødning er retrospektive og/eller definerer ikke præcist hvilken type blødning, der er tale om (tabel 2.12). Der er få undtagelser:

Guillem et al. foretog en retrospektiv undersøgelse af 372 koloskoperede patienter, som blev inddelt efter blødningsmønstre: 1) kronisk blødning: multiple episoder med afgang af lyst eller mørkt blod, eller anæmi med positiv test for okkult blod (N=224), 2) nylig større blødning, som krævede indlæggelse og transfusion (N=93) og 3) akut stor blødning, som førte til overvejelser om eller udførelse af akut operation (N=55). Samlet fandtes 34% med cancer eller adenom: 13% karcinom og 21% adenom, heraf 35% højresidig, dvs. lokaliseret oralt for venstre colonfleksur. 76% af karcinomerne var Duke's A eller B. Ved kronisk blødning fandtes 41% cancer eller adenom (25% højresidig), ved nylig større blødning 24% (41% højresidig) og ved akut stor blødning 27% (53% højresidig). Hos patienter under 40 år fandtes fire med adenom og ingen med karcinom, medens der hos 40-50 årige fandtes en med karcinom og fem med adenomer. Forfatterne konkluderede, at der uanset blødningstype bør foretages primær kolonoskopi på grund af

den høje forekomst af højresidig cancer eller adenom (37). Det må dog kritiseres, at det retrospektive design ikke har muliggjort en underopdeling af "kronisk blødning".

Neugut et al. koloskoperede 861 patienter med rektalblødning og fandt 9% cancer og 25% adenomer (37).

Mant et al. koloskoperede prospektivt 145 patienter > 40 år med blødning og fandt 28% med cancer eller adenom. Blod opblandet i afføringen øgede risikoen for karcinom signifikant, medens andre blødningstyper (mørkt blod, blod på papiret, blod i toiletkummen) ikke var prediktive for cancer eller adenom (38).

Church (8) klassificerede prospektivt 269 patienter (ikke aldersopdelte) med blødning i 4 kategorier på basis af blødningsmønster, evt. ændring i afføringsmønster, slimafgang samt evt. familieanamnese vedr. kolorektal cancer eller adenom. Alle fik herefter udført anoskopi og kolonoskopi. De 4 kategorier var:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1. <i>Outlet bleeding</i>
N=115 | Frisk blod
Ingen familiær anamnese vedr.
kolorektal cancer eller adenom
Ingen ændring i afføringsmønstret
Ingen afgang af slim |
| 2. <i>Suspicious bleeding</i>
N=59 | Mørkt blod og/eller blod i eller
på fæces
Alle med familiær anamnese vedr.
kolorektal cancer eller adenom,
uanset blødningsmønster
Alle med ændring i afføringsmønstret,
uanset blødningsmønster
Alle med afgang af slim |
| 3. <i>Hemorrhage</i>
N=27 | Kraftig blødning, som indicerer
hospitalisering og transfusion |
| 4. <i>Occult bleeding</i>
N=68 | Blødningsanæmi og positiv
afføring for blod |

Karcinom fandtes hos henholdvis 5%, 22%, 12% og 19% i de fire kategorier, og tilsvarende fandtes adenomer over 1 cm hos 30%, 27%, 4% og 25%. Lokalisationen af cancer eller adenom var: 3% oralt for venstre colonfleksur ved *outlet bleeding*, mod 24% ved *suspicious bleeding*.

Ved *outlet bleeding* var den prædiktive værdi for venstresidig cancer eller adenom 34% mod kun 0,9% for højresidig cancer eller adenom.

Forfatteren konkluderede:

1. Alle patienter med rektalblødning bør primært undersøges med ano-rektoskopi, og et evt. blødningsfokus bør behandles. Ved fortsat blødning efter behandling bør der foretages kolonoskopi.
3. Patienter med outlet bleeding bør have foretaget sigmoideoskopi.
3. Patienter med *suspicious bleeding/hemorrhage/occult bleeding* bør koloskoperes.

Eckhardt et al. udførte i prospektivt regi kolonoskopi hos 320 konsekutive patienter med intermitterende afgang af frisk lyst blod og ingen familiær anamnese vedr. kolorektal cancer eller adenom. Der fandtes 2% med karcinom og 14% med adenomer, men ingen af cancerne og kun 10/45 adenomer var lokaliseret mere end 50 cm oppe. Sammenlignet med en kontrolgruppe uden blødning eller disposition til kolorektal cancer eller adenom fandtes i blødningsgruppen ingen øget risiko for cancer eller adenom over 50 cm oppe. Denne risiko var derimod signifikant øget ved okkult blødning (N=173) eller afgang af mørkt blod (N=36). Man konkluderede, at sigmoideoskopi med eftersyn af 50 cm er sufficient hos patienter med intermitterende afgang af frisk lyst blod .

Prevalens af cancer eller adenom ved kolonoskopi

Den samlede prevalens af cancer eller adenom er angivet i to arbejder med ialt 908 patienter til 13-34% (37, 39), medens fem arbejder med tilsammen 1350 patienter angiver 2-13% med karcinom og 8-26% med adenomer (8, 37, 38, 40, 41).

Lokalisation af cancer eller adenom i colon og rectum

I to artikler med i alt 641 patienter er prevalensen af højresidig cancer eller adenom anført til 30-35% (8, 37).

Cancer eller adenom i relation til alder

a. Patienter > 40 år:

Karcinom hos 11-15% og adenomer hos 8-19% i 3 serier med i alt 498 patienter (38, 40, 42).

b. *Patienter < 40 år:*

Karcinom hos 0% og adenomer hos 5-11% i 2 serier med i alt 474 patienter (37, 43).

Risikofaktorer for cancer eller adenom

Fem arbejder har undersøgt mulige prediktive faktorer for forekomst af kolorektal cancer eller adenom ved blødning. I ét arbejde fandtes ingen statistisk signifikante faktorer, medens de øvrige fire studier med i alt 1081 patienter fandt følgende statistisk signifikante faktorer:

Blod opblandet i afføring: (8, 38, 41, 44)

Blod uden på afføring: (44)

Anoskopi ved rektalblødning

To arbejder har evalueret værdien af anoskopi i forbindelse med sigmoideoskopi eller kolonoskopi for rektal blødning. Hos 102 patienter <50 år viste anoskopi sig klart bedre end sigmoideoskopi til at påvise hæmorrhoider som blødningsårsag (11), og et andet studie af 115 patienter viste, at anoskopi påviste perianal blødningsårsag hos 99% mod kun 78% ved sigmoideoskopi eller kolonoskopi (1).

Sigmoideoskopi ved rektalblødning

I tre arbejder er indførlængden ved sigmoideoskopi bedømt. I to studier af i alt 6015 patienter angives den gennemsnitlige indføring til 48 og 49 cm, men det angives ikke, om dette blot er målt på skopet. Varigheden af undersøgelsen var henholdsvis 6 og 12 minutter (3, 6). Et studie af 52 patienter anvendte røntgenkontrol til bedømmelse af indføringens længde i forhold til colonsegmenterne. Hos 74% var skopet indført til 60 cm, hos 14% 40-59 cm, hos 7% 25-39 cm og hos 5% kun til under 25 cm. Ved røntgenkontrol viste det sig imidlertid, at indføring til 60 cm kun hos 45% sikrede undersøgelse af hele sigmoideum, og indføring til 40-59 cm kun sikrede undersøgelse af hele sigmoideum hos 17%. Man konkluderede, at sigmoideoskopi ikke sikrer undersøgelse af hele colon sigmoideum (4).

Prevalensen af cancer eller adenom fundet ved sigmoideoskopi var i tre arbejder med ialt 2090 patienter 8-13% (6, 45, 46). I et arbejde med 1015 patienter fandtes der henholdsvis cancer og adenomer hos 0 og 3% af 20-40 årige, 1% og 7% hos 40-60 årige og 3% og 6% hos 60-89 årige (6), medens et andet hos <40 årige uden angivelse af

samlet patientantal viste “meget få med cancer eller adenom”, nemlig én patient med karcinom og tre med adenomer (37).

3.1.6 Patienter med jernmangelanæmi

Meget få studier omhandler udredning af patienter med jernmangelanæmi uden samtidige kolorektale symptomer. Ofte indgår patienter med jernmangelanæmi sammen med patienter med positiv afføring for blod og blødning per rectum i en samlet gruppe, når forskellige udredningsstrategier undersøges. Ved jernmangelanæmi vil vi forstå, at patienten foruden nedsat hæmoglobin også har lavt s-ferritin (47-51).

Kepczyk et al. undersøgte prospektivt 70 patienter (64 år) med jernmangelanæmi med gastroskopi og kolonoskopi (52). Alle patienter fik optaget en omhyggelig anamnese. Kolonoskopi fandt en potentiel blødningsårsag hos 21 (30%) af patienterne. Fire patienter havde cancer, syv havde polypper, seks havde vaskulære malformationer, fire havde hæmoroïder og en havde mb. Crohn. Gastroskopi fandt en potentiel årsag hos 39 (56%). Tolv patienter (17%) havde ved både kolono- og gastroskopi potentielle læsioner, som kunne forklare anæmien. Afføring for blod kunne ikke bruges til at identificere patienter med høj risiko for en betydende læsion. Konklusionen var, at gastroskopi og kolonoskopi identificerer en blødningsårsag hos de fleste patienter med anæmi. Det konkluderes endvidere, at biopsi fra tyndtarmen er essentiel hos patienter, hvor man ikke har nogen endoskopisk forklaring på blødningen. Man kan indvende mod et studie som dette, at det kun arbejder med potentielle blødningsårsager, og det er vanskeligt at vurdere ikke-blødningsstigmatiserede forandringer i blodkar som betydning for en påvist anæmi. Imidlertid er der ingen tvivl om, at både gastroskopi og kolonoskopi har en meget fremtrædende plads i udredningen af patienter med jernmangelanæmi, hvad enten patienten har gastrointestinale symptomer eller ej.

Brand et al. kolonoskoperede 95 patienter pga. positiv afføringsprøve for blod eller jernmangel anæmi (53). Man fandt signifikante læsioner hos 23%, herunder kolorektal cancer hos 10% og polypper over 5 mm hos 10%.

3.1.7 Patienter med tarmsymptomer uden blødning

Den foreliggende litteratur vedrørende diagnostisk strategi hos patienter med colonsymptomer uden anamnesticke oplysninger om blødning per rectum er sparsom (tabel 2.12). Studierne omfatter et

beskedent antal patienter, og oplysningerne om tarmsymptomerne er sparsomme.

Hovendal et al. undersøgte prospektivt 308 patienter med colon irritable symptomer, dvs. skiftende afføringsvaner, ukarakteristiske abdominale smerter og meteorisme (34). Symptomerne skulle have været tilstede inden for de sidste seks måneder. På indgangstidspunktet skulle der foreligge normal rektoskopi og rektaleksploration. Patienter med synlig blødning indgik ikke i undersøgelsen. Alle patienter fik foretaget afføringsundersøgelser for blod. Ved negativ prøve fik patienterne tilbudt en røntgenundersøgelse af colon eller en kolonoskopi, ved positiv prøve fik de tilbudt en kolonoskopi. Hos 299 patienter var prøven negativ, hos ni var den positiv. To af patienterne med positiv test havde en højresidig cancer, en havde et otte mm stort adenom i sigmoideum. Hos 280 af de 299 patienter med negativ afføringsundersøgelse fandtes ingen patologi. Hos fire patienter med negativ prøve fandt man en cancer, heraf tre i rectum (overset ved rektoskopi) og en i coecum som blev påvist ved abdominal palpation efter at være blevet overset ved røntgenundersøgelse af colon. Endvidere havde 4 patienter med negativ afføringsprøve 4 polypper >10mm, heraf tre i sigmoideum. Man konkluderede, at undersøgelse af colon kan prioriteres lavt hos patienter med colon irritable symptomer uden blødning, negativ afføringsprøve og normal rektoskopi ved erfaren undersøger (man overså tre cancere i rectum). Hvis man i stedet for rektoskopi havde udført en sigmoideoskopi kunne man have diagnosticeret de tre oversete cancere i rectum i gruppen af patienter med negativ fæcesprøve. Den oversete coecumcancer kunne man selvfølgelig ikke nå med et sigmoideoskop, men man kunne diagnosticere den ved palpation som i det aktuelle studie. Tre af de fire oversete polypper med negative afføringsprøver ville man ligeledes kunne diagnosticere ved sigmoideoskopi. Risikoen for at overse malign sygdom hos patienter med colon irritable lignende symptomer uden blødning i anamnesen og med negativ sigmoideoskopi og negativ fæces occult blod er meget lille, i aktuelle studie 0,3%, hvis man ser bort fra, at man palperede den påviste coecumtumor. Alle patienter, som fik påvist cancer, var over 67 år gamle.

Rex et al. randomiserede 149 patienter over 40 år (63 år) med kolo-
rektale symptomer men uden tegn på blødning (ingen oplysninger
om blod i afføring, normal hemoglobin, mindst en prøve negativ for

blod) til kolonoskopi eller sigmoideoskopi plus røntgenundersøgelse af colon (54). Man fandt kun én cancer i undersøgelsen og konkluderede, at prævalensen af kolorektal cancer i en population som den ovenfor beskrevne er tæt på den, man finder, i baggrundsbefolkningen. Denne konklusion er ikke tilladelig på baggrund af så lille et materiale, men det er rigtigt, at prævalensen af cancer var lav.

Disse studier tyder på, at hyppigheden af kolorektal cancer i denne patientgruppe er lav.

I Hovendals arbejde blev undersøgelse for blod i fæces kombineret med rektoskopi, og en væsentlig del af de cancere, der ikke blev fundet, var oversete rectumcancere.

I begge arbejder er der anvendt et testsystem til afføringsundersøgelser for blod, som er mindre følsomme for cancer og store adenomer end Hemocult-Sensa®.

3.1.8 Sammenfatning og konklusion

Det må fastslås, at litteraturen på dette område både kvantitativt og kvalitativt er spinkel, således at ikke alle konklusioner og anbefalinger er evidensbaserede, men på flere punkter overvejende hviler på projektgruppens opfattelse af god klinisk praksis. Desuden bør det anføres, at ingen af de nedenfor omtalte undersøgelsesmetoder har en 100% diagnostisk sensitivitet.

Projektgruppen ønsker at understrege, at klinikerens diagnostiske overvejelser foruden at tage hensyn til officielle anbefalinger også – som hidtil – bør omfatte et individuelt skøn, der af og til overvejende baseres på erfaring og intuition. Heri indgår også en vurdering af den forventede diagnostiske og terapeutiske konsekvens af en given undersøgelse, især i lyset af en evt. samtidig svær komplicerende lidelse og af hensyn til patienternes ønsker og livskvalitet. Sådanne overvejelser bør i detaljer anføres i patientens journal.

De enkelte undersøgelsesmetoder:

Abdominal palpation

Bør foretages hos alle patienter med kolorektale symptomer (D).

Rektaleksploration

Bør fortsat anvendes som første undersøgelse hos alle patienter med kolorektale symptomer (D).

Anoskopi

Bør foretages hos alle patienter med frisk rød blødning for at afklare evt. blødningsårsag i analkanalen (D).

Rektoskopi

Undersøgelse med stift skop er en forældet undersøgelse, som ikke bør have nogen plads i fremtidig diagnostik hos patienter med kolorektale symptomer (A).

Sigmoideoskopi

Bør fremover anvendes som primær endoskopisk undersøgelse ved mistanke om kolorektal cancer. Har en høj sensitivitet for cancer eller adenom i venstre colonhalvdel og i rectum (A). Den er dyrere og kræver mere oplæring end ano- og rektoskopi, men den er velegnet som ambulante undersøgelse og mere patientvenlig end rektoskopi med stift skop.

Kombinationen af sigmoideoskopi og undersøgelse af afføring for blod med en følsom metode kan påvise mere end 90% af alle kolorektale cancere (B).

Kolonoskopi

Er den undersøgelse, som har den højeste sensitivitet for kolorektal cancer eller adenom (A), men den er dyr og specialistkrævende. Kolonoskopi kræver omfattende oplæring og er mere ubehagelig for patienten end sigmoideoskopi. Kolonoskopi påviser flere cancere og adenomer end sigmoideoskopi kombineret med afføringsundersøgelse for blod.

Røntgenundersøgelse af colon

Røntgenundersøgelse af colon bør fremover kun anvendes som supplement til kolonoskopi, når denne ikke har kunnet gennemføres til coecums bund (A). I en overgangsperiode kan undersøgelsen dog anvendes som alternativ til kolonoskopi indtil kolonoskopi-kapaciteten er tilpasset den nye undersøgelsesstrategi.

Sensitiviteten for kolorektal cancer eller adenom er meget undersøgerafhængig. På store centre, hvor man har en særlig interesse i røntgenundersøgelse af colon, har den haft næsten samme sensitivitet som kolonoskopi, men i daglig klinik er kolonoskopi overlegen, også fordi kolonoskopi kan anvendes både diagnostisk og terapeutisk.

Undersøgelsen bør altid udføres med dobbeltkontrastmetoden, idet enkeltkontrastundersøgelsen er forældet til rutine diagnostik og bør

kun anvendes i den akutte diagnostik af colonileus (B). I henhold til Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse fra 1999 om anvendelse af åbne radioaktive kilder, henstilles der til, at patienten undgår overflødige radioaktive kilder, og røntgenundersøgelse bør også af den grund ikke anvendes ved den primære udredning.

Røntgenundersøgelse bør *altid* forudgås af sigmoideoskopi (B).

Afføring for blod

Undersøgelsen anvendes sammen med sigmoideoskopi i udredningen af patienter med ændret afføringsmønster som eneste symptom (A). Der bør anvendes en mere sensitiv metode (Hemoccult-Sensa®) end ved screening af asymptomatiske personer (Hemoccult-II®)(B). Når Hemoccult-testsystemerne fremhæves, skyldes det alene, at de endnu er de eneste testsystemer med dokumenteret effekt i klinisk kontrollerede undersøgelser. Da testresultaternes kvalitet er meget afhængige af en systematisk analyseprocedure, bør undersøgelserne foregå i klinisk biokemiske laboratorier med fastlagte kvalitetskontrollsystemer.

TABEL 3.1.1.

Fæces for blod med Hemoccult®, Hemoccult-II® og Hemoccult-Sensa® til diagnostik af kolorektal cancer:

Forfatter (publ. År)	Problem	Mål	Test	Standard	N	Sens.	Spec.	Evidens
Kimming (1989) (31)	Patienter henvist til kolonoskopi	Cancer og polyp over 1 cm	Hemoccult®	Kolonoskopifund	534	0,67	0,93	2b
Hovendal (1990) (34)	Colon irritable	Cancer	Hemoccult II®	Cancer ved kolonoskopi og evt. suppl. røntgen	209	0,33	0,98	1b
Jensen (1994) (55)	Ændrede afføringsvaner	Cancer	Hemoccult II®	Registerdiagnose	9134	0,73	0,95	1b
Allison (1996)(13)	Screening	Cancer og polyp over 1 cm	Hemoccult II®	Diagnosen efter 2 års observation	8065	0,32	0,98	1b
Allison (1996) (13)	Screening	Cancer	Hemoccult II®	Diagnosen efter 2 års observation	8065	0,37	0,98	1b
Rozen (1997) (56)	Screening af risikopopulation	Cancer og polyp over 1 cm	Hemoccult II®	Sigmoideoskopi og/eller kolonoskopi	403	0,63	0,95	2b
St John (1993) (14)	Testpopulation med og uden cancer (1993)	Cancer	Hemoccult Sensa®	Kendt cancer	188	0,94	0,96	2b
Allison (1996) (13)	Screening	Cancer og polyp over 1 cm	Hemoccult Sensa®	Diagnosen efter 2 års observation	7904	0,74	0,87	1b
Allison (1996) (13)	Screening	Cancer	Hemoccult Sensa®	Diagnosen efter 2 års observation	7904	0,79	0,87	1b
Rozen (1997) (56)	Screening af risikopopulation	Cancer og polyp over 1 cm	Hemoccult Sensa®	Sigmoideoskopi og/eller kolonoskopi	403	0,63	0,92	2b
Rozen (1999) (57)	Screening af risikopopulation	Cancer og polyp over 1 cm	Hemoccult Sensa®	Sigmoideoskopi og/eller kolonoskopi	944	0,37	0,94	2b

3.1.9 Anbefalet undersøgelsesprogram

Patienter under 40 år har en meget lav risiko for kolorektal cancer og retningslinier for undersøgelse af denne patientgruppe falder uden for denne rapports rammer, således at *nedestående kun gælder for patienter ≥ 40 år.*

Med henblik på vurdering af risiko for udvikling af kolorektal cancer skal *alle* patienter ≥ 40 år med blødning eller andre tarmsymptomer primært udspørges om kolorektal cancer, polypper eller kronisk inflammatorisk tarmsygdom i anamnesen, samt om forekomst før 50 års alderen af kolorektal cancer, polypper eller endometrie-cancer hos 1. grads slægtninge, dvs. forældre, søskende og børn. På denne baggrund kan patienterne inddeles i:

1. Højrisikopatienter:

Højrisikopatienter er patienter med tidligere kolorektal cancer, polypper og inflammatorisk tarmsygdom og/eller forekomst af kolorektal cancer, polypper og endometricancer hos 1. grads slægtninge < 50 år.

2. Alle andre patienter:

Er patienter med samme risiko som i gennemsnitsbefolkningen.

Anbefalet undersøgelsesprogram

1. Højrisikopatienter

Kolonoskopi

– i familier med familær adenomatøs polypose dog sigmoideoskopi

2. Alle andre patienter

Basale undersøgelser hos alle

Vurdering af almentilstand

Abdominal palpation

Rektal eksploration

Gynækologisk undersøgelse hos kvinder

Hemoglobinmåling (måling af blodprocent)

og

Sigmoideoskopi

Ved normal sigmoideoskopi foretages derefter afhængigt af symptomer

frisk blødning som eneste symptom

Anoskopi

ikke-frisk blødning +/- ændret afføringsmønster

Kolonoskopi

afføringsændring i >1 måned som eneste symptom

Afføring for blod
(Hemoccult-Sensa®)

- ved *positiv afføringsprøve*

Kolonoskopi

- ved *negativ afføringsprøve*

Klinisk revurdering
efter 3 mdr.

- ved *fortsatte symptomer* efter 3 mdr.

Kolonoskopi

jernmangelanæmi (lav hemoglobin og lavt s-ferritin)
som eneste symptom

Gastroskopi
og kolonoskopi
som led i almen
udredning

Diagnostisk strategi ved mulig kolorektal cancer

undtagen familier med FAP eller HNPCC

Patienter ≥ 40 år med

blødning per anum og/eller
ændret afføringsmønster > 1 måned og/eller
jernmangelanæmi
(samt efter individuelt skøn ved smerter,
vægttab eller anden uforklarlig dyspepsi)



Hos alle patienter udføres

vurdering af almentilstand
abdominal palpation
rektal eksploration
GU hos kvinder
Hb måling



Tidl. kolorektal cancer eller adenom, kronisk
inflammatorisk tarmsygdom, endometriecancer
eller
1. grads slægtning med kolorektal cancer, adenom,
eller endometriecancer

Ingen øget risiko for
kolorektal cancer

Frisk blødning
alene

Ikke-frisk
blødning

Aff.ændring
 > 1 md. alene

Jernmangel-
anæmi

Anoskopi

Sigmoideoskopi

i.a.

i.a.

i.a.

i.a.

Afsluttes

Hemoccult-Sensa® x 3

Pos.

Neg.

Revurdering efter 3 mdr.

Symptomer

Symptomfri

Afsluttes

Overvej

Gastroskopi

og

Kolonoskopi

Checkskema. Patient \geq 40 år: Mistanke om kolorektal cancer?

Patientens navn: _____

CPR-nr.: _____

Dato: _____ Sign: _____

- | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---|--|--|--|
| Blødning per rectum | <input type="checkbox"/> | } | <i>Mistanke om kolorektal cancer ved et ja</i> | | |
| Ændrede afføringsvaner > 1 måned | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Jernmangelanæmi (s-ferritin < 55 g/l) | <input type="checkbox"/> | | | | |

Praktiserende læge udfører:

- | | | | |
|---|--------------------------|--|--|
| ❖ Vurdering af almentilstand | <input type="checkbox"/> | | |
| ❖ Abdominal palpation | <input type="checkbox"/> | | |
| ❖ Rektal eksploration | <input type="checkbox"/> | | |
| ❖ Gynækologisk undersøgelse hos kvinder | <input type="checkbox"/> | | |
| ❖ Hæmoglobin | <input type="checkbox"/> | | |

og henviser til

Sigmoideoskopi

Sigmoideoskopi normal:

- | | | | | | |
|---|--------------------------|---|--------------------------|--|--|
| ❖ Frisk blødning pr. rectum, normal sigmoideoskopi | <input type="checkbox"/> | → anoskopi | <input type="checkbox"/> | | |
| ❖ Ikke frisk blødning pr. rectum og normal sigmoideoskopi | <input type="checkbox"/> | → kolonoskopi | <input type="checkbox"/> | | |
| ❖ Afføringsændring > 1 måned og normal sigmoideoskopi | <input type="checkbox"/> | → fæces for blod x 3 (Hemoccult-Sensa®) | <input type="checkbox"/> | | |
| positiv afføringsprøve | <input type="checkbox"/> | → kolonoskopi | <input type="checkbox"/> | | |
| negativ afføringsprøve | <input type="checkbox"/> | → klinisk revurd efter 3 mdr. | <input type="checkbox"/> | | |
| fortsat symptomer efter 3 mdr. | <input type="checkbox"/> | → kolonoskopi | <input type="checkbox"/> | | |
| ❖ Jernmangelanæmi (s-ferritin < 55: g/l) | <input type="checkbox"/> | → gastroskopi og kolonoskopi | <input type="checkbox"/> | | |

Litteratur

- (1) Kelly SM, Sanowski RA, Foutch PG, Bellapravalu S, Haynes WC. A prospective comparison of anoscopy and fiberoendoscopy in detecting anal lesions. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(6):658-660. (1b)
- (2) Greene FL. Distribution of colorectal neoplasms. A left to right shift of polyps and cancer. *Am Surg* 1983;49(2):62-65. (2b)
- (3) Traul DG, Davis CB, Pollock JC, Scudamore HH. Flexible fiberoptic sigmoidoscopy – the Monroe Clinic experience. A prospective study of 5000 examinations. *Dis Colon Rectum* 1983;26(3):161-166. (2b)
- (4) Ott DJ, Wu WC, Gelfand DW. Extent of colonic visualization with the fiberoptic sigmoidoscope. *J Clin Gastroenterol* 1982;4(4):337-341. (2b)
- (5) Spencer RJ, Wolff BG, Ready RL. Comparison of the rigid sigmoidoscope and the flexible sigmoidoscope in conjunction with colon x-ray for detection of lesions of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1983;26(10):653-655. (1b)
- (6) McCallum RW, Meyer CT, Marignani P, Cane E, Contino C. Flexible sigmoidoscopy: diagnostic yield in 1015 patients. *Am J Gastroenterol* 1984;79(6):433-437. (3b)
- (7) Knutson CO, Max MH. Value of colonoscopy in patients with rectal blood loss unexplained by rigid proctosigmoidoscopy and barium contrast enema examinations. *Am J Surg* 1980;139(1):84-87. (2b)
- (8) Church JM. Analysis of the colonoscopic findings in patients with rectal bleeding according to the pattern of their presenting symptoms. *Dis Colon Rectum* 1991;34(5):391-395. (2b)
- (9) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112(2):594-642. (4)
- (10) Han SY, Tishler JM. Perforation of the colon above the peritoneal reflection during the barium-enema examination. *Radiology* 1982;144(2):253-255. (4)
- (11) 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;348:1472-1477. (1b)
- (12) Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-1471. (1b)
- (13) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334(3):155-159. (1b)
- (14) St.John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal cancer og adenoma. *Gastroenterology* 1993;104(6):1661-1668 (1b).

- (15) Fleisher M, Winawer SJ, Zauber AG, Smith C, Schwartz MK. Accuracy of fecal occult blood test interpretation. National Polyp Study Work Group. *Ann Intern Med* 1991;114(10):875-876. (1b)
- (16) Saito Y, Slezak P, Rubio C. The diagnostic value of combining flexible sigmoidoscopy and double-contrast barium enema as a one-stage procedure. *Gastrointest Radiol* 1989;14(4):357-359. (1b)
- (17) Vellacott KD, Amar SS, Hardcastle JD. Comparison of rigid and flexible fiberoptic sigmoidoscopy with double contrast barium enemas. *Br J Surg* 1982;69(7):399-400. (1b)
- (18) Brandeau ML, Eddy DM. The workup of the asymptomatic patient with a positive fecal occult blood test. *Med Decis Making* 1987;7(1):32-46. (4)
- (19) Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglund E. The yield of flexible sigmoidoscopy and double-contrast barium enema in the diagnosis of neoplasms in the large bowel in patients with a positive Hemoccult test. *Endoscopy* 1995;27(2):159-163. (1b)
- (20) Eckardt VF, Kanzler G, Willems D. Same-day versus separate-day sigmoidoscopy and double contrast barium enema: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 1989;35(6):512-515. (1b)
- (21) Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112(1):17-23. (4)
- (22) Maxfield RG, Maxfield CM. Colonoscopy as a primary diagnostic procedure in chronic gastrointestinal tract bleeding. *Arch Surg* 1986;121(4):401-403. (4)
- (23) Durdey P, Weston PM, Williams NS. Colonoscopy or barium enema as initial investigation of colonic disease. *Lancet* 1987;2:549-551. (1b)
- (24) Norfleet RG, Ryan ME, Wyman JB, Rhodes RA, Nunez JF, Kirchner JP et al. Barium enema versus colonoscopy for patients with polyps found during flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991;37(5):531-534. (1b)
- (25) Fork FT. Double contrast enema and colonoscopy in polyp detection. *Gut* 1981;22(11):971-977. (2b)
- (26) Fork FT, Lindstrom C, Ekelund GR. Reliability of routine double-contrast examination (DCE) of the large bowel in polyp detection: a prospective clinical study. *Gastrointest Radiol* 1983;8(2):163-172. (2b)
- (27) Fork FT, Lindstrom C, Ekelund G. Double contrast examination in carcinoma of the colon and rectum. A prospective clinical series. *Acta Radiol [Diagn] (Stockh)* 1983;24(3):177-188. (2b)
- (28) Rex DK, Weddle RA, Lehman GA, Pound DC, O'Connor KW, Hawes RH et al. Flexible sigmoidoscopy plus air contrast barium enema versus colonoscopy for suspected lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1990;98(4):855-861. (1b)

- (29) Irvine EJ, O'Connor J, Frost RA, Shorvon P, Somers S, Stevenson GW et al. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy vs colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. *Gut* 1988;29(9):1188-1193. (1b)
- (30) Winawer SJ. Screening for colorectal cancer: an overview. *Cancer* 1980;45(5 Suppl):1093-1098. (2a)
- (31) Kimmig JM, Strauch M, Hallen M. Negative Haemocult test in malignant and pre-malignant lesions of the colon. Validation of the Haemocult test with total colonoscopy. *Endoscopy* 1989;21(3):136-140. (2b)
- (32) Leicester RJ, Lightfoot A, Millar J, Colin-Jones DG, Hunt RH. Accuracy and value of the Hemocult test in symptomatic patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286(6366):673-674. (2b)
- (33) Kalra L, Hamlyn AN. Comparative evaluation of investigations for colorectal carcinoma in symptomatic patients. *Postgraduate Med J* 1998;64:666-668. (1b)
- (34) Hovendal CP, Kronborg O, Hem J, Grinsted P, Fenger C. Rectoskopi og Hemocult II ved colon irritabile. En prospektiv undersøgelse. *Ugeskr Laeger* 1991;153(41):2903-2905. (3b)
- (35) Dent OF, Goulston KJ, Zubrzycki J, Chapuis PH. Bowel symptoms in an apparently well population. *Dis Colon Rectum* 1986;29(4):243-247. (4)
- (36) Byles JE, Redman S, Hennrikus D, Sanson-Fisher RW, Dickinson J. Delay in consulting a medical practitioner about rectal bleeding. *J Epidemiol Community Health* 1992;46(3):241-244. (4)
- (37) Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, Bodian CA. The impact of colonoscopy on the early detection of colonic neoplasms in patients with rectal bleeding. *Ann Surg* 1987;206(5):606-611. (4)
- (38) Mant A, Bokey EL, Chapuis PH, Killingback M, Hughes W, Koorey SG et al. Rectal bleeding. Do other symptoms aid in diagnosis? *Dis Colon Rectum* 1989;32(3):191-196. (2b)
- (39) Fernandez E, Linares A, Alonso JL, Sotorrio NG, de I, V, Artimez ML et al. Colonoscopic findings in patients with lower gastrointestinal bleeding send to a hospital for their study. Value of clinical data in predicting normal or pathological findings. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88(1):16-25.
- (40) Goulston KJ, Cook I, Dent OF. How important is rectal bleeding in the diagnosis of bowel cancer and polyps? *Lancet* 1986;2:261-265.
- (41) Metcalf JV, Smith J, Jones R, Record CO. Incidence and causes of rectal bleeding in general practice as detected by colonoscopy. *Br J Gen Pract* 1996;46(404):161-164.
- (42) Nørrelund N, Nørrelund H. Colorectal cancer and polyps in patients aged 40 years and over who consult a GP with rectal bleeding. *Fam Pract* 1996;13(2):160-165.
- (43) Korkis AM, McDougall CJ. Rectal bleeding in patients less than 50 years of age. *Dig Dis Sci* 1995;40(7):1520-1523.

- (44) Fijten GH, Starmans R, Muris JW, Schouten HJ, Blijham GH, Knottnerus JA. Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. *Fam Pract* 1995;12(3):279-286.
- (45) Chapuis PH, Goulston KJ, Dent OF, Tait AD. Predictive value of rectal bleeding in screening for rectal and sigmoid polyps. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6481):1546-1548.
- (46) Vipond MN, Moshakis V. Four-year evaluation of a direct-access fibreoptic sigmoidoscopy service. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78(1):23-26.
- (47) Baumann KS, Seifert B, Michel B, Ruegg R, Fehr J. Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory rheumatic disease anaemia. *Br J Haematol* 1995;91(4):820-826. (2b)
- (48) Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1990;93(2):240-245. (2b)
- (49) Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990;88(3):205-209. (1b)
- (50) Kis AM, Carnes M. Detecting iron deficiency in anemic patients with concomitant medical problems. *J Gen Intern Med* 1998;13(7):455-461.
- (51) Mazza J, Barr RM, McDonald JW, Valberg LS. Usefulness of the serum ferritin concentration in the detection of iron deficiency in a general hospital. *Can Med Assoc J* 1978;119(8):884-886.
- (52) Kepczyk T, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron- deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995;40(6):1283-1289.
- (53) Brand EJ, Sullivan BH, Jr., Sivak MV, Jr., Rankin GB. Colonoscopy in the diagnosis of unexplained rectal bleeding. *Ann Surg* 1980;192(1):111-113.
- (54) Rex DK, Mark D, Clarke B, Lappas JC, Lehman GA. Flexible sigmoidoscopy plus air-contrast barium enema versus colonoscopy for evaluation of symptomatic patients without evidence of bleeding. *Gastrointest Endosc* 1995;42(2): 132-138.
- (55) Jensen BM, Holtved E, Kronborg O, Norgard JR, Fenger C. Rektoskopi and Hemocult-II som initial diagnostik. Procedure hos patienter med symptomer på colon irritable. *Ugeskr Laeger* 1994;156(34):4795-4797, 4800.
- (56) Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal cancer og adenomera. *Dig Dis Sci* 1997;42(10):2064-2071.
- (57) Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Eliminating the need for dietary restrictions when using a sensitive guaiac fecal occult blood test. *Dig Dis Sci* 1999;44(4):756-760.
- (58) Kronborg O, Burcharth F, Bülow S, Christiansen J, Gandrup P, Hanberg F, Harling H, Rasmussen PC, Jakobsen A, Mejer J, Fenger C. Editors Dansk Kirurgisk Selskab. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. *Ugeskr Laeger* 1998; Klaringsrapport nr. 4.

3.2 Nye teknologier til diagnostik af kolorektal cancer

Virtuel kolonoskopi med CT-/MR teknik

Virtuel kolonoskopi er en noninvasiv billeddannende teknik, hvor der i en computer behandles CT eller MR skanningsdata, således at der dannes billeder, der simulerer kolonoskopi. Den nye teknik blev første gang beskrevet i 1994 af DJ Vining (1).

I løbet af de sidste fire år er simuleret endoskopisk billeddannelse videreudviklet, og det er blevet en lovende diagnostisk metode til undersøgelse af hulorganer. Virtuel-endoskopi er allerede anvendt med succes til visualisering af luftveje, bihuler, led, blære, mavesæk, galdeveje, tyktarm og blodkar.

3.2.1 CT-virtuel kolonoskopi

CT-virtuel kolonoskopi kan inddeles i fire trin. 1. Tarmudrensning, 2. Luftfyldning, 3. Spiral CT-skanning og 4. Computer billeddannelse.

Tarmudrensning

Tarmudrensning er nødvendig for at undgå afføring og væskeartefakter (tekniske fejl i billedet). Der kan anvendes de samme udrensningsmetoder, som ved almindelig kolonrøntgenundersøgelse eller som til konventionel kolonoskopi. Der forsøges i øjeblikket med mærkning af afføring, så tarmudrensning kan undgås. Ved *fecal tagging* drikker patienten et kontraststof inden undersøgelsen. Derved indeholder tarmindeholdet kontrast på skanningstidspunktet og det er muligt at foretage en "computer udrensning", idet computeren fjerner det mærkede tarmindehold fra billederne.

Luftfyldning

Tyktarmen insuffleres med atmosfærisk luft eller kuldioxid via et rektalt rør. Der kan gives glukagon i.v. for at undgå tarmspasmer. Tarmafsnit, der er sammentrukket, kan hindre påvisning af abnormiteter i tarmvæggen eller fremtræde som falsk positiv sygdom. I et helt nyt studie fra San Francisco med 60 patienter, kunne anvendelse af glukagon imidlertid ikke forbedre udvidelsen af tyktarmen under undersøgelsen (2).

Spiral CT skanning

Ved denne type CT-skanning flyttes patienten kontinuerligt med konstant hastighed gennem en roterende røntgenstråle. Med en mo-

derne spiral CT-skanner kan undersøgelsen udføres medens patienten holder vejret. Der foretages en skanning, hvor patienten ligger i bugleje og evt. en i rygleje. Med de nye multiarray spiral CT skannere kan der optages 8 tværsnitsbilleder i sekundet. Alle tværsnitsbilleder fra mellemgulv til og med bækkenet skal derefter computerbearbejdes og rekonstrueres. Selve undersøgelsestiden på CT-lejet er ca. 60 sekunder.

Computer billedannelse

CT-rådata overføres digitalt til en separat arbejdsstation, hvor en computer danner tredimensionale billeder til virtuel kolonoskopi. Synsvinkelen kan indstilles op til 120 grader. Ved den simulerede kolonoskopi kan man "rejse" gennem hele tyktarmen, som ved konventionel endoskopi, idet der vises 15-30 billeder i sekundet, figur 3.2.1 og 3.2.2. Computeren kan selv fremstille en centerlinje i tarmen, således at manøvreringen foregår automatisk. Det er ligeledes muligt med automatisk farvelægning af mulige abnormiteter. Disse suspekterede områder kan derefter vurderes med tværsnitsbilleder, hvor det kan afgøres om det drejer sig om en tarmfold eller en svulst. Metoden giver mulighed for både at se fremad og baglæns i tarmen og tillader nøjagtig lokalisation af tarmkræft og forstadier. Billedet kan deles i to, hvor man på den ene halvdel ser tumoren med virtuel kolonoskopi og på den anden halvdel ser lokaliseringen i tyktarmen. Der kan også foretages virtuel kolonoskopi ovenfor en tumor, der tillukker tarmen, hvilket muliggør påvisning af en eventuel samtidig anden cancer i dette tarmafsnit. Dette er ikke altid muligt ved konventionel kolonoskopi. Til påvisning af polypper, der kan gemme sig mellem tarmfolderne, eller ved fleksurene, er der udviklet en panoramaendoskopisk visning, der mest ligner et "opklippet" tyktarmspræparat, således at det er muligt at se en større procentdel af tarmslimhinden end fra en "kolonoskopisk synsvinkel"(3).

Udover at påvise en primær tumor i tarmen, får man ved samme CT-undersøgelse information om der er tegn på sekundær spredning til leveren, hvilket er tilfældet hos en femtedel af tarmkræftpatienterne på diagnosetidspunktet.

3.2.2 MR-virtuel kolonoskopi

MR-virtuel kolonoskopi kan som CT modaliteten inddeles i fire trin. 1. Tarmudrensning, 2. Paramagnetisk enkelt kontrast indhældning, 3. MR-skanning og 4. Computerbilledannelse.

Tarmudrensningen

Tarmudrensninger som ved forberedelse til almindelig kolonoskopi. Dog synes *fecal tagging* at være længst fremme inden for MR, ved hjælp af et MR kontraststof. Et forskerhold i Zürich har kunnet fremvise virtuelle kolonoskopibilleder af tilstrækkelig diagnostisk kvalitet, uden anvendelse af udrensning (4). MR-kontraststof er dyrt og der forsøges anvendt billigere kontraststoffer.

Procedure

Efter patienten er lejret, fyldes tyktarmen med 1,5 til 2 l vandfortyndet MR-kontrast (5) via rektum med et hydrostatisk tryk på 1-2 m vandsøjle. Der anvendes tarmspamolytika, fx glukagon. Der optages et billede hvert sekund under indhældningen. Hos patienter med en slap sphincter er der som ved røntgenundersøgelser en risiko for, at kontrasten løber ud på lejet.

MR-skanning

MR-scanningen foretages i højfeltmaskine (1,5 Tesla) med bodycoil. Selve skanningen foretages, når hele tyktarmen er kontrastfyldt, med en 3D gradientsekvens. Snittykkelse og synsfelt tilpasses individuelt for at øge opløseligheden. Optagelse sker over ca. 30 sekunder, hvor patienten holder vejret. De tekniske data varierer lidt for de forskellige firmaers MR-skannere. Der optages 3D-data i ryg og bugleje. Desuden foretages der en todimensional MR-skanning med 18-20, 10 mm tykke snit optaget over 20 sekunder uden og med intravenøs MR-kontrast. Denne sidste skanning anvendes til at evaluere de patologiske procesers kontrast opladningsmønster (6).

Computer billeddannelse

Den virtuelle MR-kolonoskopi foretages med kommerciel tilgængelig software på en arbejdsstation som ved virtuel CT kolonoskopi.

3.2.3 Ultralyds-virtuel kolonoskopi

Ultralyds virtuel kolonoskopi er endnu ikke mulig, men i starten af halvfemserne blev der publiceret enkelte arbejdere med hydrokolonosonografi (7), men teknikken har ikke vundet indpas i diagnostikken, formentlig pga. diagnostiske vanskeligheder i sigmoideum og rektum; endvidere er det vanskeligt at påvise polypper mindre end 7 mm. Inden for ultralyddiagnostik af colorektal cancer, anbefales der foruden leverskanning, transrektal ultralydskanning til præoperativ stadieinddeling af alle patienter med endetarmskræft (8, 1a).

3.2.4 Diagnostisk værdi af nye teknologier under udvikling

Der findes i dag flere sammenlignende undersøgelser af CT/MR-virtuel kolonoskopi med konventionel kolonoskopi som guldstandard. Flere tusinde patienter er undersøgt. De enkelte studier består ofte af et snævert spektrum patienter eller bare af case-serier. (1,6, 9-33). Et enkelt studie har sammenlignet virtuel kolonoskopi med dobbeltkontrast colonrøntgenundersøgelse i forbindelse med inkomplet konventionel kolonoskopi (N=20). Her fandt man en højere sensitivitet for virtuel undersøgelse i forhold til almindelig colonrøntgen. Specielt med hensyn til sigmoideum var den nye undersøgelse bedre (28). Det er dog nødvendigt med yderligere store randomiserede studier. Sensitiviteten for påvisningen af polypper større end 1 cm overstiger 90%. Sensitiviteten for påvisning af polypper mellem 5 mm og 1 cm er omkring 90%. Specificiteten overstiger 90%.

Små polypper på under 5mm påvises med en sensitivitet på 11% til 55%. Et enkelt arbejde (29) fandt ikke virtuel kolonoskopi tilstrækkelig effektiv til at screening kunne anbefales med denne teknik. Data i dette studie blev indsamlet i 1995-96, og teknikken er blevet forbedret siden.

I et nyere blindet studie (30) er der påvist en sensitivitet af virtuel CT kolonoskopi på (31/33) 94% for polypper større end 1 cm, (50/61) 82% mellem 5-9 mm og (99/168) 59% på polypper under 5 mm (30) (1b-2b). I dette arbejde var der i alt 22 falsk positive polypper ved virtuel kolonoskopi. Årsagerne til falsk positivt resultat kunne være folder, for lidt luft i tarmen eller dårlig udrensning. Der var ingen oversete cancere. I Fenlons arbejde (31) var der heller ingen oversete cancere, ej heller falsk positiv cancer, kun to falsk positive polypper større end 10 mm, ud af 115. Der var næsten samme sensitivitet, hvad angår polypstørrelsen i de to seneste studier, se tabel 3.2.1. Sensitiviteten for påvisning af polypper mindre end 5 mm er ikke høj. Dette skyldes formentlig begrænset opløsningsevne, fejltolkning af små polypper som værende lille afføringsrest i tarmen, for meget væske i tarmen eller for lidt luft (31).

Inden for MR-virtuel kolonoskopi studier, er det største arbejde på 132 undersøgte patienter (32, 2b). Tumorer større end 1 cm påvises med sensitivitet på 96%, mellem 5-10 mm påvises med en sensitivitet på 61%, mens hovedparten af polypper under 5 mm ikke kunne påvises med MR-skanning. Hvis 10 mm brugtes som *cut-off*

level fandtes en positiv prædiktiv værdi på 92% og en negativ prædiktiv værdi på 98%. For nylig har Debatin (26) fundet en sensitivitet på 92% for polypper større end 5 mm ved MR-virtual kolonoskopi. Dette er yderligere blevet bekræftet i et mindre studie på 48 patienter, der fik foretaget virtuel MR-skanning efterfulgt af konventionel kolonoskopi; her fandtes en sensitivitet af MR på 98% for polypper > 5 mm (33).

Risikovurdering af teknologien

Ved konventionel kolonoskopi er der en lille risiko for komplikationer, og det er ofte nødvendigt med sedering. Ved virtuel kolonoskopi er der ikke dokumenteret nogen perforationsrisiko, og sedering er ikke nødvendig.

Strålerisikoen ved virtuel CT-virtuel kolonoskopi er halvt så stor som ved røntgenundersøgelse af colon med dobbelkontrast (2,5 m Sv). Stråledosis er også mindre end ved normal CT-skanning af abdomen, da der i colon er en høj kontrast mellem luft-væv; så stråledosis kan reduceres uden, at det går ud over diagnostikken. Ved MR-kolonoskopi er der ingen strålerisiko og det er derfor kun de vanlige kontraindikationer for MR-skanning, der skal tages hensyn til.

3.2.5 Patientvurdering

Undersøgelsen kræver stadig udrensning som ved konventionel kolonoskopi. Det er også nødvendigt med luftindblæsning i tarmen. De fleste patienter føler ubehag i maven på grund af luften, men undersøgelsestiden er meget kort og virtuel kolonoskopi vil formentlig være mere acceptabel for patienterne end konventionel kolonoskopi (24,31). Desuden kræver undersøgelsen i modsætning til kolonoskopi ingen sedering, hvorfor patienten selv kan tage hjem efter undersøgelsen. Skanningstiden er kortere end undersøgelsestiden ved almindelig kolonoskopi, kun få minutter. Undersøgelsen kan udføres ambulant, evt. i patientens geografiske nærområde. Billeddata kan efterfølgende sendes via bredbåndsnet til vurdering på et andet hospital.

Patienten skal ikke have et bøjeligt endoskop ind gennem tarmen, medmindre der findes abnorme forandringer i tyktarmen. Der er ingen kendt perforationsrisiko ved virtuel kolonoskopi. Det er sandsynligt, at deltagelsesprocenten i screeningsprogrammer for tyktarmskræft vil kunne øges ved hjælp af denne nye mere patientvenlige teknik. Det er dog påkrævet med mere forskning på området.

I dag forventer mange patienter hurtige svar på undersøgelser. Selv om undersøgelsestiden er meget kort, tager det 30 til 45 minutter for røntgenlægen at gennemgå billederne. Svaret kan derefter via EDI (elektronisk dataintegration) sendes til patientens egen læge, kirurg eller gastroenterolog. Det vil her som ved andre undersøgelser være vigtigt, at patienten får forklaret proceduren af radiografen og får oplysning om, hvornår henvisende læge kan forvente at have svar. Med moderne teknologi kan resultatet af undersøgelsen teoretisk foreligge mindre end en time efter, at den er udført.

3.2.6 Økonomisk vurdering

Prisen på en enkelt CT-skanning er i dag ca. 3.500 kr., medens en en MR-skanning koster ca. 5.800 kr. Anskaffelsesprisen for en multislice spiral CT-skanner er ca. 8-9 mill. kr. og prisen for en MR-skanner er ca. 10-15 mill. kr. Dertil kommer udgifter til om- og tilbygning af afdelinger. Hvis en eksisterende spiral CT-skanner skal opgraderes, koster det nødvendige 3D computer hard-/software ca. 300.000 kr. Dertil kommer uddannelse af personale. Desuden kan der komme indirekte omkostningstigninger på grund af tilfældige fund uden for tyktarmen, der kræver yderlig diagnostisk udredning, eller det kan være nødvendigt med konventionel kolonoskopi ved falsk positive polypfund i tarmen ved virtuel kolonoskopi.

Med virtuel kolonoskopi er det ikke nødvendigt med rekonvalescenslejer, da patienten kan tage direkte hjem efter undersøgelsen.

Prisen for et vundet leveår ved befolkningsscreening med virtuel kolonoskopi er i et amerikansk studie angivet til ca. 25.000 dollar, hvilket er dyrere end med konventionel kolonoskopi. For at de to procedurer kan blive lige omkostningseffektive, skal virtuel kolonoskopi have en 20% højere compliance end almindelig kolonoskopi eller prisen på CT eller MR skal falde betydeligt (34).

Tiden radiologen bruger på at "læse" undersøgelsen er afgørende for prisen. Med yderligere forbedringer i softwareprogrammerne, vil forbedring i udførelse og hurtigere automatisk billeddiagnostik kunne reducere prisen. Forudsætningerne for mere eksakte omkostningsberegninger ændres til stadighed. Desuden er det nødvendigt at afvente resultaterne af yderligere større studier for at kunne vurdere nyttevirkningen af denne nye teknologi.

3.2.7 Organisatorisk vurdering

Danmark har det færreste antal spiral CT- og MR-skannere pr. million indbyggere i den vestlige verden (35). I øjeblikket er der i gennemsnit 8-9 MR-skannere pr. mill. indbyggere i EU. I Danmark forventes niveauet i år at nå op på 6 MR-skannere pr. mill. indbyggere. Desuden er ventelisten til almindelig CT-skanning i flere amter på 2 måneder og MR-ventelisten er oftest den længste på røntgenafdelingerne. Dertil kommer, at der i Danmark er mangel på speciallæger i radiologi. Det er dog muligt elektronisk at overføre undersøgelses skanningsdata fra en røntgenafdeling til en anden. Dette kan være en fordel, da der i en indkøringsperiode kun vil være få røntgenlæger, der vil kunne tolke billederne.

På amtsplan vil en funktionel virtuel-kolonoskopisk enhed kunne organiseres med en enkelt centralt placeret skanner eller skanning af patienten på nærmeste sygehus med en spiral CT-skanner med efterfølgende elektronisk billedoverførsel til en specialist. Det har vist sig, at virtuel kolonoscopi har en stejl og lang indlæringskurve (37), men på grund af den nye og spændende udvikling inden for virtuel kolonoscopi, kunne man forvente en entusiasme, som kunne medføre tiltrækning af nye røntgenlæger til computerdiagnostik af colon (38). Personalekapacitet pr. skanner er vurderet til 1 røntgenlæge, 2 radiografer og 0,5 sekretær.

Ved inkomplet konventionel kolonoscopi kan det være vanskeligt at gennemføre dobbeltkontrast røntgenundersøgelse umiddelbart efter kolonoskopen, pga. de store luftmængder i tyktarmen. Virtuel CT-kolonoscopi vil derimod let kunne udføres samme dag, da luften her er en fordel. Desuden er selve patientundersøgelsestiden kort; og patienten undgår at skulle udrenses to gange (28, 39).

3.2.8 Sammenfatning og konklusion

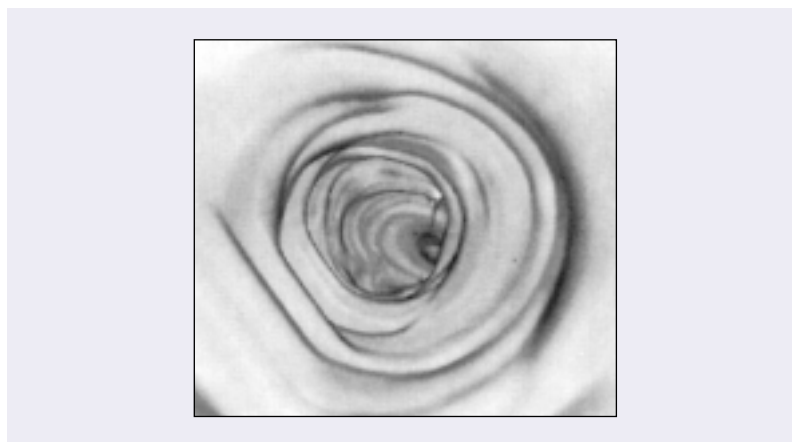
Virtuel kolonoscopi er en lovende sensitiv, non-invasiv og sikker metode til udredning af kolorektal cancer. Omkostningseffektiviteten ved virtuel kolonoscopi bør analyseres yderligere, da metoden vil kræve større investeringer på landets røntgenafdelinger samt udgifter til efteruddannelse af røntgenlæger og radiografer.

På grund af potentielt færre komplikationer, ingen anvendelse af sedering, reduceret undersøgelsestid og mindre ubehag for patienten kan undersøgelsen forventes bredt accepteret i befolkningen, specielt hvis det bliver muligt at undgå tarmudrensning.

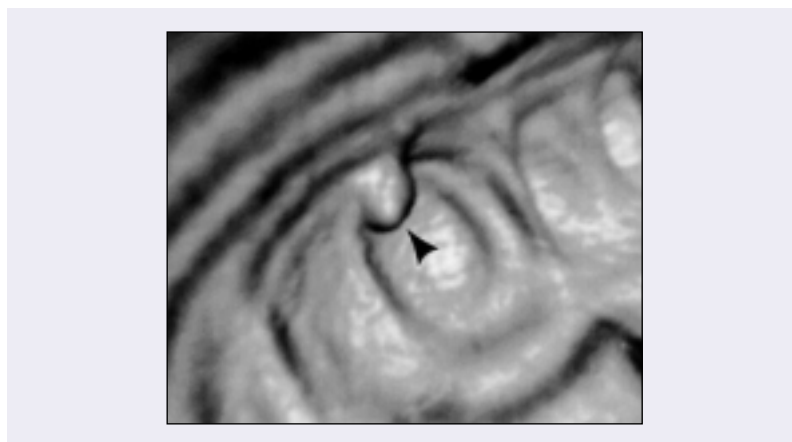
På nuværende tidspunkt kan virtuel kolonoskopi endnu ikke anbefales anvendt i stor skala i Danmark, da dokumentationen endnu ikke er tilstrækkelig. Yderligere forskning i metoden er påkrævet og støtte hertil bør prioriteres højt. Antallet af videnskabelige artikler inden for emnet er hastigt stigende; desuden er der iværksat et europæisk multicenterstudie af et bredt spektrum af konsekutive patienter med henblik på yderligere vurdering af metodens effektivitet.

Det kan derfor anbefales, at de centrale sundhedsmyndigheder i de kommende år løbende følger udviklingen gennem tidlig varsling.

Virtuel kolonoskopi af en normal tyktarm



En 7 mm stor polyp (pil) set med virtuel kolonoskopi



TABEL 3.2.1**Sensitivitet ved Virtuel kolonoskopi
Påvisning af colonpolypper**

Forfatter år	Evidensniveau	Antal	Sensitivitet i % ved polypstørrelse			CT/MR
			≤ 5mm	6-9 mm	≥10mm	
Hara 1997 (41)	3b	70	45	66	75	CT
Royster 1997 (12)	3b	20	66	90	100	CT
Dacmann 1998 (22)	3b	44	15	33	83	CT
Luboldt 1999 (5)	2b	132	lav	61	96	MR
Rex 1999 (29)	2b	64	25	43	83	CT
Fenlon 1999 (31)	2b	115	55	82	91	CT
Yee J 1999 (30)	2b	262	59	82	94	CT

Litteratur

- (1) Vining DJ, Gelfand DW, Bechtold RE, Scharling ES, Grishaw EK, Shifrin RY. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality. *AN J Roentgenol* 1994;162 Suppl:104.
- (2) Yee J, Hung R, Akerkar GA, Wall SD. The usefulness of glucagon hydrochloride for colonic distention in CT Colonography. *AJR* 1999;173:169-172.
- (3) Beaulieu CF, Jeffrey RB, Karadi C, Paik DS, Napel S. Display modes for CT Colonography. Blinded comparison of axial CT and Virtual endoscopic and Panoramic endoscopic volume-rendered studies. *Radiology* 1999;212:203-212.
- (4) Patak MA, Weishaupt D, Fröhlich J et. Al. Fecal tagging with Gd-DOTA: A path to eliminate the need for colonic cleansing prior to MR colonography. *Radiology* 1999;213:340.
- (5) Luboldt W, Frohlich JM, Schnieder N, Weishaupt D, Landolt F, Debatin JF. MR Colonography: Optimized Enema Composition. *Radiology* 1999;212:265-269.
- (6) Luboldt W, Stiener P, Bauerfiend P et al. Detection of Mass Lesions with MR Colonography: Preliminary Report. *Radiology* 1998;207:59-65. (3b)
- (7) Limberg B. Diagnosis and staging of colonic tumors by conventional abdominal sonography as compared with hydrocolonic sonography. *N Engl J Med* 1992 9;327 (2):65-69.
- (8) Heriot AG, Grundy; Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86(1):17-28. (1a)
- (9) Vining DJ. Virtual endoscopy: is it reality? *Radiology* 1996;200(1):30-31.
- (10) Schaling ES et al. Computed tomography evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Roentgenol.* 1996;31: 142-153.

- (11) Johnson CD, Hara AK, Reed JE. Computed Tomographic Colongraphy (Virtual Colonoscopy): A New Method for Detecting Colorectal Neoplasms. *Endoscopy* 1997;29:454-461.
- (12) Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD et al. CT Colonoscopy of Colorectal Neoplasms. *A J R* 1997;169:1237-1242. (3b)
- (13) Ahlquist DA, Hara AK, Johnson CD. Computed Tomographic Colography and Virtual Colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 1997;7:439-453.
- (14) Luboldt W, Bauerfeind P, Pelkonen P et al. 3D-MRT des Kolons: Methodik und erste Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 1997;167(3):252-256. (3b)
- (15) Luboldt W, Bauerfeind P, Steiner P et al. Preliminary assessment of three-dimensional magnetic resonance imaging for various colonic disorders. *Lance*. 1997; 349(3): 1288-1291.
- (16) Schoenenberger AW, Bauerfiend P, Krestin G et al. Virtual Colonoscopy with Magnetic Resonance Imaging. *Gastroenterology* 1997;112:1863-1870.
- (17) Fenlon HM, Ferrucci JT. Virtual Colonoscopy. *AJR* 1997;169:453-458.
- (18) Rex DK. CT and MR Colography (Virtual Colonoscopy). *J Clin Gastroenterol* 1998; 27:199-203.
- (19) Scheidler J, Frank C, Becker C et al. Virtuelle CT- und MRT – Koloskopie. *Radiologe* 1998;38:824-831.
- (20) Royster AP, Gupta AK, Fenlon HM et al. Virtual Colonoscopy. *Acad Radiol* 1998; 5:282-288.
- (21) Fenlon HM, Clarke PD, Ferrucci JT. Virtual Colonoscopy: Imaging Features with Colonoscopic Correlation. *AJR* 1998;170:1303-1309.
- (22) Dachman AH, Kuniyoshi JK, Boyle CM et al. CT Colonography with Three-Dimensional Problem Solving for Detection of Colonic Polyps. *AJR* 1998;171:989-995. (3b)
- (23) Fenlon HM, Nunes DP, Clarke PD et al. Colorectal neoplasm detection using virtual colonoscopy. *Gut* 1998;43:803-811.
- (24) Johnson CD et al. Computed tomography colonography (virtual coloscopy): a new method for colorectal screening. *Gut* 1999;44(3):301-305.
- (25) Vinding DJ. Virtual colonoscopy. *Semin Ultrasound CT MR* 1999;20(1):56-60.
- (26) Debatin JF et al. Virtual colonoscopy in 1999: computed tomography or magnetic resonance imaging? *Endoscopy* 1999;31(2):174-179.
- (27) Fenlon HM et al. Occlusive colon carcinoma: virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology* 1999;210(2):423-428.
- (28) Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Meigbow A. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR* 1999;173:561-564.

- (29) Rex DK, Vining D, Kopecky K. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT virtual colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;50:309-313. (2b)
- (30) Yee J, Hung RK, Steinnauer-Gebauer AM. Prospective comparison of CT colonoscopy and conventional colonoscopy for colorectal polyp detection. *Radiology* 1999;213:340. (2b)
- (31) Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. Comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341:1496-1503. (2b)
- (32) Luboldt W, Bauerfiend P, Wildermuth S et al. *European Radiology* 1999;9 Suppl 1: 145. (2b)
- (33) Saar B, Helmlberger H, Steuber J, Stettles MR et al. *Radiology* 1999;213:340. (2b)
- (34) Sonnenberg A, Delco F, Bauerfeind P. Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? *AM J Gastroenterol* 1999;94(8):2268-2274.
- (35) Thomsen HS. European health policy. The radiological structure in Denmark. *European Radiology* 1997;7:441-442.
- (36) Zalis ME, Hahn PF, Gazelle GS et al. Virtual Colonoscopy by Teleradiology. *Radiology* 1999;213:257.
- (37) Bond JH. Virtual colonoscopy- Promising, but not ready for widespread use. *N Engl J Med* 1999;341:1540-2.
- (38) Halligan S, Fenlon HM. Clinical review: Virtual colonoscopy. *BMJ* 1999;319:1249-1252.
- (39) Ginnerup B, Christiansen T, Laurberg S. Virtual colonoscopy – en ny radiologisk metode til udredning af colorectale tumores. *Medicus* 1999;7:3-5.
- (40) Levin DC, Paker L, Karasick S, Sunshine JH, Bushee G. Trends in utilization of barium enema and diagnostic colonoscopy from 1985 through 1997. *Radiology* 1999; 213:422.
- (41) Hara AK, Johnson CD, Reed JE, Ahlquist DA, Nelson H, MacCarty RL, Harmsen NS, Ilstrup DM. Detection of colorectal polyps with CT colography: initial assessment of sensitivity and specificity. *Radiology* 1997;205:59-65.

3.3 Patientaspektet

Denne gennemgang af patientaspektet vil alene koncentrere sig om patienter, der undersøges på grund af en klinisk mistanke om kolorektal cancer. Det vil sige, at afsnittet kun handler om patienter, der er henvist til undersøgelse af deres læge på grund af symptomer eller andre forhold, der bevirker, at man ønsker at undersøge patienten på grund af en begrundet mistanke om kolorektal cancer. Typisk vil det være patienten, der henvender sig til sin praktiserende læge på grund af blod i afføringen eller afføringsændringer, ofte vil patienten selv mene at symptomerne skyldes hæmorrhoider eller fordøjelsesforstyrrelser. De særlige forhold i forbindelse med screening af raske personer for kolorektal cancer holdes derfor udenfor denne fremstilling, idet der henvises til kapitel 4 om screening.

Ligeledes er de helt specielle forhold vedrørende arvelig kræft i tyktarmen i form af arvelig ikke-polypøs kræft i endetarm og tyktarm (HNPCC) og familiær adenomatøs polypose i tyktarmen (FAP), samt tilfælde i forbindelse med langvarig kronisk betændelse i tyktarmen (IBD) ikke medtaget i denne MTV, idet personer og patienter i disse risikogrupper kontrolleres i specielle overvågningsprogrammer.

LITTERATURSØGNING

Der er søgt på Medline og i Cochrane Library, ligesom litteraturreferencer fra klaringsrapporten "Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer" er anvendt.

Ved søgning i Medline er der anvendt følgende strategi:

Kombinationen af "anxiety", "patient acceptance of health care", "psychology" og "patient education" summeret med OR er kombineret med AND med "sigmoidoscopy", "proctoscopy", "colonoscopy" og "colorectal neoplasms".

Søgningen med samme udgangspunkt er tillige gennemført i Cochrane Library.

Søgningsresultaterne er gennemgået af en person først på grundlag af titler, dernæst er udvalgte titlers abstracts gennemgået, hvorefter hele referencen til belysning af problemstillinger i forbindelse med undersøgelse af patienter som kan mistænkes for kolorektal cancer er gennemgået. Det skal i denne forbindelse anføres, at kun meget få artikler omhandler problemstillingen, idet størsteparten af referencerne vedrører problemer omkring screening for kolorektal cancer.

3.3.1 Årsager til henvendelse til læge

Det fremgår af kapitel to tabel 2.13 at de symptomer, som fører til henvendelse til læge til undersøgelse for kolorektal cancer er blødning ved afføring, blod på afføring, blod på toiletpapiret efter afføring, ændrede afføringsvaner, mavesmerter, vægttab, anæmi, kolorektal cancer hos familiemedlemmer og frygt for sygdom.

Ved en række af disse symptomer har patienten ingen mistanke om, at cancer kan være en mulighed, når de henvender sig til læge (1). Det er da også relativt sjældent (2-4% af tilfældene), at der ved nærmere undersøgelse påvises kolorektal cancer, medens der noget hyppigere (5-25%) påvises en eller flere polypper, der er mulige forstadier til kolorektal cancer.

Ved spørgeskemaundersøgelser af befolkningen er forekomsten af de symptomer, der kan føre til henvendelse til lægen (kapitel 2 tabel 2.12) tre til fire gange mere hyppig end de faktiske henvendelser til lægen.

Det er forekomsten af symptomer og det henvendelsesmønster til sundhedsvæsenet på grund af disse symptomer hos personer over 40 år, der bør være bestemmende for det diagnostiske program, som sundhedsvæsenet stiller til rådighed. Det er således personer over 40 år, som eventuelle kampagner vedrørende undersøgelse for mulig tarmkræft ved symptomer og i særlig grad ved blødning og ændrede afføringsvaner bør henvende sig til. Det er denne alderskategori, der i tilfælde af symptomer bør tilbydes undersøgelse.

De 1-2% af patienterne med kolorektal cancer, som er under 40 år, de repræsenterer i ganske overvejende grad tilfælde af særlige risikogrupper (afsnit 2.2.3 og 2.2.4). Tilfældene opdages ved særlige undersøgelsesprogrammer for disse risikogrupper. Hvis der hos patienter under 40 år, som ikke tilhører en risikogruppe, optræder symptomer, hvor kolorektal cancer er en mulighed, vil man naturligvis også tilbyde dem de samme undersøgelser, som tilbydes patienter over 40 år.

3.3.2 Forsinkelser

Som anført i afsnit 2.3.3 har det ikke været muligt at belyse om forsinkelse af diagnosen har betydning for prognosen, altså muligheden for helbredelse, sygelighed og dødelighed ved kolorektal cancer. Enkelte undersøgelser har fundet, at en kortere forsinkelse fører til en bedre prognose, medens andre undersøgelser ikke har kunnet be-

kræfte dette forhold. Dette skyldes formentligt validiteten af de tilgrundliggende undersøgelser, men også svulsternes varierende aggresivitet. Det ville stride mod klinisk og tumorbiologisk rationalitet, hvis det hos denne kræftlidelse ikke var ønskeligt med en hurtig be- eller afkræftelse af diagnosen, så snart mistanken var opstået. Den kendsgerning, at undersøgelser over forsinkelse af diagnosens betydning er utilstrækkelige, ændrer derfor ikke ved, at forsinkelse på grund af usikkerhed med hensyn til, om man bør henvende sig til læge på grund af symptomer, og ventetid på undersøgelse og behandling kan have både prognostisk og psykologisk betydning for den enkelte patient.

I en dansk undersøgelse var det imidlertid kun 15% af patienter, som havde fået påvist kolorektal cancer, der ved henvendelsen til egen læge for relevante symptomer havde frygtet denne sygdom (1, 2b). Der er ikke ved gennemgang af litteraturen fundet undersøgelser over livskvalitet i ventetiden på diagnostiske test hos patienter, der er mistænkt for at have kolorektal cancer.

Fra et patientsynspunkt er det hensigtsmæssigt, hvis patienten kan henvises direkte fra den praktiserende læge til den eller de relevante undersøgelser. I tilfælde hvor der er indikation for viderehenvielse til yderligere undersøgelse eller behandling, er det hensigtsmæssigt, hvis patienten viderehenvises direkte hertil i tilslutning til den diagnostiske test med samtidig information til den henvisende læge. Det må derfor ud fra et patientsynspunkt anses for ønskeligt, at der er findes integrerede patientforløb, der sikrer en hurtig diagnostik efterfulgt af behandling om nødvendigt.

3.3.3 Forventninger til undersøgelsen

Der kendes ikke undersøgelser om symptomatiske patienters forventninger forud for undersøgelse for mulig kolorektal cancer, men der kendes et enkelt psykologisk studie over patienters forventninger, når de er henvist til kolonoskopi. Patienter kan afhængigt af deres personlighed føle håbløshed og mangel på personlig kontrol (2). Det anses for vigtigt, at der informeres om, at kolorektal cancer ikke er en håbløs sygdom. Betydningen af positiv empati i læge-patientforholdet understreges.

3.3.4 Information

Der foreligger en randomiseret sammenligning mellem information om kolonoskopi givet som en mundlig information, som en infor-

mationsvideo og som kombinationen af mundtlig information og video (3, **1b**). Der var ingen forskel i patienternes informationsniveau mellem de to videogrupper, medens gruppen der havde fået mundtlig information havde mindre viden om den forestående undersøgelse. Der var ingen forskel i ængstelses-score mellem de tre grupper.

I en australsk undersøgelse er patienter, som var henvist til kolonoskopi, testet med hensyn til om de var informationsøgere eller om de helst vil være fri for megen information, hvorefter de blev randomiseret til standardinformation eller standardinformation med følefølelse af, hvad de ville komme til at opleve (4, **1b**). Patienter, der var karakteriserede som informationsøgere, og som fik såvel standard som føle-information, og patienter, der var karakteriserede som ikke-informationsøgere som alene fik standard information, udtrykte mindre ængstelse efter informationen og anvendte mindre tid i opvågningen efter undersøgelsen, end hvis informationen var givet i modstrid med patienternes informationstrang. Der kan derfor formentligt være en fordel ved at differentiere informationen efter patientens ønsker og personlighed, særligt om patienten er informationsøger eller ej.

I en anden randomiseret undersøgelse fra Australien blev 150 patienter, som skulle kolonoskoperes, randomiseret til skriftlig standardinformation alene eller standardinformation kombineret med forevisning af informationsvideo en uge før undersøgelsen. Informationsvideoen varede 10 minutter og en kendt skuespiller var fortæller (5). Videoen indeholdt først en samtale mellem en læge og en patient, der havde fået udført kolonoskopi, herefter viste man en kolonoskopi. Man registrerede de undersøgte patienters nervøsitet (Spielberger state-anxiety self-evaluation questionnaire) umiddelbart før undersøgelsen og deres viden om formålet med undersøgelsen, undersøgelsesteknikken og mulige komplikationer til undersøgelsen. Der var statistisk signifikant mindre nervøsitet overfor undersøgelsen i gruppen, der havde set informationsvideoen, end i den gruppe der alene var informeret med en informationskrivelse, ligesom viden om undersøgelsens formål, udførelse og mulige komplikationer var højere **1b**. Disse resultater var mest udtalte for patienter, der ikke var blevet undersøgt tidligere og for kvinder, idet disse grupper var karakteriserede ved at være mest ængstelige forud for undersøgelsen **2b**.

Der er ikke fundet studier af hvem (praktiserende læge, den undersøgende læge eller en sygeplejerske), der mest hensigtsmæssigt bør give den mundtlige information om undersøgelse, og om den bør gives før eller efter, den skriftlige information er udleveret. Informationen skal ikke alene indeholde information om forberedelse til undersøgelsen, selve undersøgelsen og dens gennemførelse, den skal tillige informere om risiko og forholdsregler i forbindelse med undersøgelsen, ligesom det skal være anført, hvornår resultatet kan forventes, og hvorledes og til hvem det vil blive meddelt.

3.3.5 Oplevelse af undersøgelsen

Fra patienter, der har gennemgået undersøgelse for mulig kolorektal cancer, foreligger der vurdering af, hvorledes de har oplevet de undersøgelser, der er foretaget. I en randomiseret undersøgelse, hvor resultaterne af dobbeltkontrast røntgenundersøgelse af tyktarmen er sammenlignet med kolonoskopi, var 32 af 64 patienter, villige til at få røntgenundersøgelsen foretaget igen, hvis det skulle være nødvendigt, medens dette var tilfældet for 36 af 64 patienter der havde fået foretaget kolonoskopi (6, **1b**). Kun en enkelt patient ønskede under ingen omstændigheder en kolonoskopi igen. I en anden sammenlignende undersøgelse, hvor 66 patienter havde fået foretaget såvel kolonoskopi som røntgenundersøgelse af tyktarmen med dobbeltkontrast, havde 32 (48%) fundet, at røntgenundersøgelsen var ubehagelig, medens 15 (23%) havde fundet kolonoskopien ubehagelig (7, **1b**).

Vedrørende sigmoideoskopi fandt 65% af 187 patienter, der indgik i en screeningsundersøgelse hos egen læge, at undersøgelsen var uden eller med ringe ubehag, medens 9% fandt, at den var middelsvært til svært ubehagelig (8, **4**). En kontrolleret klinisk undersøgelse, der har sammenlignet acceptabiliteten af sigmoideoskopi med kolonoskopi, fandt, at udrensningen til kolonoskopi var mere belastende end til sigmoideoskopi, medens kolonoskopien, der blev udført under indgift af beroligende medicin, ikke blev oplevet som så ubehagelig som sigmoideoskopien (9, **1b**).

Med hensyn til opfattelsen af undersøgelserne før og efter at undersøgelserne er udført, foreligger der en undersøgelse med time trade-off teknik, hvor patienterne er blevet udspurgt om, hvor meget af 20 års levetid med perfekt helbred man ville være villig at afstå fra, hvis man kunne undgå sigmoideoskopi og kolonoskopi hvert 5 år (10). Patienter, der endnu ikke var blevet undersøgt, ville afgive

91 dage for at undgå sigmoideoskopi mod 183 dage for kolonoskopi, medens patienter, der tidligere havde fået udført disse undersøgelser, ville afgive 0 dage for at undgå sigmoideoskopi og 0-7 dage for at undgå kolonoskopi. Patienternes forventning om ubehag var således slet ikke blevet opfyldt i forbindelse med undersøgelserne **2b**.

3.3.6 Sammenfatning og konklusion

- ❖ Patienter, der henvender sig til deres læge på grund af symptomer, der kunne skyldes kræft i tyktarm eller endetarm, er ofte ikke klar over, at det kunne dreje sig om en ondartet sygdom. Dette må indgå i informationen og motiveringen for at udføre et undersøgelsesprogram. De valgte undersøgelser, herunder specielt sigmoideoskopi og kolonoskopi bør udføres snarest, for at forkorte den psykologiske belastning af patienten og den særlige angst for, at det skal dreje sig om en ondartet sygdom **D**, også selv om der tilsyneladende ikke opnås en forbedret overlevelse ved at fremskynde undersøgelsen **C**.
- ❖ Kun 2-4% blandt patienterne med relevante symptomer vil have en ondartet sygdom **B**.
- ❖ Når der skal informeres om undersøgelsen, er det en klar fordel at anvende en informationsvideo i tillæg til en skriftlig patientinformation **A**. Patienten bør dog selv have mulighed for at bestemme, hvor indgående informationen skal være **A**.
- ❖ Patienterne skal være informerede om hvornår og hvordan, de kan forvente et endeligt svar på undersøgelsens resultat, idet alle bør have det umiddelbare resultat af undersøgelsen, når den er afsluttet **D**.

Patienten har ordet

For den, der får stillet diagnosen kræft, og som skal igennem en lang og tung behandling, bliver verdenen forandret over en nat. Hvordan er prognosen? Hvilke muligheder er der for, at livet bliver som før? Hvor lang tids rekonvalescens kræver behandlingen? Bliver det nødvendigt at vænne sig til nye rutiner og ukendte hjælpemidler?

Alle disse spørgsmål melder sig uvilkårligt med en kræftdiagnose.

Den bedste langsigtede indsats mod de mange kræfttilfælde vil være mere information om livsstilsårsager til kræftsygdomme og opfordring til at ændre adfærd. Det er vigtigt med sundhedspolitiske initiativer, hvis man skal få danskerne til at leve sundere. Mange mennesker har viljen til at leve sundt, men hæmmes ofte af ydre påvirkninger. Det vil i den sammenhæng være ønskeligt med påvirkning af virksomhedernes personalepolitik i forhold til medarbejdere med kræftsygdom, herunder personalets muligheder for at få sund mad i kantinerne.

Samtidig må man forvente at jo tidligere sygdomsdiagnosen stilles, jo bedre er helbredsmulighederne. Der skal gøres en stor indsats for at få patienterne til at henvende sig i tide, og de praktiserende lægers viden om kræft bør også forbedres. Yderligere er det meget vigtigt, at der er standarder for undersøgelse og behandling af tarmkræft, således at der sikres et ensartet niveau over hele landet. Som patient bør man kun have kontakt med én eller få speciallæger, som er ansvarlige for patientens behandling.

Der er behov for ventetidsgarantier, og vi patienter tror på, at øvelse gør mester, og derfor bør behandlingerne samles færre steder. Det er vigtigt, at amter og sygehuse får en større forståelse for, at med de stadig kortere indlæggelsestider er det meget nødvendigt, at patienterne får bedre psykosocial støtte og redskaber til at komme igennem sygdomsforløbet. Det er samtidig vigtigt, at give patienterne den viden, der i dag er til rådighed såvel i medier som på internettet og at fremlægge de behandlinger, der skønnes mulige for patienten, samt støtte såvel patienten som de pårørende under og efter behandlingen.

I forbindelse med kræftbehandling får en del patienter senfølger, som kræver rehabilitering. Det vil i den forbindelse være ønskeligt, at socialforvaltningerne havde mere viden om kræftsygdomme.

Det er af stor vigtighed at få bedre vilkår for de uhelbredelige syge og de døende kræftpatienter. Uanset hvor patienten bor, bør det være muligt at vælge ophold i eget hjem, på sygehuse eller hospice. Det er patienternes budskab til politikerne, at patienternes behov tilgodeses ved kort ventetid, effektiv undersøgelse og behandling og betryggende kontrol, samt kyndig pleje og omsorg herunder psykisk og social støtte.

Arne Nielsen (†), formand

Foreningen af Stomiopererede Patienter i Danmark

Litteratur

- (1) Hansen HJ, Morsel-Carlsen L, Bulow S. Patientopfattelse af symptomer ved kolorektal cancer. En årsag til forsinkelse af diagnose og behandling. Ugeskr Laeger 1997;159(13):1941-1944.
- (2) Wagner PJ, Kenrick JB, Rojas T, Woodward LD. Psychological considerations in colonoscopy. Prim Care 1995;22(3):479-489.
- (3) Agre P, Kurtz RC, Krauss BJ. A randomized trial using videotape to present consent information for colonoscopy. Gastrointest Endosc 1994;40(3):271-276.
- (4) Morgan J, Roufeil L, Kaushik S, Bassett M. Influence of coping style and precolonoscopy information on pain and anxiety of colonoscopy. Gastrointest Endosc 1998;48(2):119-127.
- (5) Luck A, Pearson S, Maddern G, Hewett P. Effects of video information on precolonoscopy anxiety and knowledge: a randomised trial. Lancet 1999;354(9195):2032-2035.
- (6) Lindsay DC, Freeman JG, Cobden I, Record CO. Should colonoscopy be the first investigation for colonic disease? Br Med J 1988;296(6616):167-169.
- (7) Durdey P, Weston PM, Williams NS. Colonoscopy or barium enema as initial investigation of colonic disease. Lancet 1987;2:549-551.
- (8) Cockburn J, Thomas RJ, McLaughlin SJ, Reading D. Acceptance of screening for colorectal cancer by flexible sigmoidoscopy. J Med Screen 1995;2(2):79-83.

- (9) Elwood JM, Ali G, Schlup MM, McNoe B, Barbezat GO, North F et al. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy for colorectal screening: a randomized trial of performance and acceptability. *Cancer Detect Prev* 1995;19(4):337-347.
- (10) Dominitz JA, Provenzale D. Patient preferences and quality of life associated with colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2171-2178.

3.4 Organisation

De organisatoriske vurderinger bygger på det anbefalede undersøgelsesprogram til diagnostisk strategi ved symptomer på mulig kolorektal cancer. Som organisatorisk model for en endoskopisk funktion/enhed antages som udgangspunkt den funktionsbærende enhed (1) for en befolkning på 300.000.

Datagrundlag

Datagrundlaget fra kapitel 2 og projektgruppens vurdering af det fremtidige diagnostiske behov er anvendt ved dimensioneringen af den organisatoriske model og de efterfølgende økonomiske beregninger. Vedrørende prisniveau for anskaffelse af medicinsk udstyr (tabel 3.4.6) er der rettet henvendelse til de leverandører på det danske marked, hvor projektgruppens deltagere har erfaring med udstyret.

3.4.1 Visitation, nuværende praksis og fremtidig diagnostisk strategi

Den almen praktiserende læge

Mistanke om kolorektal cancer er en hyppig problemstilling for almen praksis. Rektal blødning eller andre tarmsymptomer uden blødning, særligt ændrede afføringsvaner og mavesmerter, er de symptomer, der i praksis skal lede til en udredning.

Flere undersøgelser har vist, at kolorektal cancer kan overses på grund af et for diagnosen betydningsløst fund. Eksempel herpå er typisk fund af ikke blødende hæmorrhoider ved rektoskopi/anoskopi ved symptomet "rektalblødning". Erfaringsmæssigt iværksættes der ofte utilstrækkelige undersøgelser ved symptomer, der bør give mistanke om kolorektal cancer. Typisk foretages der hos patienter med symptomer en rektoskopi med negativt fund som eneste undersøgelse eller en røntgenundersøgelse af colon som eneste undersøgelse.

Almen praksis har en central position, når det gælder om at finde de patienter, som bør mistænkes for kolorektal cancer, iværksætte et relevant udredningsprogram samt få de "rigtige patienter" visiteret til et velfungerende diagnostisk team.

Vanskelighederne med at finde de patienter, der skal visiteres, og som har en rimelig stor risiko for cancer, er, at symptomerne på kolorektal cancer ofte er vage og ukarakteristiske samtidig med, at blødning fra rectum både er et hyppigt, uskyldigt symptom og et

alarmsymptom. Desværre viser det sig, at fund af hæmorrhoider ved anoskopi/rektoskopi i al for høj grad får undersøgeren til at stille sig tilfreds og undlade videre udredning (60% af patienter med kolorektal cancer har samtidig hæmorrhoider). Vanskelighederne øges yderligere af, at omtalen af gener i denne region fra patienternes side ofte bagatelliseres og ofte ikke omtales spontant for lægen før på direkte udspørgen.

Den kommende indsats bør udvikles primært på tre niveauer.

- ❖ Befolkningen skal oplyses om symptomerne ved kolorektal cancer og informeres om, at der i deres region forefindes et patientforløbsprogram, der sikrer kortere ventetider og helhed i udredning og behandling.
- ❖ De praktiserende læger får via de udarbejdede patientforløbsprogrammer et forslag til den diagnostiske udredning og klare retningslinier for korrekt visitering til et kolorektalt diagnostisk team.
- ❖ De kirurgiske afdelinger og de praktiserende speciallæger bør sammen med ledelsessystemet sørge for fastlæggelse af fælles retningslinier for den faglige kvalitet og oprette funktioner, der varetager den endoskopiske service.

Ved udarbejdelse af den diagnostiske strategi ved mulig kolorektal cancer (side 120) er der lagt vægt på aldersdispositionen og symptomer. Til brug for den praktiserende læge er der givet forslag til et checkskema for indledende undersøgelser og videre visitering (side 121). De væsentligste omlægninger, der foreslås, er følgende:

- ❖ Ved ikke oplagte fund af årsagen til patientens klager visiteres i amtet til den diagnostiske service.
- ❖ Rektoskopi afskaffes såvel i almen praksis, i speciallægepraksis som på sygehusene.
- ❖ Røntgen af colon udgår til fordel for en kombination af sigmoidoskopi og undersøgelse af afføring for blod med følsom teknik.

For at indfri forventningerne til en større overlevelse af kolorektal cancer er det nødvendigt med et fælles patientforløbsprogram, som indbefatter såvel udredning, diagnostik, hurtig og relevant visitation og fastlagte regler for undersøgelsesprogram i sygehusregi eller hos speciallæge. Der påhviler almen praksis et stort ansvar i udred-

ningen af patienter med blødning eller andre tarmsymptomer. De rigtige patienter skal visiteres til den rigtige undersøgelse på det rigtige tidspunkt. Flere af de nuværende rutineundersøgelser bør som omtalt bortfalde og erstattes af andre, som bør følges af alle, der beskæftiger sig med kolorektal cancer såvel på sygehusene som hos de praktiserende speciallæger. Med disse udredningsprogrammer får såvel sygehusene som de praktiserende speciallæger en stor opgave, idet de dels skal kunne modtage de henviste patienter, dels være udstyret til og indstillet på at følge de nævnte anbefalinger.

Nuværende praksis

Ud fra opgørelse af amternes svar til Sundhedsstyrelsen, oktober 1998, vedrørende overgrænser for fagligt acceptable ventetider til udredning og behandling af lunge- og tarmkræft kan man få et skøn over den rutinemæssige praksis for diagnostik ved udredning af kolorektal cancer. Medio 1998 var det gældende praksis i de fleste amter, at udredningen bestod af rektoskopi suppleret med røntgenundersøgelse af tarmen, og at undersøgelserne blev foretaget på de fleste større sygehuse. Flere amter var på det tidspunkt i gang med at udarbejde en strategiplan for kræftsygdomme, hvor diagnostik og behandling skulle samles på færre enheder. Enkelte amter havde indført ny diagnostisk strategi i lighed med denne rapports anbefalede undersøgelsesprogram.

3.4.2 Endoskopisk funktion som del af en funktionsbærende enhed

For at forbedre planlægning, øge den diagnostiske kvalitet og skabe det bedst mulige faglige grundlag for på et tidligt tidspunkt at diagnosticere kolorektal cancer anbefales det at samle medicinske og kirurgiske endoskopiske undersøgelser i enheder af en størrelse, som muliggør udvikling af høj faglig kvalitet, faglig udvikling, uddannelse og forskning. Udover at højne den faglige kvalitet for patienterne er der også behov for at skabe et attraktivt fagligt miljø for sundhedsfaglige personalegrupper, således at ekspertise kan tiltrækkes og fastholdes.

Den organisatoriske model for en endoskopisk enhed tager sit udgangspunkt i begrebet den funktionsbærende enhed, som beskrevet af Dansk Medicinsk Selskab i 1998 (1):

Lægefaglig basis for sygehusvæsenets struktur – kvalitet, organisation, uddannelse og forskning i den funktionsbærende enhed. Definitionen af en funktionsbærende enhed er udtrykt som:

- en faglig organisatorisk enhed, som med høj professionel standard kan varetage hovedparten af grundspecialers opgaver vedr: diagnostik, behandling og pleje, lægelig videre- og efteruddannelse, samt den til disse opgaver hørende forskning, faglig udvikling, kvalitetsudvikling- og sikring, idet der ses bort fra opgaver, der kun bør foretages få steder i landet.

Den funktionsbærende enhed er defineret for en befolkning på 250.000-500.000. Begrundelsen er, at man herved opnår at udføre så mange undersøgelser og behandlinger af en given klinisk problemstilling, at de sundhedsfaglige professioner erhverver størst mulig faglig indsigt og rutine, hvorved der skabes det bedste grundlag for høj faglig kvalitet i patientbehandlingen. I denne rapport tages der udgangspunkt i en befolkning på 300.000.

3.4.3 Vurdering af nuværende diagnostiske aktivitet og fremtidigt behov

Antalsopgørelse af endoskopier og dobbeltkontrast-røntgenundersøgelser af colon

På baggrund af indsamlede data fra LPR for 1998 og fra SFU for 1998-2000* er det i tabel 3.4.1 angivet, hvor mange endoskopiundersøgelser, der har været udført. Projektgruppen har herefter foretaget et skøn over, hvor mange af de undersøgelser, der har været udført som led i cancerudredning, jævnfør afsnit 2.4.3.

TABEL 3.4.1

Opgørelse over endoskopiaktivitet: Sygehuse, praktiserende speciallæger og almen praksis, 1998

	Antal: Sygehuse og prakt. speciallæger	Antal: Almen praksis	Antal pr. 100.000 indbyggere	Skønnet antal ved cancerudredning
Anoskopi	28.038	13.240*	800	
Rektoskopi	40.801	32.896*	1400	1200
Sigmoideoskopi	13.000	0	250	220
Kolonoskopi	17.469	0	340	200

Danmarks befolkning: 5.2 mill. indbyggere

* Opgørelse af anoskopi og rektoskopi i almen praksis bygger på beregning fra Sygesikringens opgørelser fra 4. kvartal 1999 og 1. kvartal 2000. Indtil 1.10.1999 har ydelserne anoskopi og rektoskopi været talt samlet.

Røntgenundersøgelser

Opgørelsen af antallet af røntgenundersøgelser bygger på det skøn, som er foretaget i afsnit 2.4.1 på baggrund af opgørelser fra Vejle, Fyns og Roskilde amter, Bispebjerg optagerområde samt et skøn over primærsektorens antal af røntgenundersøgelser i H:S.

Det skønnes, at der gennemsnitsligt på landsplan udføres ca. 800 røntgenundersøgelser af colon pr. 100.000 personer som led i cancerudredningen.

Grundlaget for vurdering af antallet af fremtidige endoskopiske undersøgelser ved indførelse af den anbefalede strategi for diagnostisk udredning:

- ❖ Rektoskopi erstattes af sigmoideoskopi, som udføres på sygehus eller af praktiserende speciallæger. Ved påvisning af blod i afføring i relation til sigmoideoskopisk undersøgelse foretages yderligere kolonoskopisk undersøgelse.
- ❖ Antallet af dobbeltkontrast-røntgenundersøgelser forventes reduceret til ca. 10%, idet indikationen for røntgenundersøgelser i de fleste tilfælde bortfalder ved indførelse af sigmoideoskopi, undersøgelse af afføring for blod og kolonoskopi.

Det vides ikke hvor mange patienter, der årligt på grund af symptomer har behov for undersøgelse for kolorektal cancer. Der er derfor ud fra begrundede skøn foretaget to vurderinger, hvor tabel 3.4.2 tager udgangspunkt i et fremtidigt skøn på baggrund af diagnostiske registerdata og tabel 3.4.3 tager udgangspunkt i de ca. 3100 årlige tilfælde af kolorektale cancere. Det skønsmæssige antal er omsat til en endoskopisk funktion med et befolkningsgrundlag på 300.000.

I tabel 3.4.2 er der foretaget et skøn over, hvor mange af de angivne undersøgelser, der er udført med henblik på cancerudredning.

Ved beregning af det forventede fremtidige diagnostiske behov, har man forholdt sig til de årlige tilfælde af kolorektal cancer i tabel 3.4.3, idet det er projektgruppens opfattelse, at det også i fremtiden er det bedste skøn, at ca. 60.000 personer årligt i Danmark henvises til nærmere udredning. Skulle en ændret diagnostisk strategi medføre en øget lægesøgningsadfærd i befolkningen og/eller en øget hyppighed blandt læger til at henvise til videre undersøgelse, vil undersøgelsesbehovet formentlig øges. Ud fra disse hypoteser er der i

TABEL 3.4.2**Skøn på grundlag af undersøgelser udført i 1998 for at stille diagnosen kolorektal cancer**

	Undersøgelser pr. 100.000	Undersøgelser pr. 300.000	Undersøgte patienter/300.000
Rektoskopi	1200 (800 på hospital)	3600 (2400 på hospital)	4560
Sigmoideoskopi	220	660	
Kolonoskopi	200	600*	
Rtg. Af colon	800	2400**	

* Det antages, at 50% af kolonoskopiene er forudgået af en rektal- eller sigmoideoskopi.

** Det antages, at alle røntgenundersøgelser af colon udføres efter forudgående eller efterfølgende endoskopi, hvorfor undersøgelsen ikke er talt med i beregning af patientantal.

TABEL 3.4.3**Skøn ud fra 3100 kolorektale cancere/år og en antaget fordeling af symptombillederne, der fører til henvendelse:**

Hovedsymptom	i %	3100 cancere	Cancer i % ved symptomer	Antal/år med symptomer	Antal pr. 300.000
Blødning	40%	1250	10%	12500	3400
Ændret aff. m.v.	45%	1400	3%	46500	
Akut abd. *)	10%	300	-	-	-
Desolate tilfælde**)	5%	150	-	-	-

* Det antages, at det diagnostiske apparat ikke påvirkes af tilfælde, der opereres akut.

** Dette drejer sig om patienter med forstørret lever, icterus, kakeksi etc., som ikke undersøges yderligere.

TABEL 3.4.4**Ny strategi. Skøn over årligt antal sigmoideoskopier og kolonoskopier for hele landet**

12.500 med blødning	50% primær kolonoskopi			6.200 kolonoskopier
	50% sigmoideoskopi	6.200 sigmoideoskopi	20% cancer eller adenom	1.240 kolonoskopier
46.500 med ændr. afføring	46.500 sigmoideoskopier	10% cancer eller adenom		4.650 kolonoskopier
		12% af resten med positiv afføring for blod		5.000 kolonoskopier

afsnit 3.4.7 foretaget en følsomhedsanalyse ved henholdsvis 90.000 og 120.000 årlige henvisninger.

Den ny diagnostiske strategi skønnes med udgangspunkt i tabel 3.4.4 at medføre følgende antal sigmoideoskopier og kolonoskopier vurderet for landet som helhed:

Konklusion:

Der er således årligt behov for ca. 53.000 sigmoideoskopier eller 3180 sigmoideoskopier pr. 300.000 indbyggere og ca. 17.000 kolonoskopier eller 1020 kolonoskopier pr. 300.000 borgere.

3.4.4 Kapacitetsvurdering

En ændring af den diagnostiske strategi betyder, at der frigøres ressourcer ved ophør med forældede undersøgelser. Hvis en ændret diagnostisk strategi skal gennemføres, er det også nødvendigt at tilføje ressourcer og uddanne personale, herunder specielt læger og sygeplejersker. I tabel 3.4.5 er der foretaget et skøn over ændringernes konsekvenser for en endoskopisk funktion dækkende 300.000 borgere.

TABEL 3.4.5

Ændring i antal undersøgelser pr. endoskopisk enhed (300.000)

	Gammel strategi	Ny strategi	Difference (udstyrsberegning)	Difference (personberegning)
Rektoskopi	2400 på hospital	0	- 2400*)	
Sigmoideoskopi	660	3180	+ 2520	+1320
Kolonoskopi	600	1020	+ 420	+ 420
Rtg. af colon	2400	240	- 2010	

*) Det antages at der går dobbelt så meget læge- og personaletid til en sigmoideoskopi som til en rektoskopi, hvorfor der vindes tid til 1200 sigmoideoskopier ved at ophøre med 2400 rektoskopier på hospital.

Skøn over undersøgelsesnes tidsforbrug

Undersøgelsesnes gennemsnitlige varighed er af eksperterne skønnet til:

- ❖ Varighed af sigmoideoskopi: 30 minutter
- ❖ Varighed af kolonoskopi: 60 minutter

Det tidsmæssige forbrug ved undersøgelserne er fastlagt ud fra den tid, der medgår fra patienten kommer ind på undersøgelsesstuen og tiden til en ny patient modtages. Tidsforbruget inkluderer udtagning af vævsprøver og samtale med patienten, hvorimod eventuel rekonvalescenstid efter sedering, ventetid på eller efter undersøgelse, ventetid på afhentning ect. er ikke medregnet.

Skøn over undersøgelsesnes personaleforbrug

Indledningsvis skal det understreges, at det eksakte personaleforbrug afhænger af den organisatoriske struktur og den valgte arbejdstilrettelæggelse. Det følgende skal betragtes som en modelberegning.

Sigmoideoskopi kræver tilstedeværelse af én læge og én sygeplejerske, som skønnes at kunne udføre 12 undersøgelser dagligt.

Kolonoskopi kræver tilstedeværelse af én læge og to sygeplejersker, som skønnes at kunne udføre 6 undersøgelser dagligt.

Modtagelse af patienter og klargøring til undersøgelse kræver tilstedeværelse af én sygeplejerske. Ved kolonoskopi gives sederende og smertestillende medicin i vene. Efter undersøgelsen kræves observation ved sygeplejerske. Normeringsmæssigt skønnes det at kræve én sygeplejerske. De sekretærmæssige opgaver, som omfatter tidsbestilling, indkaldelse og indtastning og journalarbejde, er skønnet at kunne varetages af én sekretær.

Samlet for en endoskopisk funktion med et befolkningsunderlag på 300.000 borgere, vurderes den personalemæssige nettonormering at omfatte:

- ❖ 3 læger, herunder én under oplæring
- ❖ 5 sygeplejersker, herunder én under oplæring
- ❖ 1 sekretær

Vurdering af behovet for merkapacitet

Udgangspunktet for vurdering af kapacitet er, at det antages, at der forefindes personale til de undersøgelser, som udføres i dag, men at der ikke findes ledige personaleressourcer til at varetage de ekstra undersøgelser, som en ændret diagnostik medfører.

Behov for endoskopisk merkapacitet ved 300.000 borgere

Beregningerne tager udgangspunkt i tabel 3.4.5:

- ❖ 1320 sigmoideoskopier med 12 pr. dag ~ 110 arbejdsdage.
- ❖ 420 kolonoskopier med 6 pr. dag ~ 70 arbejdsdage.
- ❖ I alt 180 arbejdsdages funktioner.
- ❖ Omsat til nationale forhold ~ ca. 3120 arbejdsdages funktioner.

Speciallæge: Det antages, at en læge er i funktion i alt 175 arbejdsdage årligt med tillæg på 25% til ferie, uddannelse og sygdom. Det antages, at lægen gennemsnitligt endoskoperer 4 dage om ugen. For den endoskopiske funktion vil det svare til 1 ekstra speciallæge.

- ❖ På landsplan vil det kræve ekstra ca. **17-18 speciallæger** i medicinsk eller kirurgisk gastroenterologi.

Sygeplejersker: Det antages som ovenfor, at en sygeplejerske er i funktion 175 arbejdsdage årligt med tillæg på 25% til ferie, ud-

dannelse og sygdom. Det antages, at sygeplejersken gennemsnitligt deltager ved endoskopi 4 dage om ugen. For en endoskopisk funktion vil det betyde ekstra 1,4 sygeplejerske.

❖ På landsplan vil det kræve ekstra ca. 25 endoskopisygeplejersker.

Det er vist i studier fra Storbritannien og USA, at specialuddannede sygeplejersker under supervision kan udføre sigmoideoskopi sikkert og effektivt, og med resultater der svarer til, hvad læger opnår (3-5). Man kunne vurdere muligheden af at oprette en specialuddannelse for endoskopisygeplejersker for at imødekomme et muligt fremtidigt behov for endoskopikere.

3.4.5 Model for dimensionering af en endoskopisk enhed

Nærværende beskrivelse omfatter alene den del af en endoskopisk enhed, der vedrører undersøgelsesaktiviteter for kolorektal cancer. Det kan være hensigtsmæssigt, at denne del af den endoskopiske virksomhed gennemføres som en udvidelse af de endoskopienheder, hvor den øvrige gastrointestinale endoskopi udføres. Der tages her ikke stilling til, hvorvidt endoskopi aktiviteter udføres et eller flere steder indenfor en funktionsbærende enhed.

Det er vigtigt i den organisatoriske planlægning at tage højde for, at den endoskopiske funktion skal placeres tæt ved de kliniske og parakliniske specialer, som skal gennemføre de efterfølgende undersøgelser og behandlinger af de patienter, hvor man har fundet tegn på kolorektal cancer.

Det er særdeles vigtigt, at patienterne kan tilbydes et kontinuerligt patientforløb i forlængelse af den diagnostiske udredning, således at ventetider kan minimeres. Det videre behandlingsforløb bør derefter tilrettelægges som en umiddelbar konsekvens af den diagnostiske udredning, hvad enten det drejer sig om kirurgisk behandling, kemoterapi eller radioterapi.

I de dele af landet, hvor praktiserende speciallæger udfører en betydelig del af den diagnostiske udredning, skal samarbejdet organiseres og udvikles i forhold til de centrale enheder. Det må anses for væsentligt, at gensidig faglig dialog også har et uddannelsesmæssigt aspekt. Det er samtidig vigtigt for motivation og læring, at endoskopienhederne er tæt knyttet til de kirurgiske og medicinske mave-tarmafdelinger, således at endoskopifunktioner udgør en del af flere faglige funktioner.

For at kunne dokumentere, udvikle og fastholde en høj faglig kvalitet, kan det anbefales fra starten at udarbejde standarder og indikatorer for endoskopifunktioner for herefter prospektivt i rutinearbejdet at registrere data i en klinisk (landsdækkende) database. Disse data ville løbende kunne anvendes til forskning, medicinsk teknologivurdering og kvalitetsudvikling, således at man i den endoskopiske funktion løbende kan justere faglige procedurer ved diagnostik og behandling samt foretage organisatoriske tilpasninger. Databasen skal indeholde data fra alle undersøgelsessteder fra primær såvel som fra sekundær sektor.

Det anbefales, at den endoskopiske funktion som del af en funktionsbærende enhed er organiseret som én faglig enhed. Af lokale, kapacitetsmæssige eller geografiske hensyn kan det i visse dele af landet være nødvendigt at opsplitte funktionen på flere steder, men for at opretholde kvalitet og kontinuitet, bør det være under en fælles faglig ledelse.

Overordnet faglig vurdering af lokaleindretning og apparaturbestykning for endoskopisk funktion, 300.000 borgere

Ud fra den ekspertmæssige viden er der vurderet hvilke lokalemæssige og apparaturmæssige forhold, der ville være ideelle ved en endoskopisk funktion. Da lokale forhold, faglig tilrettelæggelse og organisatoriske vurderinger vil være meget forskellige, skal dette forslag betragtes som en model til brug for en overordnet organisatorisk tilrettelæggelse.

For at gennemføre de beskrevne undersøgelser er det nødvendigt med 3 undersøgelsesrum til endoskopifunktioner og et større rum til klargøring af patienter før undersøgelse og til observation efter undersøgelse. Bestykning af faciliteter som kontorer og venterum for patienter er ikke medtaget her.

Undersøgelsesrummene skal indrettes i henhold til bekendtgørelser fra Arbejdsministeriet og Statens Institut for Strålehygiejne. Alle tre rum skal indrettes med endoskopisøjle. Et mobilt gennemlysningsrøntgenapparat skønnes at kunne dække behovet i de tre undersøgelsesrum.

Der udvikles for tiden elektromagnetisk apparatur til erstatning for røntgenapparat, men det er endnu ikke tilgængeligt i Danmark (marts 2000). Ved brug af det fremtidige elektromagnetiske udstyr ville man helt kunne fjerne behovet for brug af røntgenudstyr.

TABEL 3.4.6**Apparatur- og investeringsoversigt (excl. moms) ved endoskopienhed for et befolkningsgrundlag på 300.000**

Apparatur	Leverandører	Prisniveau i 1000 kr.	Kommentarer	Antal	Total kr.
Endoskopisøjle	Firma A Firma B	120 - 260 130	Prisen afhænger af valg af udstyr	3 x 170	510.000
C-BUE (Gennemlysnings-røntgenapparat mobilt)	Firma C Firma D	600 600 - 1000	Prisen afhænger af valg af billedpræsentation	1	730.000
Leje – Mobilt og til gennemlysning	Firma E	ca. 30	Afhænger af valg af C-BUE	6	180.000
Kolonoskop video	Firma A Firma B	105 - 180 115	Projektgruppen anbefaler video*	4 x 140	560.000
Kolonoskop fiber	Firma A Firma B	80 85			
Sigmoideoskop video	Firma A Firma B	140 115	Projektgruppen anbefaler video*	7 x 130	910.000
Sigmoideoskop fiber	Firma A Firma B	65 - 100 65			
Diatermiudstyr	Firma A Firma F	50 65		3 x 60	180.000
Vaskemaskine	Firma A Firma G	160 185 - 225	Valgmuligheder: En-dørs eller to-dørs	2 x 180	360.000
CO ₂ - insufflatorer	Firma A	65		3 x 65	195.000
Pulsoxymeter	Firma H	15 - 25	Afhænger af udstyr, valg af leverandør, alarmgrænse og støjfilter	3 x 20	60.000
I alt					ca. 3.700.000

* Ved enheder, hvor der varetages uddannelse af endoskopikere og endoskopisygeplejersker er videoudstyr nødvendigt, ligesom man ved enheder, hvor der udføres undersøgelser hele dagen, må benytte sig af ergonomiske fordele ved videoudstyr.

Kilde: MTV-instituttet, marts 2000

Til brug for den anførte undersøgelseskapacitet som angivet under *Ny strategi* i tabel 3.4.5, skønnes det nødvendigt med:

- ❖ 7 sigmoideoskoper
- ❖ 4 kolonoskoper
- ❖ 2 vaske- og desinfektionsmaskiner

Udover dette nødvendiggør undersøgelserne andre typer af udstyr, jævnfør tabel 3.4.6.

Det skønnes, at endoskoperne har en funktionstid på ca. 1000 undersøgelser. Behovet for udskiftning skønnes at blive to sigmoideoskoper og et kolonoskop årligt.

For hver rengøringsprocedure vaskes og desinficeres to endoskoper. For at gennemføre det daglige antal undersøgelser kræves to vaske-maskiner.

Apparaturoversigt ved indretning af model for endoskopi med et be-folkningsgrundlag på 300.000

For at skaffe et overblik over de investeringsmæssige omkostninger ved indretning af en endoskopifunktion rettede MTV-instituttet i marts 2000 en henvendelse til en række firmaer, som forhandler endoskopiudstyr på det danske marked (tabel 3.4.6). Der er ikke foretaget en målrettet udvælgelse eller et bevidst fravalg af leverandører, og oversigten skal kun tjene til at skabe et groft overblik over nød-vendige apparatmæssige investeringer. Priserne er opgivet som af-rundede listepriiser excl. moms, og det påpeges fra leverandørernes side, at der vanligvis udarbejdes tilbud ved større anskaffelser.

3.4.6 Ressourcetræk fra andre diagnostiske specialer

Ressourceforbruget af supplerende diagnostiske undersøgelser er opgjort i henhold til takster fra Den offentlige sygesikring, april 2000. Alle beregninger er foretaget ud fra en befolkning på 300.000.

Røntgenundersøgelser

Ved indførelse af sigmoideoskopi ved den primære diagnostiske ud-redning bortfalder for de fleste patienter indikationen for dobbelt-kontrastundersøgelse af colon. Antallet af disse undersøgelser anta-ges at kunne reduceres til ca. 10% af det nuværende antal, svarende til ca. 240 undersøgelser.

Undersøgelsesprisen ved dobbeltkontrast-undersøgelse af kolon er af amterne fastsat til 564,71 kr. Reduceres antallet af røntgenun-dersøgelser med ca. 2000 betyder det frigørelse af ca. 1.130.000 kr.

Patologiundersøgelser

Det skønnes, at der ved 20% af de endoskopiske undersøgelser ud-tages vævsprøver i form af polypper eller biopsier til mikroskopisk undersøgelse. Ud fra de tidligere beregninger svarer det til vævs-prøver fra ca. 800 patienter årligt. I henhold til takster fra Sygesik-ringen bliver en patientundersøgelse honoreret med 268,62 kr., sva-rende til en årlig omkostning på ca. 213.000 kr.

Laboratorieundersøgelser, herunder undersøgelse af afføring for blod

Laboratorieundersøgelser, der ligger forud for henvisning til endo-

skopiske undersøgelser, forventes at være foretaget via almen praksis, som det sker på nuværende tidspunkt, og de medtages derfor ikke her.

Undersøgelser for blod i afføringen udføres som supplerende undersøgelse, hvis der intet abnormt ses ved sigmoideoskopi, hvilket skønnes at være tilfældet ved ca. 65% af de undersøgte patienter svarende til ca. 2100 undersøgelser årligt. Én patientundersøgelse af afføring for blod består af 3 afføringsprøver, som afleveres i 3 prøvesæt, hvor hvert prøvesæt indeholder 2 felter til afsætning af afføring. Man opnår således, at hver patientundersøgelse omfatter 6 test, hvor afføringen undersøges for blod. En patientundersøgelse (6 test/3 prøvesæt) honoreres fra SFU med 30 kr. (9,98 kr. pr. prøvesæt – april 2000), svarende til en årlig omkostning på ca. 63.000 kr.

Valg af testsystem til undersøgelse af afføring for blod.

Med henvisning til afsnit 3.1.4 kan det anbefales at anvende Hemocult-Sensa® ved den primære udredning ved symptomer på mulig kolorektal cancer. Testsystemet er det eneste blandt de test-systemer, som findes på markedet, der er klinisk dokumenteret ud fra større patientmaterialer. Hemocult-Sensa® udviser den højeste sensitivitet (tabel 3.1.1).

Prisen for at bruge diagnostiske test med høj sensitivitet er, at en høj sensitivitet modsvares af en lavere specificitet og dermed muligheden for flere *falsk positive resultater*. Imidlertid udløser ethvert positivt resultat en kolonoskopi, hvorved dette diagnostiske problem løses for patienten, men samlet betyder det, at der skal udføres flere koloskopier.

For at opnå størst mulig diagnostisk kvalitet, anbefaler de klinisk biokemiske afdelinger, at analyserne udføres af få bioanalytikere. Undersøgelserne bør af den grund kun varetages af klinisk biokemiske afdelinger og ikke i almen praksis.

3.4.7 Følsomhedsvurdering

Som angivet under afsnit 3.4.3 kan man anlægge den hypotese, at det diagnostiske behov vil stige ved ændring i undersøgelsesmetoder og henvisningspraksis. Derfor er der udarbejdet en følsomhedsvurdering i forhold til diagnostisk behov, kapacitet og ressourceforbrug, såfremt en ændret diagnostisk strategi ville udløse 90.000 henholdsvis 120.000 henvisninger til symptomatisk udredning (Tabel 3.4.7).

TABEL 3.4.7**Følsomhedsvurdering af diagnostisk behov og fremtidig kapacitet.**

	60.000 henvisninger	90.000 henvisninger	120.000 henvisninger
Sigmoideoskopi	53.000	79.500	106.000
Kolonoskopi	17.000	25.500	34.000
<i>Skønnet merkapacitet</i>			
Læger	18	39	59
Sygeplejersker	25	54	82

I amternes svar til Sundhedsstyrelsen, oktober 1998, angiver Vejle Amt og Fyns Amt, at de har ændret diagnostisk strategi fra rektoskopi og røntgenundersøgelse til sigmoideoskopi og kolonoskopi. Det kan derfor anbefales nærmere at studere henvisningspraksis fra disse amter med henblik på en vurdering af, hvilket fremtidigt diagnostisk behov man kan forvente ved indførelse af en ændret diagnostisk strategi; herunder samarbejdet med primær sektor, ventetidsproblematik og faglig kapacitet på sygehuse og/eller hos praktiserende speciallæger.

3.4.8 Sammenfatning og konklusion

- ❖ Ved en ændret diagnostisk strategi vil den alment praktiserende læge, ved mistanke om kolorektal cancer have en afgørende funktion og et stort ansvar for at foretage retningsgivende, indledende undersøgelser og foretage den videre visitering.
- ❖ Det anbefales at samle den diagnostiske udredning i endoskopiske funktioner/enheder, der tager udgangspunkt i definitionen af en funktionsbærende enhed. Grundlaget for MTV'ens beregninger er en befolkning på 300.000.
- ❖ Det vides ikke hvor mange patienter, der årligt på grund af symptomer har behov for undersøgelse. Skønnet for det kommende diagnostiske behov er vurderet ud fra diagnostiske registerdata og det antal patienter, der årligt får konstateret tarmkræft.
- ❖ Projektgruppen vurderer, at der årligt er behov for 60.000 udredninger i Danmark.
- ❖ Der er foretaget et skøn over det forventede behov for personalekapacitet ved indførelse af en ændret diagnostisk strategi. Forudsætningen er, at kapaciteten i dag udnyttes fuldt ud.

- ❖ Ved ca. 60.000 udredninger skønnes det, at der på nationalt plan bliver behov for ekstra 17-18 speciallæger og 25 specialuddannede sygeplejersker.
- ❖ Der er evidens for, at specialuddannede sygeplejersker kan gennemføre endoskopiske undersøgelser under supervision med lige så høj en diagnostisk kvalitet som lægerne. Med de knappe personaleressourcer bør det overvejes, om man kan opbygge en sådan specialuddannelse til endoskoperende sygeplejersker her i landet.
- ❖ Der er udarbejdet en model for investeringsoversigt, som omfatter de faste omkostninger ved indretning af en endoskopisk enhed dækkende 300.000 borgere. Omkostningerne hertil udgør ca. 3,7 mill. kr., såfremt alt inventar skal indkøbes fra nyt.
- ❖ Der er foretaget en vurdering af ressourcereduktion/træk fra andre parakliniske specialer, røntgen og laboratorier. Opgørelserne er foretaget i henhold til takster fra Den offentlige sygesikring gældende fra april 2000.
- ❖ Hvis henvisningspraksis ændres ved en ændret diagnostisk strategi, er der foretaget følsomhedsvurdering af en hypotetisk henvisningspraksis på 90.000 versus 120.000 årligt i Danmark.
- ❖ Få amter har allerede ændret den diagnostiske strategi. Det anbefales, at der foretages nærmere undersøgelse af, hvad det har betydet for henvisningspraksis, ventetider og kapacitet.

Litteratur

- (1) Dansk Medicinsk Selskab. Lægefaglig basis for sygehusvæsenets struktur. Lægeforeningens Forlag;1998.
- (2) Sundhedsstyrelsen 1998. Besvarelser modtaget fra landets amter/HS vedrørende Sundhedsstyrelsens brev af 9. september 1998 vedrørende implementering af Sundhedsstyrelsens notat om fagligt forsvarlige overgrænser for ventetid på visse alvorlige sygdomme.
- (3) Cash BD, Schoenfeld PS, Ransohoff DF. Licensure, use and training of paramedical personnel to perform screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(2):163-169
- (4) Schoenfeld PS, Cash B, Kita J, Piorkowski M, Cruess D, Ransohoff D. Effectiveness and patient satisfaction with screening flexible sigmoidoscopy performed by registered nurses. *Gastrointest Endosc* 1999;49(2):158-162

- (5) Duthie GS, Drew PJ, Hughes MA, Farouk R, Wedgwood KR, Monson JR. A UK training programme for nurse practitioner flexible sigmoidoscopy and a prospective evaluation of the practice of the first UK trained nurse flexible sigmoidoscopist. Gut 1998;43(5):711-714

Data fra :

Cancerregisteret

Landspatientregisteret

Sygesikringens Forhandlingsudvalg

3.5 Sundhedsøkonomiske vurderinger

Der er foretaget en analyse af udgiftskonsekvenserne for sundhedsvæsenet ved indførelse af den anbefalede diagnostiske strategi, der er beskrevet i kapitel 3.1. Udgifterne ved det nuværende undersøgelsesprogram er opgjort og sammenlignet med udgifterne ved den anbefalede diagnostiske strategi. Opgørelsen over udgifterne ved den anbefalede diagnostiske strategi er foretaget på to forskellige måder. Den ene opgørelsesmetode (Beregningsmodel I) tager udgangspunkt i en detaljeret beskrivelse af det anbefalede diagnostiske forløb suppleret med data og estimater for fordelingen af symptomforekomster og sandsynligheder knyttet til forskellige udfald i det diagnostiske forløb. Beskrivelsen af forløbet og de skønnede data danner således grundlag for en beregningsmodel, hvorefter det forventede antal ydelser og de tilhørende udgifter opgøres under forskellige antagelser. Den anden opgørelsesmetode (Beregningsmodel II) tager udgangspunkt i den organisationsmodel, der er beskrevet i kapitel 3.4. Af organisationsmodellen fremgår det, hvorledes den endoskopiske (funktionsbærende) enhed skal dimensioneres med hensyn til personale, uddannelse af personale og indkøb af udstyr. Dimensioneringen er foretaget på baggrund af skøn over behovet for diagnostiske ydelser, samt skøn over blandt andet undersøgelseskapaciteten, undersøgelsesernes personaleforbrug og apparaturinvesteringer ved indretning af den organisatoriske model. Disse skøn indgår tillige i nærværende opgørelse over de samlede udgifter ved den anbefalede diagnostiske strategi baseret på endoskopiske enheder med et befolkningsgrundlag på 300.000 indbyggere.

Anvendelse af to opgørelsesmetoder tjener tre formål. Beregningsmodel I kan betegnes som en *bottom-up* metode, og beregningsmodel II kan betegnes som en *top-down* metode, og de skal helst ikke ligge for langt fra hinanden. Dermed tjener de to metoder et krydsvalideringsformål. Det har endvidere med den detaljerede beregningsmodel været vigtigt at beregne udgiftskonsekvenser uden at antage en omfattende aktivitetsoverflytning fra primærsektor til sekundærsektor, som det foreslås i organisationsmodellen, samt med den detaljerede beregningsmodel at kunne udrede fordelingen af aktiviteter og udgifter på primærsektor henholdsvis sekundærsektor. Endelig gør den detaljerede beregningsmodel det muligt at tilknytte udgiftskonsekvenserne til de enkelte ændringer i den diagnostiske strategi såvel som til forudsætninger om patienternes symptomfordeling.

LITTERATURSØGNING

Der er søgt litteratur om sundhedsøkonomiske analyser af diagnostiske undersøgelser og strategier på colorectal cancer området publiceret fra 1995 og frem. Der er søgt i Medline og HealthStar på forskellige kombinationer af "Colorectal-Neoplasm", "colonoscopy", "sigmoidoscopy", "barium enema", "DCBE", "Barium-Sulfate/ diagnostic use", "costs-and-cost-analysis". Der er ligeledes søgt i CRD databasen NHS EED under samme søgeord. Mere end 80 procent af fundne referencer er om screening, medens der ikke er fundet sundhedsøkonomiske analyser/studier af diagnostiske strategier ved symptomer. Uden for søgningen er arbejdsgruppen bekendt med et omkostningsstudie af forskellige diagnostiske undersøgelser (1), som beregner den forventede diagnostik og visse behandlings omkostninger ved kolonoskopi, dobbeltkontrastrøntgenundersøgelse og sigmoideoskopi. Undersøgelsen er inkonklusiv med hensyn til omkostningsminimerende strategi, idet de kliniske data for effektivitet fra litteraturen er både usikre og inkonsistente.

3.5.1 Datagrundlaget i primær og sekundær sektor

I foreliggende opgørelser skelnes der mellem de direkte omkostninger i den primære og den sekundære sektor, hvilket begrundes i, at der er forskel på honoreringen af forskellige personalegrupper i de to sektorer. Således kan nogle undersøgelser foretages både af den alment praktiserende læge, den praktiserende speciallæge og i sygehussektoren.

Fælles for udgiftsberegningerne i primær og sekundær sektor er, at der ikke er inkluderet omkostninger til eventuelle udvidelser af bygningskapaciteten, lokaleombygninger og udvidelser. For primærsektors vedkommende kan sådanne omkostninger være indbygget i de forhandlede takster, som er anvendt i nedenstående beregninger. For sekundærsektors vedkommende er de slet ikke inkluderede, og de vil formentlig variere meget fra sygehus til sygehus.

Primærsektoren

Det direkte ressourceforbrug ved de undersøgelser, der foretages i almen lægepraksis og i speciallægepraksis i forbindelse med colorektal cancer udredning, er opgjort ud fra de takster, som Sygesikringens Forhandlingsudvalg (SFU) anvender ved honorering af ydelser hos henholdsvis den alment praktiserende læge og den praktiserende speciallæge. I analysen anvendes takster gældende pr. april 2000.

Sekundærsektoren

Det direkte ressourceforbrug hidrørende fra ydelser i sekundærsektoren er opgjort på baggrund af oplysninger indsamlet fra atten afdelinger fordelt på otte større sygehuse i Danmark. Der er således i løbet af oktober 1999 indhentet data vedrørende ressourceforbrug til sundhedspersonale og materialer i forbindelse med følgende procedurer ved kolorektal cancer udredning:

- ❖ rektal eksploration
- ❖ anoskopi
- ❖ rektoskopi
- ❖ fleksibel sigmoideoskopi
- ❖ total kolonoskopi
- ❖ undersøgelse af fæces for blod
- ❖ dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse af colon

Rektal eksploration og anoskopi er undersøgelser, der kun i meget sjældne tilfælde anvendes som eneste diagnostiske procedure med henblik på kolorektal cancer udredning. Undersøgelserne udføres næsten altid i samme konsultation forud for henholdsvis rektoskopi og fleksibel sigmoideoskopi. Af den grund er ressourceforbruget til personale og materialer i forbindelse med rektal eksploration og anoskopi i sekundærsektoren ikke opgjort særskilt, men indgår derimod i opgørelsen over ressourceforbruget ved rektoskopi og fleksibel sigmoideoskopi, hvor begge undersøgelser foretages.

3.5.2 Ressourceforbrug

Personaleforbrug

For så vidt angår rektoskopi, fleksibel sigmoideoskopi og total kolonoskopi er sygehuspersonalets tidsforbrug ved gennemførelse af undersøgelserne opgjort på basis af tidsforbruget for tre forskellige personalekategorier, nemlig speciallæge, sygeplejerske og lægesekretær. Lægens tidsforbrug omfatter konsultation, rektal eksploration, udførelse af rektoskopi og konferering af resultaterne. Sygeplejerskens tidsforbrug omfatter ved alle tre undersøgelser modtagelse af patient, instruktion til patient og udskrivning af patient. Dertil kommer tarmforberedelse og klargøring af endoskop ved sigmoideoskopi og yderligere patientovervågning ved kolonoskopi. Lægesekretærens tidsforbrug omfatter journalisering. Ved dob-

beltkontrastrøntgen af colon omfatter tidsforbruget indstilling af apparatur og betjening af pult udført af radiograf, udførelse af undersøgelsen og konferering udført af radiolog samt journalisering udført af lægesekretær. Endelig omfatter tidsforbruget ved undersøgelse af afføring for blod prøveregistrering og analyse af testkort foretaget af bioanalytiker.

I forbindelse med opgørelsen over personaleomkostninger er der endvidere taget højde for ovenstående personalegruppers anvendelse af tid til videreuddannelse, kursus- og konferencedeltagelse mm., idet det angivne tidsforbrug for hver personalekategori er multipliceret med en såkaldt on-cost faktor, som i foreliggende tilfælde er skønnet mellem 1,4 og 1,6. Der er også taget højde for, at nogle undersøgelser kræver tilstedeværelse af fx to sygeplejersker. På baggrund af oplysninger indhentet fra Århus Amtssygehus og Central-sygehuset i Slagelse er der endelig foretaget et skøn over årlige bruttolønninger i 2000 for de seks ovennævnte personalekategorier. Der er valgt en ligelig fordeling mellem afdelingslæger og overlæger.

De samlede direkte omkostninger for sygehuspersonalet pr. undersøgelse fremgår af tabel 3.5.1 (side 166)

Utensilier, medicin og udstyr

Til de endoskopiske undersøgelser anvendes engangsmaterialer i varierende mængder. Ved kolonoskopi anvendes tillige forskellige medikamenter til sedering og tarmudrensning. I forbindelse med dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse anvendes engangsmateriale, luftpumpe, film og kontraststof. Endvidere anvendes et præparat til tarmudrensning. Til undersøgelse af afføring for blod anvendes testsystemet Hemocult Sensa®, som i 2000-priser koster 385 kr. excl. moms for et kit til 60 analyser. De samlede variable materialeomkostninger pr. undersøgelse fremgår af tabel 3.5.1 (side 166).

Ved rektoskopi anvendes der genanvendeligt udstyr, herunder biopsitænger, okular, slanger og ballon. Dette genanvendelige udstyr har en levetid på mellem et halvt år for slanger og ballon og 6 år for biopsitænger og okular. Biopsitænger skal dog slibes en gang i mellem. Ved udførelse af rektoskopi anvendes tillige lyslederkabel, lysgenerator, fiberlyshoved og leje.

Til gennemførelse af sigmoideoskopi anvendes et genanvendeligt sigmoideoskop, som enten kan være et fiber- eller et videoskop (jævnfør tabel 3.4.6). Sigmoideovideoskoper fås til priser mellem

TABEL 3.5.1**Omkostninger pr. ydelse som led i kolorektal cancer udredningen fordelt på primær- og sekundærsektor**

Ydelse	Primærsektor ¹⁾		Sekundærsektor ²⁾				
	Alment praktiserende læge kr.	Praktiserende special-læge kr.	Personale omkostninger ³⁾ kr.	Personaleomk. variations-interval kr.	Forbrug af engangsmaterialer ⁴⁾ kr.	Kapitaliseret forbrug af udstyr ⁵⁾ kr.	Samlede omkostninger kr.
Anoskopi ⁶⁾	179	373					
Rektoskopi	261	452	355	(216 - 788)	54	4	413
Sigmoideoskopi		1.420	658	(448 - 950)	41	48	747
Anoskopi og sigmoideoskopi ⁷⁾		1.459	673	(463 - 965)	49	48	770
Kolonoskopi		1.420	1.392	(444 - 3.624)	155	48	1.595
Vævsudtagning ⁸⁾	164	59					
Vævsmikroskopi ⁹⁾		269					269
Dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse		565	695	(363 - 957)	280	32	1.007
Undersøgelse af fæces for blod ¹⁰⁾		30	24	(14 - 36)	6		30

- 1) Baseret på takster, som Sygesikringens Forhandlingsudvalg (SFU) anvender ved honorering af ydelser. Takster gældende pr. april 2000.
- 2) Opgjort på baggrund af oplysninger indsamlet fra atten afdelinger fordelt på otte større sygehuse i Danmark omfattende ressourceforbrug til sygehuspersonale og materialer. Priser for materialer er excl. moms.
- 3) Vægtet gennemsnit baseret på tidsforbrug og bruttoløn.
- 4) Vægtet gennemsnit baseret på angivelse af materialeforbrug. Variationsinterval uden særlig betydning i forhold til personaleomkostninger.
- 5) Baseret på indkøbspris excl. moms og skønnet teknisk levetid mm.
- 6) I sekundærsektoren udføres anoskopi kun i meget sjældne tilfælde som eneste diagnostiske procedure med henblik på kolorektal cancer udredning.
- 7) Udført i samme konsultation.
- 8) I sekundærsektoren er vævsudtagning inkluderet i opgørelsen over endoskopier.
- 9) Vævsmikroskopi udført i patologiske afdelinger er opgjort på baggrund af SFU taksten gældende for praktiserende patologer.
- 10) Takst sygesikring, april 2000 (9.98 pr. testkort x 3).

115.000 og 140.000 kr. excl. moms. Her er anvendt en gennemsnitlig pris på 130.000 kr. excl. moms. Et sigmoideoskop har en levetid på ca. 1.000 undersøgelser. En årlig vedligeholdelse, som beløber sig til ca. 20% af indkøbsprisen efter det første år, kan forlænge anvendelsestiden. Ved en løbende vedligeholdelse forudsættes hele instrumentet udskiftet hvert femte år. Antages det, at der med samme sigmoideoskop og med hensyntagen til tidsforbrug ved rengøring udføres ca. 4-5 sigmoideoskopier dagligt i 210 dage om året, svarer det til ca. 1.000 undersøgelser årligt til en pris på ca. 26.000 kr. incl. moms. Hver udført sigmoideoskopi giver således anledning til en yderligere omkostning på ca. 26 kr. Dertil skal der tillægges omkostninger i forbindelse med rengøring af udstyr. Det antages, at der anvendes en vaskemaskine til 180.000 kr. excl.

moms (jævnfør tabel 3.4.6) med en teknisk funktionstid på ca. 5.000 vaske. Dette svarer til en meromkostning pr. udført sigmoideoskopi på ca. 36 kr. excl. moms. Endelig anvendes der andet udstyr, herunder endoskopisøjle, diametriudstyr og et leje. Gennemsnitlige priser fra marts 2000 er ca. 170.000, 60.000 og 30.000 kr. excl. moms. Antages det, at endoskopisøjlen og diametriudstyret har en levetid på ca. 5 år, og lejet har en levetid på over 20 år, svarer dette til en meromkostning på ca. 48 kr. excl. moms pr. undersøgelse.

Til gennemførelse af kolonoskopi anvendes enten et fiber- eller et video kolonoskop. Disse fås til priser mellem 80.000 og 180.000 kr. excl. moms. I denne opgørelse antages en pris på 140.000 kr. excl. moms. Ifølge producenten har et kolonoskop en levetid på ca. 1.000 undersøgelser. En årlig vedligeholdelse kan forlænge levetiden betydeligt, ligesom det er tilfældet ved sigmoideoskoper. Det antages, at man med et kolonoskop kan udføre ca. 1.000 undersøgelser årligt til en pris på ca. 28.000 kr. excl. moms. Hver udført kolonoskopi giver således anledning til en yderligere omkostning på ca. 29 kr. Meromkostninger til rengøring af udstyr er som ved sigmoideoskopi ca. 36 kr. excl. moms. Afskrivninger til andet udstyr, herunder endoskopisøjle, diametriudstyr og leje udgør en meromkostning på ca. 48 kr. excl. moms pr. undersøgelse.

Til gennemførelse af dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse anvendes røntgenudstyr med en meget lang levetid for apparaturets generator, mens røntgenrøret skal udskiftes en gang i mellem. De årlige vedligeholdelsesomkostninger anslås til ca. 32.000 kr. excl. moms. Antages det, at der udføres ca. 1000 røntgenundersøgelser på årsbasis, svarer dette til en meromkostning på ca. 32 kr. pr. undersøgelse.

Det fremgår af tabel 3.5.1, at personaleomkostningerne ved de forskellige undersøgelser varierer meget. Dette er ikke tilfældet for forbruget af engangsmaterialer eller det kapitaliserede forbrug af det genanvendelige udstyr.

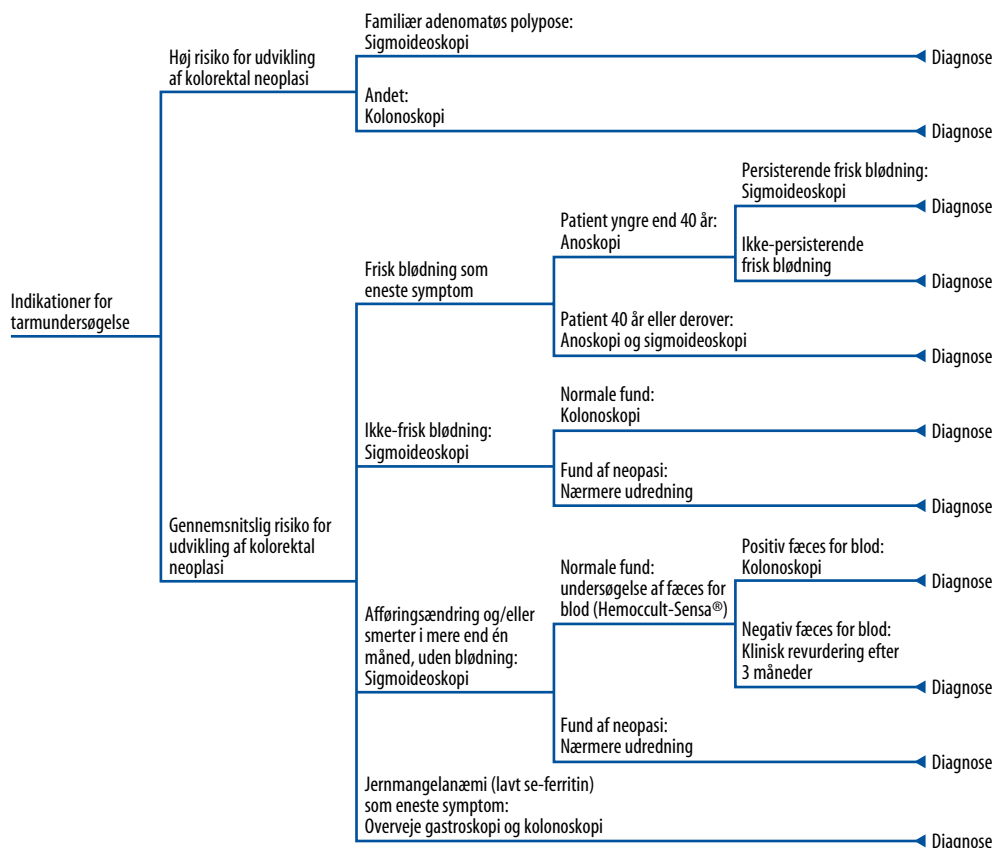
Driftsøkonomiske aspekter

Det i kapitel 3.1 anbefalede undersøgelsesprogram er i simplificeret form gengivet som flowdiagram i figur 3.5.1. Dette diagram danner sammen med detaljerede flowdiagrammer* grundstrukturen i en

* Detaljerede flowdiagrammer kan fås ved henvendelse til DSI Institut for Sundhedsvæsen.

FIGUR 3.5.1

Oversigt* over anbefalede undersøgelsesprogram til brug for sundhedsøkonomiske beregninger



* Information om detaljerede diagrammer kan fås ved henvendelse til DSI Institut for Sundhedsvæsen.

beregningsmodel, som afhængig af fordelingen af symptomforekomster og sandsynligheder knyttet til forskellige udfald i det diagnostiske forløb, beregner det forventede antal årlige diagnostiske undersøgelser. Endvidere er der angivet sandsynligheder knyttet til forskellige udfald i diagrammerne. Disse sandsynligheder fremgår af tabel 3.5.2.

TABEL 3.5.2
Fordelingen af symptomforekomster som indikation for tarmundersøgelse samt sandsynligheder knyttet til forskellige udfald i det diagnostiske forløb

Symptomforekomst	Procent	Variations-interval
1 Den patientgruppe, der henvender sig til egen læge med enten blødning pr. rektum eller andre tarmsymptomer, og som ikke har forhøjet risiko for udvikling af kolorektal neoplas, antages at have symptomer, der fordeler sig som følger: Frisk blødning som eneste symptom	25	(10 - 60)
Ikke-frisk blødning	15	(5 - 25)
Afføringsændring og/eller smerter i mere end én måned, uden blødning	55	(20 - 80)
Jernmangelanæmi (lavt se-ferritin) som eneste symptom	5	(5 - 5)
FRISK BLØDNING SOM ENESTE SYMPTOM		
2 Antaget andel af patienter med en alder på under 40 år med frisk blødning som eneste symptom	20	(10 - 30)
3 Antaget sandsynlighed for, at blødningen ved netop disse patienter (pkt. 2) skyldes blødende hæmoroider, som diagnosticeres ved anoskopi	75	(30 - 80)
4 Antaget andel af blødninger under pkt. 3, der er persistente	10	(5 - 10)
5 Antaget sandsynlighed for, at neoplas eller inflammatorisk tarmsygdom konstateres ved sigmoideoskopi, givet at en patient henvises til sigmoideoskopi med frisk blødning som eneste symptom	20	(15 - 20)
6 Antaget andel af fundne neoplasier under pkt. 5, der ved efterfølgende vævsmikroskopi viser sig at være cancer	30	(12 - 50)
7 Antaget sandsynlighed for, at neoplas eller inflammatorisk tarmsygdom konstateres i resten af colon, givet at en patient henvises til kolonoskopi efter udført sigmoideoskopi med frisk blødning som eneste symptom	20	(10 - 20)
8 Antaget andel af de fundne neoplasier under pkt. 7, der ved efterfølgende vævsmikroskopi viser sig at være cancer	35	(15 - 40)
9 Antaget andel af røntgenundersøgelser, der resulterer i fund af cancer, givet at en patient henvises til dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse som led i cancerudredning efter forudgående ukomplet kolonoskopi	5	(1 - 10)
IKKE-FRISK BLØDNING		
10 Antaget sandsynlighed for, at neoplas eller inflammatorisk tarmsygdom konstateres ved sigmoideoskopi, givet at en patient henvises til sigmoideoskopi med ikke-frisk blødning	25	(15 - 30)
11 Antaget andel af fundne neoplasier under pkt. 10, der ved efterfølgende vævsmikroskopi viser sig at være cancer	40	(33 - 50)
12 Antaget sandsynlighed for, at neoplas eller inflammatorisk tarmsygdom konstateres i resten af colon, givet at en patient henvises til kolonoskopi efter udført sigmoideoskopi med ikke-frisk blødning	15	(8 - 25)
13 Antaget andel af de fundne neoplasier under pkt. 12, der ved efterfølgende vævsmikroskopi viser sig at være cancer	40	(33 - 50)
14 Antaget andel af røntgenundersøgelser, der resulterer i fund af cancer, givet at en patient henvises til dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse som led i cancerudredning efter forudgående ukomplet kolonoskopi	4	(1 - 5)
AFFØRINGSÆNDRING OG/ELLER SMERTER I MERE END ÉN MÅNED, UDEN BLØDNING		
15 Antaget sandsynlighed for, at neoplas eller inflammatorisk tarmsygdom konstateres ved sigmoideoskopi, givet at en patient henvises til sigmoideoskopi med afføringsændring og/eller smerter i mere end én måned, uden blødning	15	(5 - 20)
16 Antaget andel af fundne neoplasier under pkt. 15, der ved efterfølgende vævsmikroskopi viser sig at være cancer	30	(10 - 50)
17 Antaget sandsynlighed for, at en undersøgelse af fæces for blod (Hemoccult-Sensa®) er positiv, givet at en patient henvises til sigmoideoskopi jf. pkt. 15, og hvor denne undersøgelse ikke resulterer i suspekte fund	10	(5 - 12)
18 Antaget sandsynlighed for, at neoplas eller inflammatorisk tarmsygdom konstateres i resten af colon, givet at en patient henvises til kolonoskopi efter konstateret positiv fæces for blod og normale fund ved udført sigmoideoskopi	20	(10 - 30)
19 Antaget andel af de fundne neoplasier under pkt. 18, der ved efterfølgende vævsmikroskopi viser sig at være cancer	40	(33 - 50)
20 Antaget andel af røntgenundersøgelser, der resulterer i fund af cancer, givet at en patient henvises til dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse som led i cancerudredning efter forudgående ukomplet kolonoskopi	5	(1 - 10)
Jernmangelanæmi (lavt se-ferritin) som eneste symptom		
21 Antaget andel af patienter med jernmangelanæmi, der henvises til kolonoskopi	50	(50 - 80)
22 Antaget sandsynlighed for, at neoplas eller inflammatorisk tarmsygdom konstateres i colon, givet at en patient har jernmangelanæmi	20	(10 - 30)
23 Antaget andel af de fundne neoplasier under pkt. 22, der ved efterfølgende vævsmikroskopi viser sig at være cancer	40	(20 - 60)
24 Antaget andel af røntgenundersøgelser, der resulterer i fund af cancer, givet at en patient henvises til dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse som led i cancerudredning efter forudgående ukomplet kolonoskopi	10	(2 - 20)
Øvrige antagelser		
25 Antaget andel af udførte kolonoskopier, der resulterer i, at coecums bund nås	85	(70 - 90)
26 Antaget andel af patienter, der efter udført sigmoideoskopi og konstateret cancer henvises til kolonoskopi	0	(0 - 75)

Ydelsesomfang

Tabel 3.5.3 sammenfatter omfanget af årlige diagnostiske ydelser forbundet med udredningsforløbet, som det praktiseres i dag, såfremt det i kapitel 3.1. beskrevne undersøgelsesprogram implementeres i den eksisterende organisation givet den fornødne kapacitet, samt omfanget under forudsætning af indretning af endoskopiske (funktionsbærende) enheder baseret på et befolkningsgrundlag på 300.000 indbyggere.

Antallet af årlige diagnostiske ydelser, som i dag udføres som led i kolorektal cancer udredningen, bygger på de i kapitel 2.4 foretagne skøn over antallet af endoskopier, der gennemføres i primær- og sekundærsektoren.

TABEL 3.5.3

Antal årlige diagnostiske ydelser som led i kolorektal cancer udredningen i Danmark opgjort efter nuværende aktivitet, forventet aktivitet baseret på en beregningsmodel og skøn over aktiviteten ved den anbefalede strategi

Diagnostiske ydelser efter sektor	Nuværende Ydelser Antal (A)	Ydelser baseret på Beregningsmodel I Antal (B)	Ydelser baseret på Beregningsmodel II Antal (C)	Ændring model ift. nuværende aktivitet Antal (B-A)	Ændring strategi ift. nuværende aktivitet Antal (C-A)
PRIMÆRSEKTOR					
Alment praktiserende læge					
Ano-/rektoskopi ¹⁾	30.000	3.000	3.000	-27.000	-27.000
Udtagning af vævsprøve	1.140	0	0	-1.140	-1.140
Praktiserende speciallæge					
Ano-/rektoskopi ¹⁾	10.000	3.707	0	-6.293	-10.000
Sigmoideoskopi	4.800	12.217	0	7.417	-4.800
Kolonoskopi	500	552	0	52	-500
Udtagning af vævsprøve	1.654	2.666	0	1.012	-1.654
Undersøgelse for blod i fæces	100	7.333	0	7.233	-100
Dobbeltkontrastrentgenunders.	2.063	50	0	-2.012	-2.063
Vævsmikroskopi	2.794	15.003	0	12.209	-2.794
SEKUNDÆRSEKTOR					
Ano-/rektoskopi ¹⁾	20.000	9.268	12.000	-10.732	-8.000
Sigmoideoskopi	6.200	42.758	53.000	36.558	46.800
Kolonoskopi	9.500	16.317	17.000	6.817	7.500
Undersøgelse for blod i fæces	800	20.717	31.800	19.917	31.000
Dobbeltkontrastrentgenunders.	35.438	3.866	4.000	-31.572	-31.438
Vævsmikroskopi	5.050	0	17.500	-5.050	12.450

1) Rektoskopi indgår ikke i den anbefalede diagnostiske strategi.

Udgiftskonsekvenser

Udgiftskonsekvenserne er sammenfattet i tabel 3.5.4. Tabel 3.5.4 viser en opgørelse over de årlige udgifter forbundet med udredningsforløbet, som det praktiseres i dag, såfremt det i kapitel 3.1 beskrevne undersøgelsesprogram implementeres i den eksisterende organisation givet den fornødne kapacitet, samt de årlige udgifter under forudsætning af indretning af endoskopiske (funktionsbærende) enheder baseret på et befolkningsgrundlag på 300.000 indbyggere.

Opgørelsen over de udgifter, der er forbundet med de nuværende udførte diagnostiske undersøgelser, bygger dels på de i tabel 3.5.3 angivne endoskopier, der gennemføres i primær- og sekundærsektoren, dels på basis af gældende takster og omkostningsopgørelser angivet i tabel 3.5.1.

Til opgørelsen over udgifterne ved den anbefalede strategi skal der knyttes følgende kommentar. Gennemførelse af en strategi baseret på et udredningsforløb, der følger de i kapitel 3.1 beskrevne anbefalinger, stiller omfattende krav til organisationen. I kapitel 3.4 er der på baggrund af det anbefalede undersøgelsesprogram beskrevet en organisatorisk model, der netop tager højde for de stillede krav. Den foreslåede organisatoriske model bygger således på indretning af endoskopiske (funktionsbærende) enheder, hvilket uvilkårligt medfører kapitalinvesteringer i form af bl.a. oprettelse af bygninger eller ombygning af eksisterende bygninger, indkøb af diagnosticeringsudstyr samt uddannelse af flere speciallæger. De samlede udgifter forbundet med den diagnostiske udredning er derfor større, end hvad der svarer til de driftsudgifter, som beregningsmodellen når frem til, idet beregningsmodellen ikke her tager højde for, at der ved den diagnostiske udredning i dag er tale om fuld kapacitetsudnyttelse. Dette sker dog i efterfølgende følsomhedsanalyse, hvor der tages højde for uddannelsesbehovet.

TABEL 3.5.4**Årlige udgifter ved kolorektal cancer udredningen i Danmark opgjort efter nuværende aktivitet, forventet aktivitet baseret på en beregningsmodel og skøn over aktiviteten ved den anbefalede strategi**

Diagnostiske ydelser efter sektor	Nuværende ydelser A 1.000 kr.	Ydelser baseret på Beregningsmodel I B 1.000 kr.	Ydelser baseret på Beregningsmodel II C 1.000 kr.	Ændring model ift. nuværende aktivitet (B-A) 1.000 kr.	Ændring Strategi ift. nuværende aktivitet (C-A) 1.000 kr.
SUNDHEDSVÆSEN I ALT	81.217	85.805	87.972	4.588	6.755
PRIMÆRSEKTOR I ALT	18.113	23.217	537	5.104	-17.576
Alment praktiserende læge					
Ano-/rektoskopi ¹⁾	5.862	537	537	-5.325	-5.325
Udtagning af vævsprøve	187	0	0	-187	-187
Praktiserende speciallæge					
Ano-/rektoskopi ¹⁾	2.335	0	0	-2.335	-2.335
Sigmoideoskopi ²⁾	7.004	17.460	0	10.457	-7.004
Kolonoskopi	710	783	0	73	-710
Udtagning af vævsprøve	98	158	0	60	-98
Undersøgelse for blod i fæces	3	220	0	217	-3
Dobbeltkonstrøntgenunders.	1.165	28	0	-1.136	-1.165
Vævsmikroskopi	751	4.030	0	3.280	-751
SEKUNDÆRSEKTOR I ALT	63.104	62.588	87.435	-516	24.331
Ano-/rektoskopi ¹⁾	6.199	0	0	-6.199	-6.199
Sigmoideoskopi ²⁾³⁾	4.682	32.045	2.306	27.363	-2.376
Kolonoskopi ³⁾	15.155	26.029	2.635	10.875	-12.520
Undersøgelse for blod i fæces	24	621	952	597	929
Dobbeltkonstrøntgenunders.	35.687	3.893	4.028	-31.794	-31.659
Vævsmikroskopi	1.357	0	4.701	-1.357	3.344
Kapitaliserede udgifter ⁴⁾			72.813		72.813

1) Rektoskopi indgår ikke i den anbefalede diagnostiske strategi.

2) Omfatter tillige anoskopi, såfremt anoskopi og sigmoideoskopi udføres i samme konsultation.

3) Opgørelsen ved den anbefalede strategi er opgjort på baggrund af marginalomkostninger.

4) Kapitaliserede udgifter hidrørende fra personale, herunder uddannelse af personale, kapitalinvesteringer samt afskrivninger af udstyr, jf. tabel 3.4.7.

Følsomhedsanalyse

Beregningsmodellen er anvendt til bestemmelse af udgiftskonsekvenser under forskellige antagelser, herunder variationer i symptomforekomster. Tabel 3.5.5 sammenfatter en følsomhedsanalyse, der viser udgiftskonsekvenser ved henvisning til yderligere diagnostisk udredning (scenarium 1), ved ændringer i symptomfordelingen (scenarium 2-6) og med hensyntagen til behovet for uddannelse

TABEL 3.5.5
Årlige udgifter ved den anbefalede strategi under forskellige antagelser

Scenarium 1)		Nuværende ydelser	Ydelser baseret på Beregnings- model I	Ydelser baseret på Beregnings- model II	Ændring model ift. nuværende aktivitet	Ændring Strategi ift. nuværende aktivitet
		A 1.000 kr.	B 1.000 kr.	C ²⁾ 1.000 kr.	(B-A) 1.000 kr.	(C-A) 1.000 kr.
Baseline	Sundhedsvæsen i alt	81.217	85.805	87.204	4.588	5.987
	heraf primærsektor	18.113	23.217	572	5.104	-17.541
	heraf sekundærsektor	63.104	62.588	86.632	-516	23.529
Scenarium 1	Sundhedsvæsen i alt	81.217	89.098	87.933	7.882	6.716
	heraf primærsektor	18.113	23.422	572	5.309	-17.541
	heraf sekundærsektor	63.104	65.676	87.361	2.573	24.257
Scenarium 2	Sundhedsvæsen i alt	81.217	85.313	87.577	4.096	6.360
	heraf primærsektor	18.113	23.308	686	5.195	-17.427
	heraf sekundærsektor	63.104	62.005	86.891	-1.099	23.787
Scenarium 3	Sundhedsvæsen i alt	81.217	82.032	86.488	815	5.271
	heraf primærsektor	18.113	22.975	572	4.861	-17.541
	heraf sekundærsektor	63.104	59.057	85.916	-4.046	22.812
Scenarium 4	Sundhedsvæsen i alt	81.217	78.259	85.771	-2.958	4.554
	heraf primærsektor	18.113	22.732	572	4.619	-17.541
	heraf sekundærsektor	63.104	55.527	85.199	-7.577	22.095
Scenarium 5	Sundhedsvæsen i alt	81.217	89.578	87.921	8.361	6.704
	heraf primærsektor	18.113	23.459	572	5.346	-17.541
	heraf sekundærsektor	63.104	66.118	87.349	3.015	24.245
Scenarium 6	Sundhedsvæsen i alt	81.217	93.842	88.265	12.626	7.048
	heraf primærsektor	18.113	23.611	458	5.497	-17.656
	heraf sekundærsektor	63.104	70.232	87.807	7.128	24.703
Scenarium 7	Sundhedsvæsen i alt	81.217	91.578	87.577	10.361	6.360
	heraf primærsektor	18.113	23.217	572	5.104	-17.541
	heraf sekundærsektor	63.104	68.361	87.005	5.257	23.901

- 1) Baseline. Symptomfordeling: frisk blødning 25%, ikke-frisk blødning 15%, afføringsændring 55%, jernmangelanæmi 5%. Henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer 0%.
- Scenarium 1. Symptomfordeling: frisk blødning 25%, ikke-frisk blødning 15%, afføringsændring 55%, jernmangelanæmi 5%. Henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer 75%.
- Scenarium 2. Symptomfordeling: frisk blødning 30%, ikke-frisk blødning 15%, afføringsændring 50%, jernmangelanæmi 5%. Henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer 0%.
- Scenarium 3. Symptomfordeling: frisk blødning 25%, ikke-frisk blødning 10%, afføringsændring 60%, jernmangelanæmi 5%. Henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer 0%.
- Scenarium 4. Symptomfordeling: frisk blødning 25%, ikke-frisk blødning 5%, afføringsændring 65%, jernmangelanæmi 5%. Henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer 0%.
- Scenarium 5. Symptomfordeling: frisk blødning 25%, ikke-frisk blødning 20%, afføringsændring 50%, jernmangelanæmi 5%. Henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer 0%.
- Scenarium 6. Symptomfordeling: frisk blødning 20%, ikke-frisk blødning 25%, afføringsændring 50%, jernmangelanæmi 5%. Henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer 0%.
- Scenarium 7. Symptomfordeling: frisk blødning 25%, ikke-frisk blødning 15%, afføringsændring 55%, jernmangelanæmi 5%. Henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer 0%. Behovet for uddannelse er indregnet i on-cost faktoren for de forskellige personalekategorier. Derved er faktoren gældende for læger ændret fra 1,6 til 1,89, faktoren gældende for sygeplejersker er ændret fra 1,6 til 1,68, og faktoren gældende for lægesekretærer er uforandret lig 1,4.
- 2) Udgifterne ved den anbefalede strategi er beregnet på baggrund af beregningsmodellens opgørelse over antallet af forskellige diagnostiske undersøgelser under forudsætning af, at samtlige undersøgelser i kolorektal cancer udredningen foretages i endoskopiske (funktionsbærende) enheder bortset fra anoskopi ved frisk blødning som eneste symptom hos patienter yngre end 40 år. Det har den konsekvens, at de samlede udgifter ved baseline ikke præcist svarer til opgørelsen i tabel 3.5.4. Afvigelse skyldes mindre afvigelse i antallet af ydelser opgjort ved beregningsmodellen og ved skøn. De her angivne tal tjener således kun følsomhedsanalysens formål.

af sygehuspersonale som følge af stigningen i antallet af undersøgelser ved det anbefalede undersøgelsesprogram i forhold til den nuværende aktivitet (scenarium 7).

Det fremgår af tabel 3.5.5, at den anbefalede diagnostiske strategi vil betyde en merudgift på 6-7 mill. kr., uden at der i det beløb er taget højde for lokaleindretning og andre kapitalinvesteringer, som ikke direkte er knyttet til de enkelte undersøgelser. Specielt skal det bemærkes, at henvisning til yderligere diagnosticering efter udført sigmoidoskopi og konstateret cancer fordyrer undersøgelsesprogrammet med knapt 3,3 mill. kr. på årsbasis, uden at der derved kan forventes diagnosticeret flere kolorektale cancere.

Det fremgår af scenarium 7 i tabel 3.5.5, at behovet for uddannelse er indregnet i on-cost faktoren for de forskellige personalekategorier. Tilpasningerne af on-cost faktorerne beror på antagelsen om, at en læge er uproduktiv de første 25% af lægens uddannelsesforløb, hvorimod der opnås en produktivitet på 75% i resten af uddannelsesforløbet. På tilsvarende måde gælder for en sygeplejerske, at de første 25% af uddannelsesforløbet er uproduktive, men at der til gengæld opnås en produktivitet på 100% i resten af forløbet. Det antages, at en tredjedel af lægerne og en femtedel af sygeplejerskerne er under uddannelse. Ydermere er der taget højde for, at der kun er behov for uddannelse af personale til udførelse af det antal undersøgelser, der skabes yderligere behov for gennem indførelse af det anbefalede undersøgelsesprogram. Idet der bliver et behov for udførelse af i alt ca. 72.000 endoskopier i forhold til de nuværende 21.000, antages det, at 30% af endoskopier kan udføres uden yderligere uddannelsesbehov, hvorimod resten kræver tilstedeværelse af personale under uddannelse. On-cost faktoren gældende for en læge under uddannelse kan således beregnes til $1,6 \times (0,67 + 0,33 / (0,75 \times 0,75)) = 2,01$. Med ovenstående antagelser beregnes on-cost faktoren til anvendelse i beregningsmodellen til $0,3 \times 1,6 + 0,7 \times 2,01 = 1,89$. På tilsvarende måde kan on-cost faktoren gældende for en sygeplejerske under uddannelse beregnes til $1,6 \times (0,8 + 0,2 / 0,75) = 1,71$. Med ovenstående antagelser beregnes on-cost faktoren til anvendelse i beregningsmodellen til $0,3 \times 1,6 + 0,7 \times 1,71 = 1,68$.

Tabel 3.5.6 angiver de procentuelle ændringer i antallet af årlige diagnostiske ydelser ved de i tabel 3.5.5 valgte scenarier i forhold til den anbefalede strategi bortset fra scenarium 7, som ikke vedrører ændringer i antallet af ydelser i forhold til baseline. Det fremgår af

TABEL 3.5.6**Procentuelle ændringer i antallet af årlige diagnostiske ydelser ved forskellige scenarier i forhold til den anbefalede strategi (baseline)**

Ydelse	Scenarium 1 %-ændring	Scenarium 2 %-ændring	Scenarium 3 %-ændring	Scenarium 4 %-ændring	Scenarium 5 %-ændring	Scenarium 6 %-ændring
Anoskopi	0	+20	0	0	0	-20
Sigmoideoskopi	0	-1	0	0	0	+1
Kolonoskopi	+11	-2	-13	-25	+13	+27
Dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse	+8	+7	-8	-15	+8	+9
Undersøgelse af fæces for blod	0	-9	+9	+18	-9	-9
Vævmikroskopi	+3	+3	-4	-8	+4	+5

tabellen, hvilke ændringer i antal af undersøgelser, er årsag til ændringerne i de årlige udgifter. Det bemærkes, at symptomfordelingen især har indflydelse på det forventede antal af kolonoskopier og dobbeltkontrast-undersøgelser af colon, hvorimod antallet af sigmoideoskopier stort set er uforandret ved de forskellige scenarier.

Fremtidigt diagnostisk behov

Omstående beregninger for antal ydelser og udgifter er baserede på, at 60.000 patienter hvert år har behov for diagnostisk udredning. Det anbefalede undersøgelsesprogram kan imidlertid betyde et større diagnostisk behov, dels gennem påvirkning af befolkningens lægesøgningsadfærd ved alarmsymptomer og dels ved påvirkning af de praktiserende lægers diagnostiske udredninger. Det kan derfor ikke udelukkes, at antallet af patienter vil stige. Med henvisning til afsnit 3.4.7 – *Følsomhedsvurdering* – er der foretaget en økonomisk vurdering ved mulige 90.000 versus 120.000 henvisninger til diagnostisk udredning ved mistanke om kolorektal cancer.

Omstående udgiftsberegninger omfatter kun personaleforbrug, udstyr, medicin og utensilier. Det må derfor formodes, at udgifterne vil stige tilnærmelsesvist proportionalt med antal patienter med behov for diagnostisk udredning. Udgifterne ved 90.000 patienter i stedet for 60.000 patienter årligt kan derfor skønnes at blive ca. 130 mill. kr. årligt og ca. 137 mill. kr. årligt, hvis omkostninger til uddannelsesbehov indregnes. De nuværende omkostninger udgør ca. 81 mill. kr. Ved 120.000 henvisninger skønnes det at blive 172 mill. kr., og indregnes omkostninger til uddannelse, da 183 mill. kr.

3.5.3 Samfundsøkonomiske aspekter og omkostningseffektivitet

Ovenstående afsnit fokuserer på udgiftskonsekvenser i sundhedsvæsenet – både primærsektoren og sekundærsektoren. De samfundsøkonomiske omkostningskonsekvenser omfatter yderligere omkostninger og gevinster for alle andre involverede parter, der direkte eller indirekte berøres. Der findes ikke et talmateriale, der muliggør kvantificering og værdisætning af de økonomiske konsekvenser for patienterne, deres pårørende eller for arbejdsmarkedet.

De væsentlige økonomiske konsekvenser for patienten omfatter diætoverholdelse i forbindelse med undersøgelser for blod i afføring, tidsforbruget ved tarmudtømming i hjemmet, patientens transportomkostninger og tidsforbruget under ophold på hospital. Der er indhentet oplysninger om patienternes anvendte tid i forbindelse med de forskellige diagnostiske procedurer, og der synes ikke at være tale om væsentlige ændringer i patienternes tidsforbrug ved den foreslåede omlægning af undersøgelsesforløbene i forhold til de nuværende undersøgelsesforløb. Om end patienternes erhvervsstatus er ukendt, synes der således heller ikke at være grund til, at den foreslåede omlægning vil have betydning for de indirekte omkostninger i form af arbejdsproduktion. Den i organisationsafsnittet foreslåede model kan betyde gevinster for patienten i form af færre antal kontakter, idet patienten umiddelbart kan forventes at gå fra diagnostik til behandling.

Den bredere sundhedsøkonomiske udredning i form af omkostningseffektivitet har heller ikke kunnet gennemføres. En sådan udredning forudsætter viden om effekterne af de alternative diagnosticeringsstrategier, dels til at beregne udgiftskonsekvenser for efterfølgende behandlingsforløb, som så knyttes til de umiddelbare udgiftskonsekvenser af diagnosticeringsudgifterne, og dels til at sætte de samlede udgiftskonsekvenser i forhold til det kliniske outcome for patienterne. Der er grund til at antage, at de alternative diagnosticeringsstrategier har forskellige kliniske outcomes for patienterne, men disse er ikke dokumenterede i litteraturen.

3.5.4 Sammenfatning og konklusion

Den driftsøkonomiske analyse viser, at de anbefalede ændringer i diagnosticering af kolorektal cancer kan gennemføres ved forøgelse i sundhedsvæsenets udgifter i størrelsesordenen fra 6-10 mill. kr. årligt, dvs. 8-11% i forhold til udgifterne under nuværende forløb. Der er her indregnet ekstraudgifter på knap 6 mill. kr. årligt til ud-

dannelse af læger og sygeplejersker, som må påregnes i hvert fald de første 4-5 år grundet forøget aktivitet på flere undersøgelser. Derimod er der ikke indregnet udgifter til bygningstilpasninger og udvidelser.

De to forskellige beregningsmodeller, der er anvendt, ligger forholdsvis tæt på hinanden, men opererer pr. definition med meget forskellige fordelinger af udgifterne på primær- og sekundærsektor. Den i afsnit 3.4 beskrevne organisationsmodel vil øge sygehusudgifterne med 35-40% (knap 25 mill. kr. pr. år), men reduktionen i aktiviteten i primærsektoren skulle kunne finansiere merparten af denne forøgelse (17-18 mill. kr.). Denne organisationsmodel udelukker i øvrigt ikke, at aktiviteterne udføres i speciallægepraksis, men i samarbejde med en endoskopisk enhed. Den detaljerede beregningsmodel opererer ikke med omfattende flytninger af aktiviteter fra primærsektor til sekundærsektor. Tværtimod ligger 5 mill. kr. af merudgifterne hos de praktiserende speciallæger.

Det er en helt afgørende forudsætning for udgiftsresultaterne, at den foreslåede reduktion i antal dobbeltkontrast-røntgenundersøgelser faktisk realiseres. Fortsætter røntgenundersøgelserne i samme omfang som hidtil – sideløbende med de anbefalede ændringer – øges udgifterne med op til 40-45 mill. kr. årligt (50-55%) i stedet for de nu anslåede 6-8 mill. kr. årligt. Hvorvidt der vil kunne realiseres kronebesparelser ved reduktionen i antal røntgenundersøgelser, eller den frigivne kapacitet vil blive brugt til andre formål, er der ikke gjort overvejelser om.

Det er også men i mindre grad afgørende, at patienterne ikke henvises til yderligere diagnosticering efter udført sigmoideskopi og konstateret cancer. Sker det i 75% af tilfældene, vil udgifterne øges med knap 3,5 mill. kr. årligt.

Symptomfordelingen har også nogen betydning for udgifterne. Er der færre patienter med ikke-frisk blødning som eneste symptom og flere med afføringsændring, vil udgifterne til den foreslåede omlægning falde med ca. 7,5 mill. kr., fordi behovet for de dyre kolonoskopier falder, jævnfør scenarium 4 i følsomhedsanalysen. Er det omvendte tilfældet, og også lidt færre patienter med symptomet frisk blødning, vil udgifterne omvendt stige med godt 8 mill. kr. årligt, fordi behovet for kolonoskopier forøges, jævnfør scenarium 6. Der er således et samlet usikkerhedsspænd på næsten 16 mill. kr.,

dvs. fra næsten udgiftsneutralitet til 19 mill. kr. årligt i merudgifter svarende til 23% i forhold til udgifterne ved nuværende forløb.

Der foreligger ikke kvantificerbare resultater for de bredere samfundsøkonomiske konsekvenser eller omkostningseffektiviteten af den foreslåede strategi.

Inducerer det anbefalede undersøgelsesprogram et større antal patienter med behov for diagnostisk udredning, fx fra 60.000 patienter årligt til 90.000 eller 120.000 patienter årligt, vil udgifterne til personale, udstyr, medicin og utensilier formentlig stige proportionalt. Der vil i givet fald blive tale om udgiftsforhøjelser i størrelsesordenen 50 mill. ved 90.000 patienter og 90-100 mill. kr. ved 120.000 patienter årligt.

4

Screening for kolorektal cancer hos personer med aldersbetinget risiko

Baggrund

De kliniske symptomer ved kolorektal cancer viser sig ofte sent i sygdomsforløbet. Risiko for at få sygdommen stiger med alderen, og en sammenfattende publikation af forsøg gennemført ved lodtrækning (randomiserede, kontrollerede forsøg) har vist, at dødeligheden kan nedbringes ved screening af afføringsprøver for blod (1). Blandt de publicerede forsøg indgår forsøget fra Fyns Amt.

Andre screeningsmetoder, fx sigmoideoskopi, er ikke evalueret i randomiserede forsøg (med en enkelt undtagelse: "Telemarkstudiet" (2) og resultater af igangværende endoskopisk screeningsundersøgelse kan ikke forventes de næste 5-10 år (3), men det er sandsynligt, at tilføjelse af sigmoideoskopi til afføringsprøver for blod vil øge det diagnostiske udbytte af kolorektal cancer og forstadier hertil (4, 5).

Der foreligger resultater fra tre randomiserede kontrollerede forsøg med undersøgelse af afføringen for blod (6-9), som har demonstreret reduktion af dødelighed af kolorektal cancer med 15-33% point. Interimresultater fra en svensk undersøgelse (10) er ligesom flere case-control undersøgelser i overensstemmelse hermed (11-15). En undersøgelse har desuden vist, at en afføringsprøve for blod efter rektoskopi og undersøgelse af hele tyktarmen ved positiv prøve vil medføre opdagelse af flere cancere i et tidligt stadie med længere overlevelse i forhold til behandlingstidspunktet (16).

Formål

Der ønskes en vurdering af mulighederne for en reproduktion af de resultater, som er opnået i prospektive randomiserede forsøg med screening af afføringsprøver for blod i gennemsnitsrisikobefolkning-

gen i Danmark. Vurderingerne af de publicerede forsøg og erfaringerne fra Fyns Amt danner grundlag for denne MTV af screening for kolorektal cancer.

4.1 Teknologi og anvendelse

Langt de fleste kolorektale cancere findes i befolkningen over 50 år uden nogen arvelig disposition. Risikoen stiger med alderen. Hyppigheden af cancer coli (tyktarmskræft) er stigende, mens hyppigheden af cancer recti (endetarmskræft) falder lidt. Dødeligheden af kolorektal cancer overgås kun af dødeligheden af lungekræft hos mænd og af brystkræft hos kvinder. Sygdommen er forbundet med mange symptomgivende komplikationer og diagnosticeres oftest på et fremskredent tidspunkt, hvor alle tarmvæggens lag er gennemvokset af svulstvæv (17). Det hænger sammen med, at symptomatologien er meget sparsom og ukarakteristisk i de tidlige stadier (18).

Anvendelse af symptomer som tegn på tidlig kolorektal cancer vil medføre et meget stort antal falsk positive og falsk negative diagnoser (18, 19). Der er stor – om end mangelfuld – viden om sygdommens patogenese, og kolorektal cancer opfylder derfor kravene til en sygdom, hvis sygelighed og dødelighed kan mindskes ved screening (20).

Det engelske og danske randomiserede kontrollerede forsøg anvender Hemocult-II® til påvisning af blod i afføringen, mens det amerikanske og svenske randomiserede kontrollerede forsøg anvender rehydreret Hemocult-II® som har en større følsomhed for blod. Ingen af disse prøver er specifikke for humant blod. Der findes humanspecifikke test for blod i afføringen, men ingen af disse er afprøvet i randomiserede befolkningsundersøgelser.

Der findes ingen nationale screeningsprogrammer, men der er i 2000 påbegyndt et pilotstudie omfattende 1 million indbyggere i Skotland og England (21). Programmet vil omfatte screening med afføringsprøver for blod hos omkring 2×100.000 personer mellem 50 og 69 år. Deltagerne modtager invitation via deres praktiserende læge, foretager opsamling af afføringen i hjemmet og returnerer prøverne til screeningscentret. Ved påvist blod i afføringen tilbydes nærmere undersøgelse på særlige klinikker i de nærmeste cancercentre, almindeligvis kolonoskopi fulgt af dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse af tyktarmen, hvis kolonoskopi ikke kan gøres

komplet. Behandlingen vil foregå i de nævnte cancercentre, som kan være centrale eller lokale. Kvalitetssikring vil blive koordineret via regionale centre, som er ansvarlige for 5-7 programmer, som kontrolleres af National Health Service Executive. Der foreligger lignende positive MTV-rapporter fra Australien (22) og Canada, som også anbefaler pilotstudier. I modsætning hertil var rapporten fra et fransk konsensumøde i januar 1998 helt uden konstruktive forslag (23).

4.1.1 Klinisk effektivitet

Alder

I Minnesota indgik 50-80 årige personer, mens det engelske randomiserede kontrollerede forsøg omfattede 50-74 årige og det danske 45-74 årige. Ingen tilfælde af kolorektal cancer blev fundet ved screening af personer under 50 år i det danske randomiserede kontrollerede forsøg, og kun 5% af alle påviste kolorektal cancere var hos personer over 80 år.

Omkring 50% af kolorektale cancere diagnosticeres i intervallet 50-69 år. Tilfældene under 50 år formodes for en stor del at være genetisk betingede og udgør højst nogle få procent. I Danmark registreres sådanne familier i HNPCC-registret, der sikrer undersøgelser af familiemedlemmer med denne særlige risiko.

I det danske randomiserede kontrollerede forsøg accepterede omkring 70% mellem 45 og 64 år initial screening, medens deltagelsesprocenten faldt til omkring 50 for indbudte mellem 70 og 74 år (24). Procenten var lidt højere for kvinder end for mænd i intervallet 50-59 år. I gennemsnit deltog 66 og 69% af respektive mænd og kvinder. Det krævede 2 rykkere, – men udbyttet af det andet rykkerbrev var meget lille (25). Lavere deltagelsesprocent fandtes i Nottingham-studiet, hvor screeningen blev gennemført ved hjælp af de praktiserende læger (7).

Reduktion i dødelighed af kolorektal cancer var 19% hos personer under 65 år og 10% (ikke signifikant) hos personer over 65 år i Nottingham, resulterende i en samlet signifikant reduktion på 15% (95% CI 26-2%). På Fyn var reduktionen 23% under 60 år og 16% over 60 år resulterende i en samlet signifikant reduktion på 18%.

Den lavere deltagelsesprocent over 70 år taler for at anvende denne alder som øverste grænse, men dermed ville 25% af de cancere, som indtil nu er påvist ved screeningen i den fynske undersøgelse, ikke

blive diagnosticeret. Det sidste taler for at bruge 74 år som øverste grænse.

Derimod ville kun 3% af cancerne være mistet ved at lade den nederste aldersgrænse være 55 år. Til gengæld reduceres da en mulig effekt på cancerincidensen ved fjernelse af færre forstadier til kræft. Dette taler for at bruge 50 år som nedre aldersgrænse.

Interval

De to randomiserede kontrollerede forsøg fra England og Danmark har begge anvendt 2 års intervaller mellem screeningerne, mens Minnesota undersøgelsen fandt en større reduktion i dødelighed af kolorektal cancer ved at screene hvert år i stedet for hvert andet år (6). Den mere følsomme test (rehydreret Hemocult-II®), som anvendtes i USA, medførte et meget stort antal kolonoskopier, og det er muligt at fjernelse af flere prækankrøse læsioner (polypper) har været medvirkende til den større reduktion i dødelighed de sidste år.

Det må formodes, at reduktion i dødelighed ved screening med ikke-rehydreret Hemocult-II® hvert andet år kan øges ved at screene hvert år, da intervalcancerne (de cancertilfælde, der findes mellem screeninger) er nogenlunde ligeligt fordelt tidsmæssigt, men det vil kræve undersøgelse af flere falsk positive screeningspersoner (fra 4 til 8% i 10 år), om end dette langt fra kræver så mange endoskopiske ressourcer, som det amerikanske program (6), hvor 38% blev kolonoskoperet i løbet af 13 år.

Den fundne reduktion i dødelighed af tyktarmskræft på 18% i den fynske undersøgelse svarer til 360 færre dødsfald på landsplan, idet der dør ca. 2000 personer af tarmkræft hvert år. En forkortning fra to år til et år i screeningsinterval, som i de amerikanske forsøg, vil med et forsigtigt skøn medføre en dødelighedsreduktion på 25% svarende til ca. 500 færre dødsfald af tarmkræft om året, og uden at påkræve ekstra endoskopiske ressourcer i samme størrelsesorden. Spørgsmålet om screeningsinterval genoptages i det økonomiske afsnit 4.5.

4.1.2 Afføringsprøver for blod

Hemocult-II® er den eneste test, som er evalueret i randomiserede befolkningsundersøgelser. Hemocult-II® er en enkel og billig guaiac-test med et stabiliseret reagens. Hver person undersøges ved at der udtages to prøver fra 3 forskellige afføringer og dette resulterer i 1-

3% positive prøver i store populationer af asymptomatiske individer (7, 8). Testens følsomhed for blod er afhængig af øjeblikkelig udstrykning af afføringsprøver på de anvendte testkort (26) og aftager, hvis udstrykningen foretages senere. Pålidelig aflæsning af prøven kræver, at analyserne udføres af erfaren bioanalytiker (27).

Der er mange test på markedet, både guaiacprøver og humanspecifikke immunokemiske test (28). Ikke-rehydreret Hemocult-II® er den test, som har den højeste specificitet (98-99%), det vil sige medfører det laveste antal falsk positive prøver, – og dermed det laveste antal personer, som kræver nærmere undersøgelse (kolonoskopi).

Til gengæld er sensitiviteten af et 10-års screeningsprogram (7) med Hemocult-II® hvert andet år kun 54-59%, – det højeste tal er opnået ved at dividere antallet af cancere opdaget ved screening med summen af disse plus intervalcancerne. Det laveste tal (54%) er opnået ved den proportionale incidensmetode (sammenligning af incidens af intervalcancer med forventet incidens uden screening). I det fynske randomiserede kontrollerede forsøg resulterede en matematisk model i en sensitivitet på 62,1% (29).

Rehydrering af Hemocult-II® øger sensitiviteten til 81-92%, men medfører et drastisk fald i specificitet (til 90%), som demonstreret i Minnesota-studiet (6). Det samme gælder anvendelse af den mere følsomme guaiactest Hemocult-Sensa® med en specificitet på 87% (28) (Tabel 3.1.1).

Den immunokemiske test Heme-Select® er i en befolkningsundersøgelse (30) fundet at have en specificitet på 95% for kolorektal cancer og forstadier, men den prædiktive værdi af en positiv test for cancer var kun 6,2% og ikke mindre end 9,7% havde positiv prøve i modsætning til 1-3% ved brug af Hemocult-II®. Den prædiktive værdi af positiv Hemocult-II® ved den initiale screening i det fynske studie var 18%. Nye immunokemiske test er under afprøvning (28). Heme-Select® er den eneste afføringsprøve for blod, som kan automatiseres i laboratoriet, men denne åbenbare fordel opvejes af lav specificitet og prædiktiv værdi for cancer.

En kombination af en meget følsom test (Hemocult-Sensa®) og efterfølgende test specifik for humant hæmoglobin (Heme-Select®) har demonstreret en samlet sensitivitet, som er 20% højere end ved brug af Hemocult-II® alene og en specificitet, som er højere end ved brug af enten Hemocult-Sensa® eller rehydreret Hemocult-II®

(31). Resultaterne stammer ikke fra en “ægte” befolkningscreening og kan meget vel være lavere i en sådan sammenhæng.

I Göteborg anvendtes rehydreret Hemocult-II®, hvilket resulterede i 5,2% positive prøver, men gentagelse af den rehydrerede Hemocult-II® med understregning af nødvendigheden af diætiske forskrifter resulterede i, at kun 1,7% blev positiv (32). Specificiteten øgedes, men to af seks kolorektale cancere ville være blevet overset, hvis man kun havde udført kolonoskopi hos patienter med gentagen positiv prøve.

Der findes en god oversigt over de test, som er anvendt i randomiserede kontrollerede forsøg i et systematisk review fra det danske Cochrane Center.

Siden er der publiceret 18-års resultater af det amerikanske randomiserede kontrollerede forsøg, som nu viser, at dødeligheden af kolorektal cancer er reduceret med 21% ved screening hvert andet år, hvilket er i overensstemmelse med de europæiske resultater (33).

Andre tumormarkører i fæces, som proteinstoffet calprotectin, har for lav specificitet til screening af gennemsnitsbefolkningen (34), og genetiske markører er endnu ikke anvendelige.

Diætisk forskrift

På Fyn blev personerne bedt om at undgå kostfaktorer og medicin, som kunne medføre falsk positiv eller negativ prøve i 3 dage før prøvetagning. I Nottingham brugtes ingen restriktioner, da man var bange for endnu lavere deltagelsesprocent end de 54%, som opnåedes ved 1. screening, – til sammenligning med 67% på Fyn. Til gengæld gentoges Hemocult-II® i Nottingham med diætiske forskrifter hos personer med op til 4 positive prøver ud af de 6, – og kun ved fortsat positive prøver (mindst én) foretoges kolonoskopi. Herved opnåedes samme antal positive som på Fyn, men deltagelsesprocenten var mindre.

Den høje acceptabilitet på Fyn taler for at bevare forskrifterne. Hertil kommer, at den engelske procedure yderligere kompliceredes af et tilbud om ny test 3 måneder efter, at den første test havde været positiv, men den anden negativ. Slutresultatet i Nottingham blev, at mindre end 2% af de screenede krævede nærmere undersøgelse, og 11% af disse havde kolorektal cancer.

4.1.3 Nærmere undersøgelser

Kolonoskopi

Kolonoskopi har den højeste sensitivitet (97%) og specificitet (98%) for kolorektal cancer (35), men er teknisk vanskelig at udføre, kræver tarmudtømmning og sedering. Kolonoskopi bør alene af disse grunde begrænses til mindre grupper, som den aktuelle med positiv afføringsprøve for blod. Undersøgelsen er desuden kostbar og ikke helt uden alvorlige komplikationer.

Audit (systematisk gennemgang af patientrelaterede hændelsesforløb) er stærkt anbefalet fra engelsk side (21), da kompletheden af kolonoskopi er af meget vekslende hyppighed (95-50%), og der kræves mindst 200 kolonoskopier, før man opnår rutine. I den fynske undersøgelse måtte 65 af 892 kolonoskopier (7%) suppleres med røntgenundersøgelse af colon, men en stor del (83%) af disse kolonoskopier blev også udført af en meget erfaren endoskopiker (36). Nødvendigheden af audit understreges af en mortalitet som følge af kolonoskopi (perforation af tarmvæg med bughindebetændelse) på 0,02% (33); dette tal er formentlig et minimumstal, da litteraturen må formodes at underrapportere.

Der blev ikke rapporteret dødsfald i de 3 store randomiserede kontrollerede forsøg som følge af diagnostisk kolonoskopi. I den fynske undersøgelse ville en dødelighed på 0,02 % have svaret til 0.2 dødsfald i løbet af de 10 år sammenlignet med en gevinst på 44 færre dødsfald af kolorektal cancer (8). De 0,02 % er dog estimeret for lavt, da screening med Hemocult-II® medfører, at flere personer får foretaget polypektomi (2-3 gange så mange) for mulige forstadier til kolorektal cancer, og dette indgreb har en dødelighed på 0,05 % (1 dødsfald ud af 1801 kolonoskopier med polypektomi) (36). På den anden side repræsenterer polypektomi en mulig gevinst i form af senere nedsat forekomst af kolorektal cancer, som i de fleste tilfælde antages at udvikles via et "polypstadium". Denne reduktion af forekomst, som er sandsynliggjort i retrospektive undersøgelser (37, 38), og en case-control undersøgelse (39), er for ganske nyligt blevet bekræftet i Minnesota-undersøgelsen.

Dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse

Dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse er mindre nøjagtig end kolonoskopi og har en sensitivitet for kolorektal cancer, som er 55-85% (21). Ti procent af undersøgelserne må gentages, fordi de er

ufuldstændige. Størstedelen af betydende neoplastiske læsioner opdages ved røntgenundersøgelse (35). Komplikationer og dødelighed er langt sjældnere end efter kolonoskopi. Stråleinduceret cancer er uhyre sjælden.

Sigmoideoskopi

Sigmoideoskopi (60 cm) kræver mindre tarmforberedelse end kolonoskopi, og sedering er unødvendig. Undersøgelsen er hurtig (5-10 minutter) og teknisk lettere end kolonoskopi. Det sidste har medført, at undersøgelsen nogle steder i USA og Storbritannien bliver udført af sygeplejersker eller teknisk ikke-medicinsk personale under supervision. Disse har dog almindeligvis ikke foretaget behandling i form af polypfjernelse (40).

Theoretisk kan næsten alle cancere og mulige forstadier i rectum og sigmoideum diagnosticeres, men i praksis ses hele sigmoideum kun hos 70% (41), hvilket medfører, at mindre end halvdelen af samtlige kolorektale cancere vil blive opdaget ved sigmoideoskopi. I en fynsk undersøgelse (5) opnåedes komplet sigmoideoskopi i 85% af tilfældene (1895/2235), men at skopet er ført 60 cm ind er ikke ensbetydende med, at hele sigmoideum er set. I den fynske undersøgelse varierede antallet af komplette sigmoideoskopier fra 76 til 91% blandt 9 endoskopister, som alle havde udført mere end 100 sigmoideoskopier før de aktuelle. Det er en ulempe ved sigmoideoskopi, at en del af patienterne med adenomer også vil behøve kolonoskopi på grund af risikoen for adenomer højere oppe i tarmen (36).

Risikoen for alvorlige komplikationer er minimal, således 0/2235 på Fyn (5) og 0/2108 i Gøteborg (10). Ingen dødsfald blev rapporteret. En amerikansk opgørelse af 17.167 sigmoideoskopier udført af 438 praktiserende læger med begrænset erfaring afslørede kun 2 perforationer, men denne undersøgelse kan dog ikke siges fri for selektionsbias (42).

Sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse med dobbeltkontrast

Kombination af de to undersøgelser medfører næsten lige så stor diagnostisk sikkerhed som kolonoskopi, hvad angår kolorektal cancer og polypper ≥ 9 mm i diameter ifølge et amerikansk randomiseret kontrolleret forsøg omfattende et lille antal udvalgte patienter med symptomer (43). Ikke mindre end 32% (53 patienter) måtte have foretaget kolonoskopi efter sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse på grund af ufuldstændig undersøgelse (11 patienter),

polypektomi (38 patienter) og biopsi uden for sigmoideoskopets rækkevidde (4 patienter). Et hundrede og fireogtres patienter, som initialt havde fået foretaget kolonoskopi, behøvede kun efterfølgende røntgenundersøgelse i 8% af tilfældene (13 patienter).

Den svenske screeningsundersøgelse anvendte sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse efter positiv rehydreret Hemocult-II®. Dette medførte, at 10% (190 patienter) desuden måtte have udført kolonoskopi. Det må antages, at kombinationen af de to undersøgelser vil medføre færre alvorlige komplikationer end kolonoskopi i et screeningsprogram med Hemocult-II®. De sparsomme kolonoskopiske ressourcer kan gøre det rimeligt at indbygge en sammenlignende undersøgelse af de to muligheder i et pilotscreeningsstudie, – selvom der ikke foreligger endelige resultater af den svenske screeningsundersøgelse, – og selvom specificiteten af kolonoskopi over for cancer og adenomer er højere, og undersøgelsen tillader fjernelse af polypper i hele colon (44).

Den engelske National Screening Committee (21) har udført en beslutningsanalyse med sammenligning af kolonoskopi med sigmoideoskopi og røntgen som undersøgelser efter positiv Hemocult-II® hvert andet år. Analysen tyder på, at gevinsten i leveår vil blive nogenlunde den samme, ligesom incrementale omkostninger pr. leveår, – men der er dog mange usikre momenter i modellen, selvom de store randomiserede kontrollerede forsøg er lagt til grund.

4.2 Patienten

Psykologiske forhold

Det har været hævdet, at screening medfører, at ellers normale personer bliver gjort til patienter. Der er meget lidt evidens for denne antagelse.

En fransk spørgeskemaundersøgelse i en population, som havde fået tilbudt screening med afføringsprøve for blod hvert andet år, afslørede, at ud af 607 personer med negativ prøve var 53% nervøse, inden de fik svaret, og 4% meget nervøse, mens de tilsvarende tal for personer med positiv prøve var 32% og 7% (45). Alt i alt var personerne med negativ prøve og 91% med positiv prøve villige til at gentage screeningen, og kun 1% og 3% erklærede, at de under ingen omstændigheder ønskede gentagelse. Hertil kom, at 92% af dem, der udførte Hemocult-II® ville anbefale deres pårørende at gøre det samme.

I Gøteborg erklærede 96%, at de værdsatte undersøgelsen et år efter, at de var blevet screenet (46). Alvorlig bekymring i forbindelse med invitationen blev udtrykt af 5-7% med negativ og 15% med positiv afføringsprøve. Personer, som ikke havde gået i gymnasiet, var oftere bekymret end personer med akademisk baggrund. Blandt de undersøgte svenskere, som repræsenterede aldersgruppen 60-69 år, var meget få deltagere alvorligt bekymrede i mere end 1 uge.

En analyse af hyppigheden af selvmord i det fynske randomiseret kontrolleret forsøg viste, at 41 kontrolpersoner suiciderede sammenholdt med 33 i screeningsgruppen i løbet af de første 10 år, og ingen af personerne havde kolorektal cancer (8). Det er tidligere sandsynliggjort, at kræftpatienter har en øget risiko for at begå selvmord, og at den er størst i løbet af de første år efter diagnosen (47).

En negativ Hemocult-II® kan give en falsk sikkerhed og bevirke, at personen henvender sig med symptomer på et senere tidspunkt, end det ellers ville have været tilfældet. De to store europæiske randomiserede kontrollerede forsøg har dog vist, at intervaltilfælde (cancer diagnosticeret mellem screeningsrunderne) ikke har forskellig stadienddeling fra cancer i kontrolgruppen (7, 8), og overlevelsen for intervaltilfælde var bedre end i kontrolgruppen i den danske undersøgelse (8). Det er således rimeligt at hævde, at en negativ Hemocult-II® ikke har stillet nogen værre end ingen screening ville have gjort.

Sociale forhold

Det er usikkert, hvilken betydning social stilling vil have for screening med Hemocult-II® i Danmark. I Nottingham er deltagelsen fundet mindst i de laveste sociale klasser (48), i lighed med hvad man har set ved screening for livmoderhalskræft og brystkræft. I en australsk undersøgelse kunne betydning af den sociale status ikke bekræftes (49), men i en anden syntes akademisk uddannelse at medføre større deltagelse af mænd (50).

Ved en stikprøve i Odense i 1984 fandtes 67% af 685 personer (40-74 år) at acceptere screening med Hemocult-II® (51), og denne deltagelse har været uændret, da undersøgelsen udvidedes til 30.970 personer på hele Fyn (24), hvilket tyder på, at tilbuddet vil blive modtaget nogenlunde lige hyppigt i by som på land. I Odense kommune var deltagelsesprocenten således 68,1 (7.989/11.720), i Svendborg 61,2 (1.701/2.775) og i mindre kommuner 66,8 (11.005/

16.473). I Gøteborg opnåedes en deltagelse på 65% blandt 60-64 årige (52).

Etiske aspekter

Acceptabilitet: Erfaringen fra de store randomiserede kontrollerede forsøg (1) gør det sandsynligt, at deltagelsen i et screeningsprogram med afføringsprøver formentlig ikke vil blive mere end 60% ved den første screening. 40-50% vil gennemføre et 10-års program (7, 8).

De randomiserede undersøgelser er udført af meget entusiastiske specialister, og der er anvendt flere rykkerskrivelser, hvilket ikke er realistisk i et befolkningstilbud. På den anden side drejede det sig om forsøg, hvor målgruppen blev oplyst om, at man ikke var sikker på en samlet gevinst i form af reduceret dødelighed af sygdommen. Det vides nu med sikkerhed, at dødeligheden kan nedsættes, og dette faktum kan tænkes at øge deltagelsesprocenten.

En udbredt organiseret information af befolkningen kan måske øge deltagelsesprocenten, som i det tidligere Vesttyskland var meget lav (53), til trods for et befolkningstilbud om årlig screening med afføringsprøver for blod. Der var her ikke tale om organiseret screening med dertil hørende audit. Den engelske screeningskomité (21) lægger op til en detaljeret skriftlig information af screeningspopulationen.

En anden faktor, som kan influere på deltagelsesprocenten, er kontaktmotoden. I England er tilbud givet ved en samtale mellem den praktiserende læge og personer i vedkommendes optageområde (7), mens man i Skandinavien har udsendt skriftlig invitation fra centralt hold. Forskellige lande har forskellige traditioner, og den skandinaviske metode gav meget lille deltagelse i England (54), hvorfor man dér hurtigt gik over til den personlige invitation via almen praksis. Sidstnævnte metode har også vist sig bedst i Frankrig (55).

Modstand mod at opsamle afføringsprøver kan også være af betydning, og der er gjort mange forsøg på at gøre denne procedure så lidt frastødende som mulig (56). En engelsk undersøgelse (57) støttede dog ikke antagelsen om, at en prøve som bevirkede, at personen ikke skulle i nær kontakt med afføringen, ville øge deltagelsen.

Erfaringerne fra Fyn hvor Hemocult-II® blev sammenlignet med Hemocult-II® og sigmoideoskopi (5) viste, at mængden af information i et skriftligt tilbud kan influere på deltagelsen. Således var deltagelsen mindre ved tilbud om Hemocult-II® (56%) i denne un-

dersøgelse end i den tidligere undersøgelse med Hemoccult-II® (67%), hvor informationen var mere kortfattet. Uanset udførligheden af information synes deltagelsen at falde med stigende alder (5, 7, 8), mens incidensen af kolorektal cancer stiger.

Diætetiske forskrifter i forbindelse med prøvetagning kan tænkes at nedsætte acceptabiliteten, men som tidligere nævnt vil det medføre en stigning i antallet af positive prøver og dermed reducere specificiteten, hvis man undlod diætetiske forskrifter. Et nyere randomiseret kontrolleret forsøg tyder på, at diætetiske forskrifter ikke har betydning for deltagelsen (57).

Årsagerne til ikke at ville deltage er analyseret i et fynsk pilotstudie (51) som indledning til den store screeningsundersøgelse, og efter at de første 1.000 personer havde afslået at deltage (25). Det fremgår af tabel 4.2.1, at personlig oplysning måske kan øge deltagelsen, – i denne forbindelse en telefonopringning til 812 personer og nyt brev til 86, mens 102 havde givet et afslag, som måtte betragtes som definitivt, i de fleste tilfælde på grund af alvorligt komplicerende sygdom. Det ses desuden, at grunde til afslag ikke behøver at være de samme i et først udfyldt spørgeskema og et senere telefonsvar (154 af de 1.000 endte med at blive screenet). I en lignende fransk undersøgelse besvarede mindre end en tredjedel af dem, der ikke ønskede at deltage, et spørgeskema om mulige årsager (45). Det er velkendt, at dødeligheden af mange andre hyppige sygdomme er højere blandt personer, som ikke accepterede screening (58, 59), og at effekten af screeningen derfor ikke vil øges ved ubegrænset stigning i deltagelsesprocent.

TABEL 4.2.1

De første 1.000 afslag i den fynske screeningsundersøgelse med Hemoccult-II®

Grund til afslag	Første afslag (spørgeskema)	Ændrede mening	Endeligt afslag
Ingen	377	37	247
Anden sygdom	170	15	207
Medicinsk behandling	153	36	82
Holder diæt	11	2	7
Er rask	129	31	93
Arbejdsforhold	13	2	20
Rejser	13	2	20
For gammel	44	9	51
Andet	76	11	124
I alt	1000	154	846

På Fyn udsendtes prøvekort samtidig med invitation, mens udsendelse af invitation alene og senere udsendelse af prøvekort til dem, som accepterede invitationen, har medført meget ringe deltagelse i USA (60), hvilket er i overensstemmelse med svensk erfaring (59).

Det er sandsynligt, at deltagelsen ville øges, såfremt det ikke var nødvendigt at tage tre gange to prøver, som kræves ved screening med Hemocult-II®, men en reduktion af antallet af prøver vil medføre en nedsat sensitivitet for kolorektal cancer (61). Anvendelse af en immunokemisk specifik test kan muligvis medføre samme sensitivitet ved brug af én afføringsprøve som flere guaiacprøver (62), men dette vil kræve en evaluering i et randomiseret kontrolleret forsøg. En udvidelse af testperioden med Hemocult-II® fra 3 dage til 6 dage øger ikke sensitiviteten for cancer og adenomer signifikant, men deltagelsesprocenten falder (63).

Personer, som har sagt nej til første screeningsrunde vil i langt de fleste tilfælde også sige nej til en fornyet invitation efter 2 år iflg. engelsk erfaring (7), og det vil således ikke være rimeligt at anvende ressourcer til dette formål. På Fyn har man kun inviteret dem til 1. screening. Faktorer af betydning for deltagelse i den initiale screening behøver ikke nødvendigvis at være de samme i efterfølgende screeningsrunder (64), men de fynske erfaringer tyder på, at omkring 90% af de personer, der deltog i foregående runder, vil deltage i den næste (8). En øgning af intervallets længde kan muligvis øge deltagelsen, men det er ikke vurderet i randomiseret kontrolleret forsøg og må formodes at kunne have negative følger i form af flere intervalcancere.

Et meget udførligt review om acceptabilitet er publiceret i 1997 (65), men har den mangel, at det i meget høj grad omhandler amerikanske forhold, hvor de udførte undersøgelser er baseret på udvalgte grupper, som ikke repræsenterer hele samfundet. Et andet nyligt review fra England (66) påpeger nødvendigheden af at få mere at vide om faktorer, som influerer på deltagelsen i et screeningsprogram.

Deltagelsesprocenten for nærmere undersøgelse ved påvist blod i afføringen er også afgørende for udbyttet af screeningen (67), og den har været over 90 i randomiserede kontrollerede forsøg (7, 8, 10), men meget lav i flere amerikanske screeningsprogrammer (68), til trods for skriftlig og telefonisk oplysning om det rimelige i at foretage kolonoskopi eller sigmoideoskopi og røntgenundersøgelse. I det

tidligere Vesttyskland blev kun 75% nærmere undersøgt i perioden 1985-90 (53).

4.3 Organisationen

Af Danmarks befolkning (5,2 mill.) er 1,3 mill. mellem 50 og 74 år (25%). *Et tilbud om screening ville betyde, at mellem 75.000 og 150.000 personer skulle inviteres i amter med 300.000 til 600.000 indbyggere hvert år eller hvert andet år afhængig af screeningsintervallet.*

Et screeningsprogram vil kræve betydelige ressourcer i form af såvel administrativt som sundhedsfagligt personale, men personlig kontakt med deltagerne ville blive begrænset, da prøvekort til afføringsundersøgelse sendes med post, prøverne opsamles hjemme og sendes tilbage til screeningscentret til analyse. Der skal være telefonisk kontakt med mulighed for rådgivning, men den nære kontakt vil hovedsageligt blive med de deltagere, som får påvist blod i afføringen.

Struktur – personale – arbejdstilrettelæggelse

Som grundlag er anvendt de fynske erfaringer og i nogen grad de engelske, selvom sidstnævnte er baseret på en anden struktur af sundhedssektoren.

Til en amtslig screeningsfunktion med et befolkningsunderlag på 300.000-600.000 indbyggere kræves et screeningscenter omfattende sekretariatsfunktion (2 rum med telefon og computerfaciliteter), laboratoriefunktion til fremkaldelse af prøver (1 rum med udluftning i henhold til miljøbestemmelser og mulighed for at skaffe sig af med de aflæste prøver), lagerkapacitet (1 rum), lægelig funktion (1 rum med computerfaciliteter og telefon).

En deltagelse på 60% vil medføre mellem 45.000 og 90.000 prøvesæt (et prøvesæt består af 3 testkort) pr. screeningsrunde. Det er muligt at aflæse 30-40 prøvesæt i timen for en erfaren bioanalytiker, dvs. 13-2600 timer eller 1-2 fuldtids bioanalytikere. Af hensyn til en konstant funktion vil arbejdet dog kræve mindst to og i et større amt tre bioanalytikere. Intern kvalitetskontrol er indbygget i testkortene, men aflæsning skal ske inden for 2 minutter, – herefter er det ikke muligt at aflæse kortene igen. Det vil være påkrævet med løbende kvalitetskontrol.

TABEL 4.3.1.**Antal kolonoskopier og røntgenundersøgelser ved positiv Hemoccult-II®**

60% accepterer screening og 1,5% har positiv prøve

Antal	300-600.000 indbyggere		5 mill. indbyggere
	pr. uge	pr. år	pr. år
Kolonoskopi	17-35	675-1.350	11.300
Dobbeltkontrast-røntgenundersøgelser	2-4	70-150	1.200

Der kræves lægesekretærer til administration af screeningsprogrammet og udsendelse af alle nødvendige breve inkl. invitationer, enkelt rykkerskrivelse, besked om negative prøver og til at besvare telefoniske forespørgsler. Det er taget i betragtning, at invitationer til dels kan automatiseres med kuverteringsmaskine. Aftale om nærmere undersøgelse af personer med positive prøver henhører også under sekretariatsfunktionen. Hertil kommer registrering af screeningsfund i særlig database, som vil kræve programmørhjælp og statistiker. Det gælder også selve screeningsprogrammet, som skal implementeres, holdes ved lige og opdateres. Korrespondancen vil omfatte 150-300.000 breve pr. screeningsrunde, såfremt der skal gives svar om negative prøver og bruges et rykkerbrev.

Indsatsen i almen praksis tænkes at være oplysende og formidlende for screeningsprogrammet.

Ressourceforbrug ved nærmere undersøgelser

1,5% positive prøver pr. screeningsrunde hvert andet eller hvert år vil medføre 675-1350 kolonoskopier og 70-150 røntgenundersøgelser hos de 10%, hvor komplet kolonoskopi ikke er mulig (17-35 og 2-4 pr. uge) (Tabel 4.3.1). Kolonoskopierne vil kræve en kirurgisk eller medicinsk gastroenterolog og 2 sygeplejersker med endoskopisk ekspertise i 2-4 dage om ugen og en specialist i radiologi og en sygeplejerske eller radiograf i 2-4 timer om ugen. Hertil kommer 2 sygehjælpere i 2-4 dage om ugen med henblik på tarmforberedelse før kolonoskopi og overvågning.

Endoskopisk biopsi (polypektomi) vil blive udført ved 6-12 af endoskopierne pr. uge og vil medføre 2-4 timers arbejde pr. uge for patolog og nødvendig laboratorieassistance. Sekretærer til arbejdet med kolonoskopi og røntgenundersøgelser i endoskopienheden vil kræve 4-8 timer pr. uge.

Ændring i 1,5% positive prøver vil have afgørende betydning for de nødvendige ressourcer til nærmere undersøgelse, og de 1,5% positive prøver vil ikke uden videre kunne inkorporeres i den amtslige endoskopiske og radiologiske funktion, men vil kræve tilførsel af personale og apparatur.

I stedet for at anvende kolonoskopi som nærmere undersøgelse, kunne man anvende røntgenundersøgelse plus sigmoideoskopi, men i 20-30% af tilfældene vil efterfølgende kolonoskopi blive nødvendig for at afklare cancere og polypfund (8, 24). Såfremt kolonoskopisk ekspertise viser sig ikke at være til stede i tilstrækkeligt omfang, bør denne model afprøves, men det skal understreges, at de tilgrundliggende undersøgelser af screeningens effektivitet på dødelighed og overlevelse er baseret på kolonoskopi.

Det nødvendige personale er formentlig til stede for at kunne gennemføre radiologi og patologi, mens kolonoskopi vil medføre en yderligere arbejdsbyrde for de få kirurgiske og medicinske gastroenterologer med kolonoskopisk erfaring. Dette område kan ikke dækkes på landsplan, før der er uddannet et større antal. I Storbritannien (21) har man skønnet, at der skal bruges £ 30.000 pr. mill. indbyggere til oplæring i kolonoskopi til såvel diagnostiske som screeningsmæssige formål. Erfaring med mindst 200 kolonoskopier er nødvendig, før man kan udføre komplet kolonoskopi i 90% af tilfældene (21, 61). Desuden vil kræves en udbygning af de nuværende endoskopifaciliteter på amtets sygehuse.

I tabel 4.3.2 er der givet en oversigt over det nødvendige personale til en amtslig funktion. De anslåede mængder er baseret på de 13 års erfaring fra den fynske undersøgelse og er formentlig realistiske for personale til nærmere undersøgelse. I de fleste amter vil kolonoskopifunktionen formentlig skulle dækkes af flere endoskopikere.

Kvalitetssikring på et højt niveau er nødvendig, og der er givet udførlig beskrivelse af denne funktion i de planlagte engelske pilotstudier (21). Ledelsesfunktionen i screeningscentret kan vise sig at kræve flere ressourcer, såfremt der skal gennemføres et detaljeret kvalitetssikringsprogram.

TABEL 4.3.2

Årlige personaleressourcer og personaleomkostninger til en amtlig screeningsfunktion: 1) 300.000 henholdsvis 600.000 indbyggere og 2) ved screening hvert andet år henholdsvis hvert år.¹

	Årsløn ²	2 års interval				1 års interval			
		300.000 indb.		600.000 indb.		300.000 indb.		600.000 indb.	
Personale	1000 kr.	Antal	1000 kr.	Antal	1000 kr.	Antal	1000 kr.	Antal	1000 kr.
Screeningscenter									
Chef ³	720	0,5	360	0,5	360	0,5	360	0,5	360
Bioanalytiker	290	1	290	1,5	435	2	580	3	870
Lægeseekretær	300	1,5	450	2,5	750	3	900	5	1.500
Programmør ⁴	250	0,1	25	0,1	25	0,1	25	0,1	25
Statistikere	300	0,1	30	0,1	30	0,1	30	0,1	30
Nærmere undersøgelser									
Kolonoskopist ⁵	650	0,2	130	0,4	260	0,4	260	0,8	520
Radiolog ⁵	650	0,025	16,25	0,05	32,5	0,05	32,5	0,1	65
Sygeplejerske ⁶	300	0,5	150	1	300	1	300	2	600
SØSU ass ⁷	290	0,5	145	1	290	1	145	2	290
Radiograf	290	0,025	7,25	0,05	14,5	0,05	14,5	0,10	29
Patolog ⁵	650	0,025	16,25	0,05	32,5	0,05	32,5	0,10	65
Sekretær	300	0,075	22,5	0,15	45	0,15	45	0,30	90
Personaleomkostninger (1000 kr)			1.642,25		2.574,5		2.869,5		4.734

1) Personaleforbrug baseret på fynske erfaringer med skalaøkonomiantagelser ved 1 års screenings-intervaller henholdsvis 2 års screeningsintervaller og 300.000 henholdsvis 600.000 indbyggere.

2) Årlige bruttolønomsætninger (seneste overenskomst).

3) Akademisk leder.

4) Ikke akademisk uddannet EDB-programmør.

5) Læger ekskl. akademisk leder antages at være afdelingslæge eller overlæge (50/50).

6) Med endoskopi-erfaring.

7) Eller sygehjælper.

Kvalitetssikring omfatter:

1. Obligatoriske multidisciplinære møder.
2. Program for kvalitetssikring af afføringsprøver for blod.
3. Audit af kolonoskopi og røntgenundersøgelse omfattende kompleksitet af undersøgelser, komplikationer og dødelighed og incidens af kolorektal cancer og adenomer.
4. Audit af procedure i centret inkl. fejlfinding i edb-systemet.
5. Audit af intervalcancerne og cancer hos personer, som ikke har ønsket at deltage.
6. Ekstern audit herunder sammenligning med andre screeningscentre.

7. Hyppig evaluering af deltagelsesprocent.
8. Faste kriterier for død pga. kolorektal cancer.
9. Hyppig publikation af resultater.

Hertil kommer det ledelsesmæssige ansvar for uddannelse af personale og initiativ til at vurdere nye screeningsmetoder inden for den givne organisation.

4.4 Økonomi – driftsperspektiv og sundhedsøkonomisk cost-effectiveness

4.4.1 Driftsøkonomi

Driftsudgifter for screeningsfunktion er beregnet ud fra fynske erfaringer og forsøgt omregnet til et amt med 300.000 indbyggere henholdsvis 600.000 indbyggere. Der er beregnet driftsudgifter for screening af 50-74 årige borgere med 2 års intervaller (som i de fynske og engelske undersøgelser) og med 1 års intervaller (som i den amerikanske undersøgelse).

Disse beregninger nødvendiggør visse antagelser om skalaøkonomi, og det vil fremgå, hvilke funktioner der helt eller delvist er uafhængige af skala, dvs. indbyggerantal og screeningsinterval, inden for de nævnte rammer. Det må erkendes, at de præcise forhold vedrørende skalaøkonomi er ukendte. Investeringer er beregnet med udgangspunkt i de fynske erfaringer.

Udgifter/omkostninger er opgjort i 2000 priser. Udgifter til behandling som konsekvens af screening er ikke direkte beregnede her. Udgifter til opfølgingsprogrammer for patienter med detekterede mulige forstadier (adenomer) til kolorektal cancer er ej heller medregnet.

Lønforudsætninger fremgår af tabellerne. Driftsudgifterne er udregnet under forudsætning af 60% accept af screeningstilbud og 1,5% positive prøver, jævnfør de fynske erfaringer. Der er gennemført følsomhedsanalyse for disse to forudsætninger.

Driftsudgifter

Driftsudgifterne er skønnet ud fra antagelsen om, at der oprettes screeningscentre. Ud over udgifterne til selve screeningen, er der medregnet udgifter til de nærmere undersøgelser, som en afføringsprøve positiv for blod vil udløse. Tabel 4.4.1.1 angiver et skøn over

TABEL 4.4.1.1
Øvrige årlige driftsudgifter til en amtlig screeningsfunktion: 1) 300.000 henholdsvis 600.000 indbyggere, og 2) ved screening hvert andet år henholdsvis hvert år.¹

	2 års interval				1 års interval			
	300.000 indb.		600.000 indb.		300.000 indb.		600.000 indb.	
	Antal	1000 kr.	Antal	1000 kr.	Antal	1000 kr.	Antal	1000 kr.
Screeningscenter								
Hemocult-II®	37.500	500	75.000	1.000	75.000	1.000	150.000	2.000
Porto:								
Invitation	37.500	225	75.000	450	75.000	450	150.000	900
Svarkuvert	22.500	135	45.000	270	45.000	270	90.000	540
Analysesvar	22.500	90	45.000	180	45.000	180	90.000	360
Papir, konv.		200		400		400		800
Vedl. computere		35		50		50		65
EDB-lagring		50		100		100		200
Overhead ²		231		320		379		557
Nærmere undersøgelser (kolonoskopier)	338		675		675		1350	
Vedl. apparatur		75		150		150		300
Medicin/utensilier		50		100		100		200
Røntgenundersøgelser	35	10	70	20	70	20	140	40
Patologiutensilier ³	112	7,5	225	15	225	15	450	30
Overhead ²		97,5		195		195		390
Andre udgifter								
Oplysningskampagner		250		250		250		250
Møder (audit)		250		250		250		250
Udgifter, i alt (1000 kr.)		2.206		3.750		3.809		6.882

1) Ressourceforbrug baseret på fynske erfaringer med skalaøkonomiantagelser ved 1 års screeningsintervaller henholdsvis 2 års screeningsintervaller og 300.000 henholdsvis 600.000 indbyggere.

2) Overhead (indirekte produktionsomkostning) er skønsmæssigt sat til 20% af personaleomkostningerne.

3) Antal patienter.

det årlige forbrug af personaleressourcer og omkostningerne hertil og tabel 4.4.1.2 angiver de øvrige årlige driftsudgifter ved amtlig screening for henholdsvis et lille og et stort amt. Ca. 70% af de samlede udgifter går til selve screeningsfunktionen og resten til nærmere undersøgelser af de patienter med afføringsprøve positiv for blod. Af de samlede udgifter går 40-45% til lønomkostninger.

Screening med to års intervaller beløber sig til godt 3,8 mill. kr. årligt i et screeningsområde på ca. 300.000 indbyggere og godt 6,3 mill. kr. årligt for et område med ca. 600.000 indbyggere. Omregnet på landsplan svarer det til 55-66 mill. kr. årligt.

Screening med et års interval beløber sig til knap 6,7 mill. kr. årligt for et screeningsområde på 300.000 indbyggere og 11 mill. kr. årligt

TABEL 4.4.1.2

Årlige driftsomkostninger opdelt på screeningscenter og nærmere undersøgelser, efter personaleomkostninger og øvrige driftsudgifter, efter antal indbyggere og screeningsinterval¹.

	2 års interval		1 års interval	
	300.000 indb.	600.000 indb.	300.000 indb.	600.000 indb.
	Kroner	Kroner	Kroner	Kroner
<i>Center</i>				
Personale	1.155.000	1.600.000	1.895.000	2.785.000
Øvrig drift	1.466.000	2.770.000	2.829.000	5.422.000
I alt	2.621.000	4.370.000	4.724.000	8.207.000
<i>Nærmere undersøgelser</i>				
Personale	487.250	974.500	974.500	1.949.000
Øvrig drift	740.000	980.000	980.000	1.460.000
I alt	1.227.250	1.954.500	1.954.500	3.409.000
<i>Center og undersøgelser</i>				
Personale	1.642.250	2.574.500	2.869.500	4.734.000
Øvrig drift	2.206.000	3.750.000	3.809.000	6.882.000
I alt	3.848.250	6.324.500	6.678.500	11.161.000

1) Baseret på tabel 4.3.2 og 4.4.1.1.

for et område med 600.000 indbyggere. Omregnet til landsplan svarer det til 97-116 mill. kr. årligt.

Driftsudgifterne er relativt følsomme for procentandelen af positive afføringsprøver og i mindre grad for deltagelsesprocent (tabel 4.4.1.3). Ved en gennemsnitlig positivitet på 1% i stedet for 1,5% vil udgifterne være ca. 6-8% lavere, og ved en gennemsnitlig positivitet på 3% vil de være 20-25% højere. Det er mest realistisk at regne med 1,5-2%. Den gennemsnitlige positivitet i 7 screeningsrunder på Fyn var 1,6%. Driftsudgifterne er kun i beskedent omfang følsomme i forhold til deltagelsesprocent. Dette skyldes, at det i følsomhedsberegningerne er antaget, at udgifter til test-kit (Hemocult-II®) inkl. forsendelse er invariable i forhold til deltagelsesprocent, idet ikke-deltagere i en runde alligevel inviteres i næste runde.

Øvrige mulige driftsudgifter

Udgifter til behandling af kolorektal cancer efter screening er ikke bestemt kronemæssigt. Det forekommer usandsynligt, at introduktion af kolorektal cancer screening vil øge hospitalsudgifterne til behandling nævneværdigt. Muligvis kan tidlig diagnosticering spare nogle sengedage til sygdomsbehandling.

TABEL 4.4.1.3

Følsomhedsanalyse i antal nærmere undersøgelser og i årlige driftsudgifter¹ ved varierende deltagelsesprocent (60, 50, 70) og varierende hyppighed af positiv Hemocult-II® (nærmere undersøgelser). Efter screeningsinterval og amtets indbyggerantal.

Variation i deltagelse (%)	Positiv Hem-II® %	2 års interval						1 års interval					
		300.000 indb.			600.000 indb.			300.000 indb.			600.000 indb.		
		antal ²	mill. kr.	%-afv. ³	antal ²	mill. kr.	%-afv. ³	antal ²	mill. kr.	%-afv. ³	antal ²	mill. kr.	%-afv. ³
60	1,0	225	3,6	-6	450	5,8	-8	450	6,2	-7	900	10,6	-8
60 ⁴	1,5 ⁵	338	3,8	0	675	6,3	0	765	6,7	0	1800	11,6	0
60	2,0	450	4,1	6	900	6,8	8	450	7,2	7	1800	12,6	8
60	3,0	675	4,6	19	1350	7,8	23	1350	8,1	22	2700	14,5	25
50	1,0	188	3,6	-8	375	5,7	-9	375	6,1	-9	750	10,4	-10
50	1,5	281	3,8	-1	563	6,2	-2	563	6,6	-2	1125	11,4	-2
50	2,0	375	4,0	5	750	6,7	6	750	7,1	6	1500	12,4	6
50	3,0	563	4,5	17	1125	7,7	21	1125	8,0	20	2250	14,3	23
70	1,0	263	3,7	-5	525	5,9	-6	525	6,3	-6	1050	10,9	-6
70	1,5	394	3,9	1	788	6,4	2	788	6,8	2	1575	11,8	2
70	2,0	525	4,1	8	1050	6,9	9	1050	7,3	9	2100	12,8	10
70	3,0	788	4,6	20	1575	7,9	25	1575	8,2	23	3150	14,7	27

1) Ved udregning af driftsudgifter i screeningscentret ved varierende deltagelsesprocenter og test-positiv hyppigheder er det antaget, at kun driftsudgifter til portoudgifter og papir/konvolutudgifter til svarkuverter og analysesvar varierer (og varierer proportionalt) med deltagelsesprocent, idet det antages (imod praksis i Fyns undersøgelsen), at ikke-deltagere i en screeningsrunde alligevel inviteres i næste runde. Ved udregning af driftsudgifter til 'nærmere undersøgelser' er det antaget, at alle driftsudgifter undtagen oplysningskampagner og møder (audit) varierer (og varierer proportionalt) med antal undersøgelser, som igen varierer med både deltagelsesprocent og procentandel test-positive.

2) Antal er antal 'nærmere undersøgelser'.

3) %-afv. er afvigelse i driftsudgifter i forhold til driftsudgifter beregnet under baselineforudsætninger, dvs. deltagelsesprocent på 60 og 1,5% test-positive, begge forudsætninger baseret på erfaringer fra den fynske undersøgelse.

4) Baselineforudsætning for deltagelsesprocent.

5) Baselineforudsætning for hyppighed af positiv Hemocult-II®.

Indenfor det første år i den fynske screeningsundersøgelse viste en analyse af forbrug af sengedage til diagnostik, behandling, komplikationer og recidiv ved kolorektal cancer, at det samlede antal indlæggelsesdage hos personer med kolorektal cancer var 44 dage højere i kontrolgruppen, selvom der var 23 færre tilfælde af kolorektal cancer i kontrolgruppen end i screeningsgruppen (239-216), og det gennemsnitlige sengedagsforbrug tenderede følgelig at være højere i kontrolgruppen (29,9 versus 26,8, (0,05<p<0,10)). Endvidere havde patienter med kolorektal cancer opdaget som følge af positiv afføringsprøve den korteste gennemsnitlige liggetid (16,5 dage). Det samlede forbrug af sengedage i hele screeningsgruppen var dog 7% højere i de 5 år end i kontrolgruppen, idet størstedelen af forskellen skyldtes 1-dags indlæggelse i forbindelse med kolonoskopi (69).

Lignende fund er gjort i den engelske screeningsundersøgelse (7), hvor man på basis af tre års opfølgning af behandlingsudgifter konkluderede, at det var usandsynligt, at introduktion af kolorektal cancer screening vil øge hospitalsudgifterne til behandling nævneværdigt (70).

Akutte indlæggelser for kolorektal cancer er vist at forekomme betydeligt sjældnere, når diagnosen stilles ved screening af afføringsprøver (5,3%) sammenlignet med 27,9% i kontrolgruppen i Nottingham-undersøgelsen (71), og den postoperative mortalitet og stomifrekvens er begge mindre blandt de akutte tilfælde opdaget ved screening. Såfremt deltagelsesfrekvensen øges, er det sandsynligt, at den byrde, som de akutte indlæggelser udgør, vil mindskes.

Der er 2-3 gange så mange personer, der får detekteret polypper i screeningsgruppen som i kontrolgruppen, og omend en del af disse personer kun kræver opfølgningsendoskopi med adskillige års mellemrum, må opfølgningsprogrammer for disse patienter betragtes som en merudgift, hvis størrelsesorden ikke er indregnet her. Der kan være en kræftbehandlingsbesparelse på sigt, hvis kortsigtede størrelsesorden ikke er beregnet.

Investeringsudgifter

Investeringsudgifter til etablering af selve screeningscentret omfatter et computersystem, en kuverteringsmaskine og et laboratorium, som samlet skønnes at koste 750.000 kr. Heri er ikke indregnet evt. ud/ombygning af bygningsfaciliteter til tilvejebringelse af de ca. 200 m² (fem rum), som centret bør have. Etablering af en endoskopienhed, inkl. anskaffelse af gennemlysningsapparat (C-Bue), 2 kolonoskoper + søjle, vaskemaskine og endoskopileje vil koste i størrelsesordenen 2-3,5 mill. kr. ved screening med 2 års intervaller og 3-5 mill. kr. ved screening med 1 års intervaller afhængig af befolkningsstørrelsen (300-600.000 indbyggere). I dette beløb er heller ikke indregnet ud-/ombygningsomkostninger til endoskopienheden. Der forventes ikke investeringsudgifter i forbindelse med det beskudne antal ekstra røntgenundersøgelser, der skal gennemføres i relation til screeningsprogrammet.

Der er ikke regnet på uddannelses- eller personaleoptræningsomkostninger.

4.4.2 Sundhedsøkonomisk omkostningseffektivitet

Omkostningseffektivitet kan beregnes i relation til flere effektmål. Baseret på resultater fra den engelske undersøgelse kan det fx skønnes, at den gennemsnitlige omkostning pr. opdaget kræfttilfælde er af størrelsesordenen 60.000 kr. i 1991 priser svarende til ca. 76.000 kr. i 2000 priser (72). Det bliver mere og mere almindeligt at måle omkostningseffektivitet i forhold til vundne, evt. kvalitetsjusterede leveår.

Til grund for de i dette afsnit præsenterede resultater ligger et ph.d. studie og en række artikler fra Dorte Gyrd-Hansen ved Syddansk Universitet (29, 74-76, 78), hvor cancerscreeningernes økonomi er analyseret meget grundigt. Hun har udviklet en matematisk model, der integrerer epidemiologisk estimation og sundhedsøkonomisk simulation. Fra resultaterne af de første fire screeningsrunder i den fynske undersøgelse estimeres samtidig (som en bivariat parameter) sensitivitet af ikke-rehydreret Hemocult-II® til 62,1% og middeltransittiden til 2,1 år (29), dvs. den gennemsnitlige tidsperiode, hvor kræftsygdommen er asymptomatisk men detekterbar ved af-føringsprøve for blod. Den korte transittid betyder, at effektiviteten af screeningen vil kunne øges betydeligt ved at screene hvert år i stedet for hvert andet år som på Fyn.

Omkostninger og leveår ved det fynske kolorektal cancer screeningsprogram

Omkostningerne omfatter kun sygehusomkostninger. Der indgår omkostninger til selve screeningsfunktionen og til de nærmere undersøgelser af test-positive personer. Danske og udenlandske undersøgelser har vist, at behandlingsomkostninger ved tilfælde af kolorektale cancer fundet ved screening ikke adskiller sig fra symptomatiske tilfælde af kolorektale cancer (69, 70).

Opdagelse af polypper medfører en kolonoskopi og efterfølgende follow-up omkostninger, men også mulighed for at undgå en kolorektal cancer om k år, og dermed en besparelse på 146.500 [$1,05^{-k}$] nutidsværdikroner, hvor 146.500 kr. er skønnet behandlingsomkostning om k år for en kolorektal cancer patient, og hvor afstands faktoren k varierer.

Leveår og omkostninger beregnes for en 36-årig periode og måles ved deres nutidsværdier med 5% årlig diskontering (74) for et amt med befolkningsstørrelse og alderssammensætning som Fyns Amt. 45-49 årige udelades af analysen, da aldersgruppens incidensesti-

mater af polypper, der kan udvikle sig til kolorektal cancer, skønnes for usikkert.

Kolorektal cancer screening af 50-74 årige hvert andet år beregnes at give 2.154 vundne leveår og at koste 55,9 mill. nutidsværdikroner (2000 priser), dvs. en gennemsnitlig omkostningseffektratio på 25.931 kr./leveår. I forbindelse med Nottingham undersøgelsen (7) gennemførtes også en cost-effectiveness analyse. I denne analyse justeredes vundne leveår for tab af livskvalitet under kræftsygdom, og omkostningseffektratio er omkostninger pr. kvalitetsjusteret leveår (QALY). Man fandt ratioer i størrelsesordenen £ 1.570-1.920 pr. QALY (1995-96 priser) under forskellige antagelser om deltagerrate (79). Disse ratioer afviger ikke væsentligt fra omkostninger pr. vundet leveår i danske analyser.

Hvilke aldersgrupper og screeningsintervaller?

Der har i projektgruppen været overvejelser om både øvre og nedre grænser for alder, herunder om et eventuelt screeningstilbud bør op-høre ved 65, 70 eller 75 år, og hvorvidt det bør begynde ved 50 eller 55 år. Tilsvarende har der været overvejelser om, hvorvidt et screeningstilbud bør tilbydes hvert andet år eller hvert år. Analysen koncentrerer sig derfor om disse aldersgrupper og tidsintervaller.

Tabel 4.4.2.1 viser modelskøn for nutidsværdier af vundne leveår og sygehusomkostninger for 12 kombinationer af seks forskellige alders-grupper og to screeningsintervaller, nemlig henholdsvis 1 og 2 år. Omkostninger spænder fra 27 mill. kr. for det mindst intensive "screeningsprogram", nemlig screening af 55-64 årige hvert andet år og op til knap 100 mill. kr. for det mest intensive "screeningsprogram" blandt de 12, nemlig screening af 50-74 årige hvert år. Det billigste og mindst intensive program giver også færrest vundne leveår og vice versa for det mest intensive, 1.444 år henholdsvis 3.081 vundne leveår.

TABEL 4.4.2.1**Nutidsværdier af vundne leveår og totale omkostninger over 36 år ved Hemocult II® kolorektalkræftscreening i "Fyns Amt" ved 6 forskellige aldersgrupper og to forskellige screeningsintervaller¹. År 2000 priser².**

Alder	2 års interval			1 års interval		
	Vundne leveår år	Omkostninger 1000 kr.	Omkostninger pr. leveår kr.	Vundne leveår år	Omkostninger 1000 kr.	Omkostninger pr. leveår kr.
50-64	1.279	40.466	31.639	1.871	70.435	37.646
50-69	1.767	49.741	28.150	2.549	87.410	34.292
50-74	2.154	55.855	25.931	3.081	98.505	31.972
55-64	956	26.795	28.028	1.396	45.355	32.490
55-69	1.444	36.070	24.979	2.074	62.330	30.053
55-74	1.831	42.302	23.103	2.607	73.635	28.245

Kilde(75).

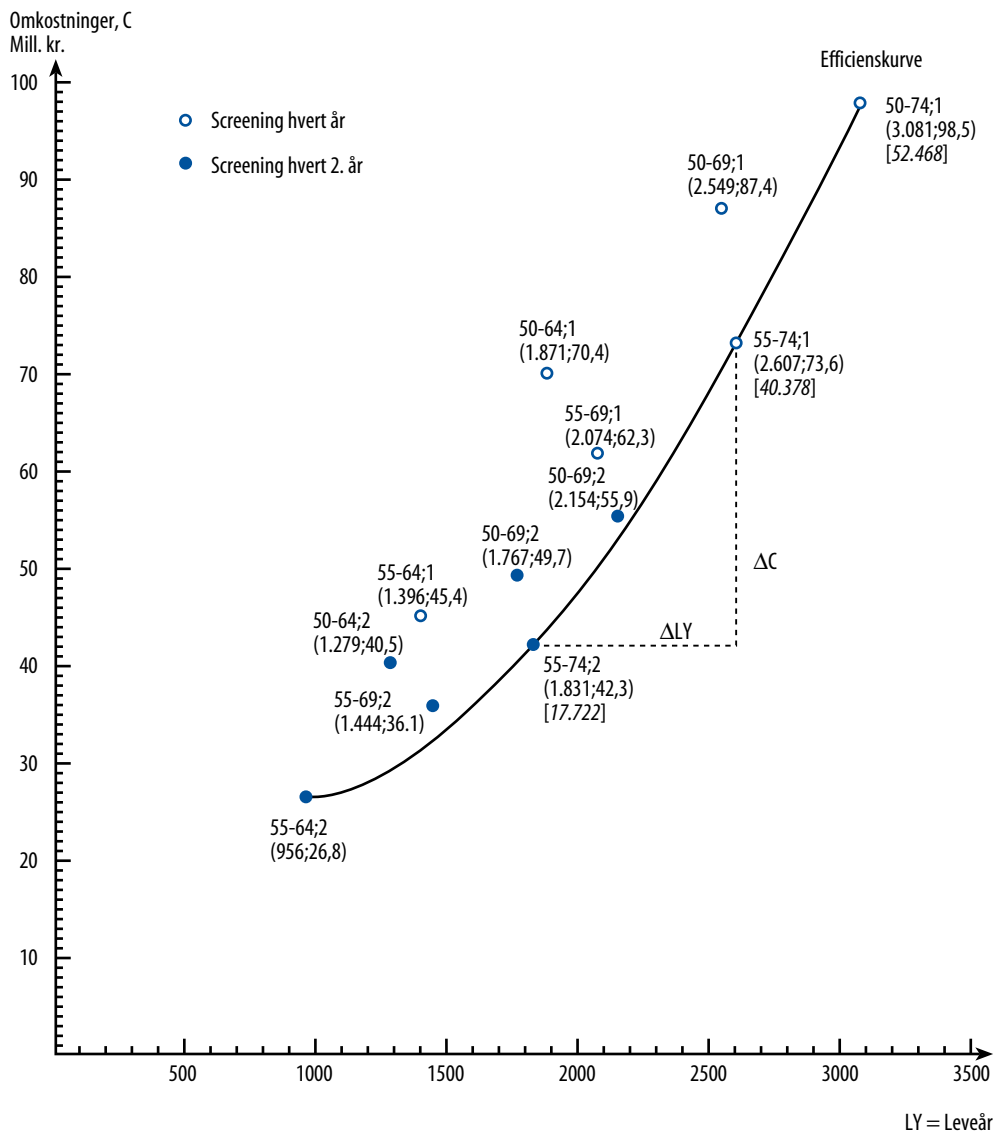
- 1) Nutidsværdier beregnet med diskonteringsfaktor på 5% p.a. for et amt med befolkningsstørrelse og alderssammensætning som Fyns Amt.
- 2) Oprindelige beregninger foretaget i 1993 priser er omregnet til år 2000 priser ved anvendelse af lønindeks for sundhedssektoren [Amtsrådsforeningens Statistikbase. Pris- og lønstatistik. Lønudvikling inkl. ATP, AMT og AER bidrag]. Beregninger i øvrigt baseret på resultater fra den fynske undersøgelse.]

Men det er ikke altid, at et dyrere screeningsprogram giver flere vundne leveår end et mindre dyrt. Dette fremgår tydeligt af figur 4.4.2.1, hvor de 12 "screeningsprogrammer" præsenteres grafisk med omkostninger op ad Y-aksen og vundne leveår ud ad X-aksen. 8 programmer er inefficente i den forstand, at man kunne få flere leveår for samme omkostninger – eller samme leveår for færre kroner – ved at vælge en anden kombination. Fx kan man spare ca. 7,5 mill. kr. ved at vælge 55-74 årige til screening i stedet for 50-69 årige – i begge tilfælde hvert andet år – og måske oven i købet få lidt flere leveår. Screening af de 55-74 årige hvert andet år koster næsten det samme som screening af 50-64 årige hvert andet år og giver 550 flere leveår.

De fire programmer, der ligger på den stiplede 'efficienskurve' er effektive, og det er 1) 55-64 årige hvert andet år (simpelthen fordi det er det billigste), 2) 55-74 årige hvert andet år, 3) 55-74 årige hvert år og 4) 50-74 årige hvert år. I disse screeningsprogrammer kan der ikke opnås flere leveår ved de samme omkostninger og ved den givne screeningsteknologi.

FIGUR 4.4.2.1

Nutidsværdier (5% p.a.) af vundne leveår (x-akse) og omkostninger (y-akse) over 36 år ved Hemocult II® kolorektalkræftscreening i "Fyns Amt" ved seks forskellige aldersgrupper og to forskellige screeningsintervaller (1 hhv. 2 år). År 2000 priser¹.



Kilde (75).

1) Scatterplot af vundne leveår og omkostninger ved tyktarmskræftscreening jvf. tabel 4.7. Kombinationer af aldersgruppe og screeningsinterval beliggende på stiplede linje repræsenterer 'efficiente' kombinationer (maksimal leveårsgæst ved givne omkostninger). For alle kombinationer er aldersgruppe og screeningsinterval anført samt koordinatpunkterne nedenfor (LY,C) og for 'efficiente' kombinationers vedkommende endvidere marginalomkostninger i kursiv [C/LY]. Ved "Fyns Amt" forstås et amt med Fyn Amts befolkningsstørrelse og aldersfordeling.

Stigende screeningsintensitet betyder ikke blot stigende omkostninger (såvel som stigende antal vundne leveår), men også stigende omkostninger pr. ekstra vundet leveår. Prisen pr. ekstra vundet leveår blandt de 65-74 årige ved at gå fra screening hvert andet år af de 55-64 årige til screening af de 55-74 årige er således 17.722 kr. pr. ekstra vundet leveår. Gevinsten ved at udvide herfra til screening hvert år giver 776 ekstra leveår, men nu til en pris på godt 40.000 kr. pr. leveår. Inddrages de 50-54 årige i et-års screening koster de 474 ekstra leveår ca. 52.500 kr. stykket.

Spørgsmålene om screeningshyppighed og aldersafgrænsning er sundhedsøkonomisk belyst i tabel 4.4.2.2 ved ændringer i vundne leveår og omkostninger, samt i marginalomkostninger, dvs. prisen pr. ekstra vundet (eller tabt) leveår ved at udvide (eller indskrænke) screeningstilbuddet.

Ændring i screeningshyppighed fra hvert andet år til hvert år betyder godt 40% flere vundne leveår (fra 440 til 927 år afhængigt af aldersgruppens bredde) og 70-75% højere omkostninger (fra godt 18 til næsten 47 mill. kr. afhængigt af aldersgruppens bredde). Prisen pr. ekstra vundet leveår varierer mellem 40.000 og godt 50.000 kr.

TABEL 4.4.2.2

Ændringer i vundne leveår og i omkostninger, samt marginale omkostninger pr. ekstra vundet henholdsvis tabt leveår ved udvidelser eller indskrænkninger i screeningsprogrammet.

Ændring	Antagelser i øvrigt	Ændring i vundne leveår år (%)	Ændring i omkostninger 1000 kr. (%)	Marginale omkostninger pr. ekstra vundet/tabt leveår Kroner
Hyppighed	50-64 årige	592 (46%)	29.969 (74%)	50.623
Ændring fra screening hvert andet år til hvert år	50-69 årige	782 (44%)	37.669 (76%)	48.170
	50-74 årige	927 (43%)	42.650 (76%)	46.009
	55-64 årige	440 (46%)	18.560 (69%)	42.182
	55-69 årige	630 (44%)	26.260 (73%)	41.683
	55-74 årige	776 (42%)	31.333 (74%)	40.378
Alder	1 års interval	-475 (-19%)	-25.080 (-29%)	52.800
Udeladelse af 50-54 årige	2 års interval	-323 (-18%)	-13.671 (-27%)	42.325
Alder	1 år, vs. til 70 år	-678 (-27%)	-16.975 (-19%)	25.037
Udeladelse af 65+ årige	1 år, vs. til 75 år	-1.210 (-39%)	-28.070 (-28%)	23.198
	2 år, vs. til 70 år	-488 (-28%)	-9.275 (-19%)	19.006
	2 år, vs. til 75 år	-875 (-41%)	-15.389 (-28%)	17.587
	Alder	1 års interval	-532 (-17%)	-11.095 (-11%)
Udeladelse af 70+ årige	2 års interval	-387 (-18%)	-6.114 (-11%)	15.798

Ændringer opgjort i nutidsværdier over 36 år diskonteret med 5% p.a. Beregninger foretaget ud fra tabel 4.4.2.1.

Med hensyn til spørgsmålet om *aldersafgrænsning* viser nedre halvdel af tabel 4.4.2.2, at udeladelse af de 50-54 årige reducerer omkostningerne med knap 30% og antal vundne leveår med knap 20%. Udeladelse af de 65-74 årige giver derimod relativt højere leveårstab (40%) end omkostningsreduktioner (28%), og tilsvarende vil udeladelse af de 70-74 årige medføre 17% leveårstab mod 11% omkostningsreduktion. Det betyder, at marginalomkostningerne pr. vundet leveår blandt de 50-54 årige er ca. dobbelt så høje som marginalomkostningerne pr. vundet leveår blandt de 65-74 årige.

Personaleknaphed kan gøre det nødvendigt at prioritere og ud fra et sundhedsøkonomisk perspektiv forekommer det da bedre at udelade 50-54 årige eller kun screene hvert andet år end at udlade de 65-74 årige. Hvad angår aldersafgrænsning skal det dog anføres, at ovennævnte resultater vil ændres, hvis såkaldte indirekte omkostninger (værdi af arbejdsproduktion) medtages. Det skal ligeledes anføres, at den engelske omkostningseffektanalyse fandt stigende omkostninger pr. QALY med alder (79, figur 4.2), hvor den danske analyse fandt aftagende omkostninger pr. vundet leveår med alder.

Screening for kolorektal cancer i forhold til andre screeningsprogrammer

Mammografiscreening og livmoderhalskræftscreening udviser højere marginalomkostninger end kolorektal cancer screening, hvorfor der kan reddes flere liv og leveår ved at reducere disses omfang, og bruge pengene til kolorektal cancer screening i stedet. Dette er illustreret i tabel 4.4.2.3. Der bruges på Fyn, hvad der svarer til 323 mill. nutidsværdikroner til livmoderhalskræft- og mammografiscreening af henholdsvis 23-59 årige kvinder hvert 3. år og 50-69 årige kvinder hvert andet år jævnfør øvre del af tabel 4.4.2.3. Transittiden ved livmoderhalskræftscreening er lang, og screening hvert 4. år – til 25-59 årige kvinder – reducerer levetidsgevinsten med 13%, hvorimod omkostningerne falder med 35% – forudsat naturligvis at kvinderne ikke uopfordrede går til deres læge for en pap smear test. Forøgelse af screeningsintervallet for mammografiscreening med et år forudses at reducere levetidsforøgelsen med 16% og omkostningerne med 28%. I alt en besparelse på ca. 107 mill. nutidsværdikroner, som kunne bruges til kolorektal cancer screening af 50-74 årige hvert år, hvorved der opnås ca. 3.000 leveår. I alt over 1.900 flere leveår til samme totalpris ved denne omlægning, der har bragt de tre screeningsprogrammer på niveauer, så marginalomkostningerne i alle tre programmer er ens.

TABEL 4.4.2.3

Tværgående omkostningseffektivitetsanalyse af tre kræftscreeningsprogrammer – eller 25% flere leveår til samme pris og noget tilovers.

Nutidsværdier over 36 år (5 % p.a.) af vundne leveår og omkostninger¹. 2000 priser.

<i>Eksisterende ordninger (anbefalinger)</i>				
Screening for	Aldersgruppe	Interval	Vundne leveår	Totale omkostninger mill. kr.
Livmoderhalskræft, Pap-smear	23-59	3 år	4.500	187,7
Brystkræft, 1-view mammografi	50-69	2 år	3.232	135,0
I alt			7.732	322,7
<i>Tænkt forslag</i>				
Livmoderhalskræft, Pap-smear	25-59	4 år	3.903	120,7
Brystkræft, 1-view mammografi	50-69	3 år	2.708	95,0
Tyktarmskræft, Hemocult-II® test	50-74	1 år	3.081	98,5
I alt			9.692	314,2

Kilde (77).

1) Omkostninger omregnet til 2000 priser jvf. noter til tabel 4.4.2.1.

Ud fra en sundhedsøkonomisk komparativ betragtning er der således et argument for både screening i 1 års intervaller og inklusion af de 50-54 årige mænd og kvinder. Man bruger på andre kræftscreeningsområder flere kr. pr. ekstra vundet leveår end marginalomkostningerne ved udvidelse både til 1-års intervaller og inklusion af de 50-54 årige.

4.4.3 Beregningernes robusthed

Flere forhold bag ovenstående beregninger kan ændre sig, hvis et screeningsprogram skal køre nationalt, og nogle af forudsætningerne er usikre. Følsomhedsanalysen i tabel 4.4.3.1 har til formål at belyse de økonomiske konsekvenser af ændrede forudsætninger på en række områder. Fordobles pris på Hemocult-II® test øges marginalomkostning pr. vundet leveår med ca. 15%; tredobles pris på kolonoskopi, øges marginalomkostning med godt 50%. Hvis polypdetektion imod forventning ikke reducerer kolorektal cancer incidens, eller hvis overlevelsesdifferencen kun er 20 procentpoint, da øges marginalomkostningen med henholdsvis 20 og 40%. Taget enkeltvis påvirker disse ændringer i forudsætninger ikke marginalomkostninger i en grad, der gør kolorektal cancer screening dyrere end andre cancer screeningsprogrammer i Danmark. Men kombineres de fire ændringer, tredobles marginalomkostningerne. Det er formentlig urealistisk, at de faktiske besparelser ved færre indlæggelser grundet undgåede kolorektal cancer tilfælde svarer til Lands-

TABEL 4.4.3.1

Følsomhedsanalyser. Hvad betyder ændrede beregningsforudsætninger for marginale omkostningseffektivitet og for relative efficiens?

Ændret forudsætning	Ændring i omkostninger pr. leveår (C/LY) ¹	Ændringer i relativ efficiens ²
1 Pris for Hemocult-II® test øges fra 11 kr til 24,50 kr	+15%	Nej
2 Pris for kolonoskopi øges fra 1227 kr til 3680 kr	+52%	Nej
3 Polypdetektion reducerer ikke KRC incidens	+21%	Nej
4 Overlevelses-difference reduceres fra 30 til 20 %-points	+39%	Nej
5 Fire ovenstående samtidig (1-4)	+197%	Nej
6 Undgået tyktarmskræfttilfælde sparer 74.000 kr i stedet for 146.000 kr.	+6%	Nej
7 Vundne leveår kvalitetsjusteres (QALY)	+6%	Nej
7 Sundhedsforbrug i vundne leveår medtages	+50-150%	Ja ³
8 Samfundsøkonomisk perspektiv (forskel mellem fremtidig arbejdsproduktion og forbrug (sundhed- og ikke-sundhed) i vundne leveår medtages)	?	Ja ⁴

Kilde (74,76).

- 1) Målt i forhold til C/LY = 34.772 kroner for tyktarmskræftscreening af 55-74 årige hvert 1½ år i stedet for hvert 2. år. Mindre ændringer forekommer hvis målt i forhold til marginalomkostninger for øvrige programmer.
- 2) Er det de samme programmer (kombinationer af aldersgrupper og screeningsintervaller), som er efficiente?
- 3) Listen af efficiente programmer en nu i) 55-69 årige hvert andet år (55-69;2), ii) 55-74;2, iii) 50-74;2, iv) 50-74;1½, v) 50-74;1.
- 4) Inklusion af 50-54 årige bliver økonomisk set mere attraktivt (relativt billigere) og inklusion af 70-74 årige mindre attraktivt.

landsdelstaktsten, men det påvirker ikke resultatet så meget, uanset om der foretages livskvalitetsjustering af de vundne leveår.

Et formål med analysen er også at identificere efficiente programmer. Ingen af ovenstående ændringer ændrer på dette, så det forekommer rimeligt at overveje og nærmere at undersøge netop disse.

Programmet redder liv og øger levetiden. Sundhedsøkonomer kan ikke blive helt enige om, hvorvidt forbrug af sundhedsydelser i den øgede levetid skal medtages, også selvom det skyldes helt andre sygdomme senere i livet. Gør man det, øges marginalomkostningerne med 50-150% og andre programmer bliver efficiente, se notetekst 3 i tabel 4.4.3.1.

Ligeledes kunne der argumenteres for et bredere samfundsøkonomisk perspektiv, hvor udgifter og indtægter uden for sundhedssektoren indgår i det økonomiske regnestykke. Da er det helt andre programmer, der bliver efficiente. Introduktion af arbejdsproduktion som benefit (negativ omkostning), vil alt andet lige gøre det mere attraktivt at medtage de yngre i kolorektal cancer screening.

Ovenstående tværgående sammenligning med to andre cancerscreeningsprogrammer er naturligvis også følsom for ændrede forudsætninger, men måske ikke så meget, som man skulle tro. Mammografiscreening og livmoderhalskræftscreening kan på samme vis som kolorektal cancer screening vise sig dyrere, hvis de økonomiske og faglige forudsætninger forværres. Det samfundsøkonomiske perspektiv vil dog formentlig tale til fordel for livmoderhalskræftscreening, da målgruppen er yngre.

Hvilken screeningstest?

Ovenstående er baseret på den ikke-rehydrerede Hemocult-II® test anvendt i Fyn og Nottingham undersøgelserne. Den rehydrerede test er mere følsom, men den meget lavere specificitet inducerer meget høje omkostninger. Det er beregnet, at prisen pr. opdaget cancer ved rehydreret Hemocult-II® test (anvendt i Gøteborg) er 50% højere end ved ikke-rehydreret Hemocult-II® test – alt andet lige (77). Disse to samt HemeSelect®, Hemocult-Sensa® og en række andre screeningstest er analyseret i (77). To (forbundne) forhold taler imod de andre tests og til fordel for den ikke-rehydrerede Hemocult-II®. Deres relativt lave specificitet betyder mange falsk positive, hvilket kan være en belastning for den screenede befolkning og medfører høje omkostninger til nærmere undersøgelser. Til gengæld opdages færre kræfttilfælde ved den ikke rehydrerede Hemocult-II® test, hvilket alt andet lige kan tale for hyppigere screening.

Disse resultater bekræftes af en nylig canadisk MTV-rapport (82). I denne benyttes en beregningsmodel (81) til at forudsige resultater fra forskellige screeningsstrategier i Canada ud fra rapporterede skøn for sensitivitet og specificitet ved forskellige screeningstest og -strategier, se tabel 4.4.3.2. Resultater omfatter antal opdagede henholdsvis ikke-opdagede kræfttilfælde, antal falsk positive samt beregnede omkostninger i Canada fra første screeningsrunde. Det fremgår af tabel 4.4.3.2, at den ikke-rehydrerede Hemocult-II® test er den billigste, i form af både færrest antal falsk positive og kroneudgifter. Strategierne F og C er også relativt billige i kroneudgifter, men indebærer mange falsk positive. I den canadiske MTV-rapport undersøges også tre mere omfattende screeningstest (-strategier), der har været anbefalet i USA, I: screening ved sigmoideoskopiundersøgelse, J: røntgenundersøgelse og K: kolonoskopiundersøgelse (som screeningstest). Disse strategier er særdeles kostbare, og sig-

TABEL 4.4.3.2

Beregnete resultater i Canada fra beregningsmodel for første runde af forskellige tarmkræftscreeningsstrategier. Screenet befolkning er 1.782.061, deltagelse er 0,60 (1.069.237 screenede), og det forventede totale antal kræfttilfælde er 2.949.

Strategi (ref)	Tegn	Se %	Sp %	CD antal	Miss antal	CDp %	FP antal	FP/CD antal	Omkostninger	
									I alt mill. kr.	pr. CD kr.
HCII+(6)	A	92	90	1.628	1.321	55	106.746	66	241	147.921
HCII-(6)	B	81	98	1.433	1.516	49	21.350	15	85	59.579
HC+(82)	C	72	95	1.274	1.675	43	53.373	42	143	112.358
HC-,Nott(7)	D	54	98	956	1.993	32	21.350	22	84	88.153
HCII-,Fyn(8)	E	51	99	902	2.047	31	10.675	12	65	71.825
HSensa(53)	F	72	97	1.274	1.675	43	32.024	25	104	81.901
HSelect(32)	G	67	95	1.186	1.763	40	53.373	45	389	328.243
HSelect(81)	H	99	91	1.751	1.198	59	96.072	55	468	267.277
Sigmoideoskopi(36)	I	97	94	1.716	1.233	58	64.048	37	551	584.305
DCBE(36)	J	84	98	1.486	1.463	50	21.350	14	687	462.322
Kolonoskopi(36)	K	97	98	1.716	1.233	58	21.350	12	1.942	1.131.608

Kilde 83.

Forkortelser:

HC: Hemocult; -, uden rehydrering, + med rehydrering, HCII:Hemocult-I[®], HSensa:Hemocult-Sensa[®], HSelect:HemeSelect[®]. Nott: Strategien i engelske undersøgelse. Fyn: Strategien i fynske undersøgelse, DCBE: Dobbeltkontrast-røntgenundersøgelse.

Søjlebetegnelser:

Se=Sensitivitet(%), Sp=Specificitet(%), CD=Antal opdagede kræfttilfælde, Miss=Antal ikke-opdagede kræfttilfælde, CDp: Procentandel opdagede kræfttilfælde, FP: Antal falske positive. FP/CD: Ratio af falske positive til sande positive. Omkostninger omregnet til danske kroner ved at gange canadiske \$ med 5,80.

moideoskopistrategien genererer tillige mange falsk positive, – 37 falsk positive pr. sand positiv. Den canadiske MTV-rapport anbefaler en screeningsstrategi svarende til den, der fulgtes i den fynske hhv. engelske undersøgelse, hvis det kan påvises, at man kan opnå samme deltagelsesprocent og tekniske effektivitet som i Danmark og England.

4.5 Praktiske gennemførlighedsundersøgelser

Ovenstående beskrivelse af konsekvenser for overlevelse og økonomi ved et screeningstilbud til den danske befolkning er baseret på kontrollerede undersøgelser fortrinsvis den fynske undersøgelse (8, 9). Det vides ikke med sikkerhed, om det i Danmark er praktisk muligt at tilvejebringe den nødvendige organisation og ekspertise for at kunne overføre disse undersøgelses resultater til et landsdækkende screeningstilbud. Det er sandsynligt, at en landsdækkende screening vil kræve variationer i amternes organisation som følge af forskelle i både antal disponible erfarne speciallæger og i

bygningsmæssige og apparaturmæssige faciliteter. Hertil kommer nødvendigheden af en højt kvalificeret ledelse med henblik på screeningsprogrammets gennemførelse og kvalitet, acceptabilitet og deltagelsesvillighed i befolkningen og koordination med praktiserende læger.

Før landsdækkende screeningstilbud anbefales, bør der derfor iværksættes gennemførlighedsundersøgelser af screeningstilbud i mindst to amter (eller H:S) gennem to år for at undersøge:

- ❖ Mulighed for at opnå en deltagelse på mindst 60% i den inviterede befolkningsgruppe.
- ❖ Mulighed for at finde 40-50% af tilfældene af tarmkræft i et tidligt stadie.
- ❖ Praktiske spørgsmål vedrørende information, indbydelser og kommunikation til borgerne.
- ❖ Praktiske spørgsmål vedrørende organisatorisk tilrettelæggelse af screeningstilbud, herunder ledelse af screeningsprogram, tilvejebringelse af laboratoriefaciliteter og højt kvalificeret skøpørkapacitet.

Når disse gennemførlighedsundersøgelser er tilendebragt, samles erfaringerne til brug for en evt. beslutning om landsdækkende screening for kolorektal cancer med afføringsundersøgelse for blod og den praktiske organisering heraf. Erfaringer fra udenlandske screeningsprogrammer og gennemførlighedsundersøgelser kan også indgå.

4.6 Sammenfatning og konklusion

Teknologien

Tarmkræft medfører først kliniske symptomer sent i forløbet. Tarmkræft kan opspores i de tidlige stadier ved periodevis screeningstilbud til befolkningen i 50-74 års alderen. Ved screeningen undersøges afføringsprøver for blod. Ved fund af blod i afføringen udføres kolonoskopi.

Screeningstesten Hemocult-II® har den højeste specificitet (99%) blandt de undersøgte, og giver færrest mulige 'falsk positive'. Andelen af kræfttilfælde, der opdages ved screening, dvs. sensitiviteten, er derimod kun godt 60%. Disse resultater forudsætter, at patienten informeres om diætetiske forskrifter i forbindelse med prøvetagning.

Kolonoskopi ved fund af blod i afføringen har højeste sensitivitet (97%) og specificitet (98%) for tarmkræft. Den anbefales, omend den kræver tarmudtømmning, sedering og ikke er uden komplikationsrisiko. Dødelighedsrisikoen er opgjort til 0,02% men formentlig for lavt grundet underrapportering.

En dansk og to udenlandske randomiserede undersøgelser har dokumenteret 15-21% nedsættelse af den relative risiko for dødelighed af tarmkræft med ved screening hvert andet år. Flere andre undersøgelseres resultater er i overensstemmelse hermed. Den danske (fynske) undersøgelses resultater overført til hele landet svarer til 360 færre dødsfald af tarmkræft i Danmark hvert år, fra ca. 2.000 til 1.640.

Patienten

Den danske undersøgelse opnåede en deltagelsesprocent på 67. Patienten fik invitation og information med posten og der sendtes rykerskrivelser. Deltagelse aftager med alderen. Udenlandske undersøgelser har vist stigende deltagelse med højere socioøkonomisk status, men det er ikke sikkert bekræftet i en dansk undersøgelse. Personlig kontakt ved telefon eller egen læge kan måske øge deltagelsesprocenten. Ligeledes kan information om, at deltagelse reducerer dødelighedsrisiko måske øge deltagelsesprocent. Et acceptabelt minimum ved et landsdækkende screeningstilbud – uden rykerskrivelser – vil være 60%. Deltagelsesprocenten for nærmere undersøgelse ved påvist blod i afføringen (positivt testresultat) har været over 90%.

Franske og svenske spørgeskemaundersøgelser har påvist en vis nervøsitet relateret til screeningstilbud for tarmkræft. 30-50% udtrykker nogen nervøsitet, og 4-7% alvorlig nervøsitet, dog 15% ved positiv afføringsprøve. 92% af de adspurgte, der havde udført Hemocult-II® ville anbefale deres pårørende at gøre det samme.

Der er ikke belæg for en påstand om, at falsk sikkerhed vil medføre større dødelighed blandt test-negative.

Organisation

Til en amtslig screeningsfunktion påkræves et screeningscenter omfattende 2-3 rum med computerfaciliteter til sekretariats- og lægelige funktioner, samt laboratoriefunktion til fremkaldelse af prøver. Løbende kvalitetskontrol er påkrævet og forudsætter programmør- og statistikassistance. Tæt samarbejde med almen praksis skal etableres.

Til nærmere undersøgelse af de 1,5% af positive prøver pr. screeningsrunde hvert andet år må i et amt forventes 350-675 kolonoskopier (befolkning på 300-600.000) og 35-70 røntgenundersøgelser og ca. det dobbelte ved screening hvert år. Dette vil kræve tilførsel af læger og sygeplejersker samt apparatur til de amtslige endoskopiske og radiologiske funktioner.

Økonomi

Drift af screeningstilbud til 50-74 årige hvert andet år er beregnet til at koste 55-66 mill. kr. årligt på landsplan ekskl. 1) udgifter til andre sygdomme opdaget ved screening og 2) eventuelle besparelser ved undgåede tarmkræfttilfælde. Ved screening hvert år bliver det 95-115 mill. kr. Ca. 70% af udgifterne går til selve screeningsenheden. Godt 40% af udgifterne er lønomkostninger. Investeringsudgifterne til etablering af screenings- henholdsvis endoskopi-enhed skønnes at blive 35 mill. kr. på landsplan, det dobbelte ved screening hvert år, og ekskl. udgifter til ombygninger o.l., der vil variere fra amt til amt.

Cost-effectiveness analyse af de langsigtede overlevelseseffekter og omkostninger for sundhedsvæsenet viser omkostninger ca. 26.000 kr. pr. vundet leveår ved tarmkræftscreening hvert andet år og ca. 32.000 kr. pr. vundet leveår ved screening hvert år. Til sammenligning er omkostningerne pr. vundet leveår ca. 42.000 kr. ved både livmoderhalskræftscreening og mammografiscreening.

Screening hvert år i stedet for hvert andet år vil medføre ca. 45% flere vundne leveår og ca. 75% højere omkostninger. Udeladelse af 50-54 årige vil reducere antal vundne leveår med knap 20% og mindske omkostningerne med knap 30%. Udeladelse af 65-74 årige vil reducere antal vundne leveår med 40% og reduceres omkostningerne med knap 30%. Reduktion af et screeningstilbud under indtryk af personalemangel bør derfor ske ved screening hvert andet år eller udeladelse af de 50-54 årige fremfor udeladelse af de 65-74 årige.

Gennemførlighed

Før beslutning om indførelse af landsdækkende screening for kolorektal cancer træffes, anbefales iværksættelse af gennemførlighedsundersøgelser i mindst to amter (eller H:S). Disse gennemførlighedsundersøgelser skal tilvejebringe yderligere praktiske og organisatoriske erfaringer og sandsynliggøre, om forudsætningerne for de

positive resultater fra de videnskabelige undersøgelser kan opnås i et landsdækkende screeningsprogram, herunder om 40-50% af tarmkræfttilfældene kan findes i et tidligt stadie og om mindst 60% af den inviterede befolkningsgruppe vil deltage.

Litteratur

- (1) Towler B, Irwig 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. *BJM* 1998;317:559-565. (1a)
- (2) Thiis-Eversen E, Hoff G, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population based surveillance by colonoscopy. Effect on incidence of colorectal cancer. Telemark polyp study no. 1. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-420. (1a)
- (3) Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993;341:736-740. (1b)
- (4) Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal cancer and adenoma population screening. *Br J Surg* 1997;84:1274-1276. (1b)
- (5) Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to Hemoccult-II® in screening for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:73-78. (1b)
- (6) Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. For The Minnesota Colon Cancer Control Study. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-1371. (1b)
- (7) Hardcastle JD, Chamberlain JD, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-1477. (1b)
- (8) Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-1471. (1b)
- (9) Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomiseret befolkningsundersøgelse af screening for tarmkræft med Hemoccult-II®. *Ugeskr Laeger* 1997;33:4977-4981. (1b)
- (10) Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39:676-680. (4)
- (11) Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. *Ann Int Med* 1993;118:1-6. (3b)

- (12) Hiwatashi N, Morimoto T, Fukao A, Sato H, Sugahara N, Hisamichi S, Toyota T. An evaluation of mass screening using fecal occult blood test for colorectal cancer in Japan: A case-control study. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:1110-1112. (3b)
- (13) Wahrendorf J, Robra B-P, Wiebelt H, Oberhausen R, Weiland M, Dhom G. Zur wirksamkeit des darmkrebs-früherkennungsprogramms: Ergebnisse einer fall-kontroll studie im Saarland. *Deutsches Ärzteblatt* 1993;90:2117-2120. (3b)
- (14) Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, et al. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immuno-chemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer* 1995;61:465-469. (3b)
- (15) Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, Falini P, Giorgi D, Paci E, Ciatto S. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: Results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *Int J Cancer* 1997;73:208-210. (3b)
- (16) Winawer SJ, Flehinger BJ, Scottenfield D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1311-1318. (2b)
- (17) Kronborg O, Burcharth F, Bülow S, Christiansen J, Gandrup P, Hanberg F, Harling H, Rasmussen PC, Jakobsen A, Mejer J, Fenger C., editors *Dansk Kirurgisk Selskab. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. Ugeskr Laeger* 1998;Klaringsrapport nr. 4.
- (18) Farrands PA, Hardcastle J. Colorectal screening by a self-completion questionnaire. *Gut* 1984;25:445-447. (4)
- (19) Kewenter J, Haglind E, Smith L. Value of a risk questionnaire in screening for colorectal neoplasm. *Br J Surg* 1989;76:280-283. (4)
- (20) Hart AR, Wicks ACB, Mayberry. Colorectal cancer screening in asymptomatic populations. *Gut* 1995;36:590-598.
- (21) National Screening Committee. A summary of the colorectal cancer screening workshops and background papers. First workshop May 1997, Edinburgh. September 1998.
- (22) Australian Health Technology Advisory Committee. Colorectal cancer screening. Report 1997. Eds. The secretary Australian Health Tech. Adv. Comm. Dept. of Health & Fam. Serv., Mail Drop 107, GPO Boks 9848, Canberra ACT 2601.
- (23) Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Texte du consensus janvier 1998, Paris. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 159 rue Nationale, 75640 Paris Cedex 13.
- (24) Kronborg O, Fenger C, Søndergaard O, Pedersen KM, Olsen J. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:677-686. (1b)

- (25) Klaatborg K, Madsen MS, Søndergaard O, Kronborg O. Screening for colorectal cancer. Participation in mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:1180-1184. (1b)
- (26) Young GP, Sinatra MA, St. John JB. Influence of delay in stool sampling on fecal occult blood test sensitivity. *Clinical Chemistry* 1996;42:1107-1108 (4)
- (27) Adamsen S, Kronborg O, Hage E, Fenger C. Reproducibility and diagnostic value of Hemocult-II test, a colonoscopic evaluation in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:1073-1077. (4)
- (28) Allison JE. Review article: Faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1-10.
- (29) Gyrd-Hansen D, Søgaaard J, Kronborg O. Analysis of screening data: Colorectal cancer. *Int J Epid* 1997;26:1172-1181. (1b)
- (30) Robinson MH, Marks CG, Farrands PA, Thomas WM, Hardcastle JD. Population screening for colorectal cancer: comparison between guaiac and immunological faecal occult blood tests. *Br J Surg* 1994;81:448-451. (4)
- (31) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-159. (4)
- (32) Kewenter J, Engarås B, Haglind E, Jensen J. Value of retesting subjects with a positive Hemocult® in screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 1990;77:1349-1351. (4)
- (33) Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-437. (1b)
- (34) Røseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, Schjønby H, Aadland E, Nygaard K, Roald B. Faecal calprotectin: A novel test for the diagnosis of colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1073-1076. (4)
- (35) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CCD, Woolf SH, Glick SN, Ganaats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
- (36) Sommer T, Kronborg O. Possible causes of a positive Haemocult-II test in a population screening study for colorectal cancer og adenomera. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:181-187. (4)
- (37) Gilbertsen VA, Nelms JM. The prevention of invasive cancer of the rectum. *Cancer* 1978;41:1137-1139. (4)
- (38) Murakami R, Tsukuma H, Kanamori S, Imanishi K, Otani T, Nakanishi K, Fujimoto I, Oshima A. Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. *Int J Cancer* 1990;46:159-164. (3b)

- (39) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET and the National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *New Engl J Med* 1993;329:1977-1981. (3b)
- (40) NHS Centre for Reviews & Dissemination. The management of colorectal cancer. *Effective health care bulletin* 1997;3:1-12.
- (41) Jensen J, Kewenter J, Swedenborg J. The anatomic range of examination by fiberoptic rectosigmoidoscopy (60 centimetres). *Scand J Gastroenterol* 1992;27:842-844. (4)
- (42) Sanowski RA, Groveman HS, Klauber M. Training primary care physicians in flexible sigmoidoscopy – performance evaluation of 17,167 procedures, abstracted. *Gastrointest Endosc* 1985;31:149. (4)
- (43) Rex DK, Weddle RA, Lehman GA, Pound DC, O'Connor KW, Hawes RH, Dittus RS, Lappas JC, Lumeng L. Flexible sigmoidoscopy plus air contrast barium enema versus colonoscopy for suspected lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1990;98:855-861. (1b)
- (44) Jensen J, Kewenter J, Asztély M, Lycke G, Wojciechowski J. Double contrast barium enema and flexible rectosigmoidoscopy: a reliable diagnostic combination for detection of colorectal neoplasm. *Br J Surg* 1990;77:270-272. (4)
- (45) Arveux P, Durand G, Milan C, Bedenne L, Lévy D, Doan BDHD, Faivre J. Views of a general population on mass screening for colorectal cancer: The Burgundy Study. *Preventive Medicine* 1992;21:574-581. (1b)
- (46) Lindholm E, Berglund B, Kewenter J, Haglin E. Worry associated with screening for colorectal carcinomas. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:238-245. (4)
- (47) Stenager EN, Bille-Brahe U, Jensen K. Kræft og selvmord. *Ugeskr Laeger* 1991;153:764-768
- (48) Farrands PA, Chamberlain J, Hardcastle JD. Factors affecting compliance with screening for colorectal cancer. In: Abstracts of invited and proffered papers. *Br J Cancer* 1983;47:559-560. (4)
- (49) Dent OF, Bartrop R, Goulston KJ, Chapuis PH. Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Soc Sci Med* 1983;17:17-23. (4)
- (50) Macrae FA, St. John JB, Ambikapathy A, Sharpe K, Garner JF, and the Ballarat General Practitioner Research Group. Factors affecting compliance in colorectal cancer screening. Results of a study performed in Ballarat. *Med J Australia* 1986;144:621-623. (4)
- (51) Adamsen S, Kronborg O. Acceptability and compliance in screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:531-534. (4)

- (52) Kewenter J, Björk S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Åhrén C. Screening and rescreeing for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988;62:645-651. (1b)
- (53) Gnauck R. Screening for colon cancer in Germany. *Tumori* 1995;81 Suppl:30-37. (4)
- (54) Hardcastle JD, Farrands PA, Balfour TW, Chamberlain J, Amar SS, Sheldon MG. Controlled trial of faecal occult blood testing in the detection of colorectal cancer. *Lancet* 1983;2:1-4. (1b)
- (55) Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, Lamour J, Milan C, Durand G. faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population: results of five screening rounds from 1988 to 1996. *J Med Screening* 1997;4:147-151. (4)
- (56) Ahlquist DA, Schwartz S, Isaacson J, Ellefson M. A stool collection device: The first step in occult blood testing. *Ann Int Med* 1988;108:609-612. (4)
- (57) Verne J, Kettner J, Mant D, Mortenson N, Northover J. Self-administered faecal occult blood tests do not increase compliance with screening for colorectal cancer: results of a randomized controlled trial. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:301-305. (1b)
- (58) Kronborg O, Fenger C, Worm J, Pedersen SA, Hem J, Bertelsen K, Olsen J. Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:47-52. (1b)
- (59) Lindholm E, Berglund B, Haglind E, Kewenter J. Factors associated with participation in screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:171-176. (4)
- (60) Morrow GR, Way J, Hoagland AC, Cooper R. Patient compliance with self-directed Hemoccult testing. *Prev Med* 1982;11:512-520. (4)
- (61) Sommer T. Possible causes of a positive Hemoccult-II® test in a population screening study. *Diplomeksamen i medicinsk forskning, Odense Universitet marts 1996.* (4)
- (62) Castiglione G, Grazzini G, Ciatto S. Guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 1992;65:942-944. (4)
- (63) Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Mangham CM. Faecal occult blood screening for colorectal cancer og adenomera: a randomised trial of three days or six days of tests. *Br J Surg* 1990;77:277-279. (1b)
- (64) Jansen JH. Participation in the first and second round of a mass-screening for colorectal cancer. *Soc Sci Med* 1984;18:633-636. (4)
- (65) Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1406-1422.
- (66) Mulcahy HE, Farthing MJG, O'Donoghue DP. Screening for asymptomatic colorectal cancer. *Fortnightly review. BMJ* 1997;314:285-291.
- (67) Lieberman DA. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1995;109:1781-1790.

- (68) Ahlquist DA. Occult blood screening. *Cancer* 1992;70:1259-1265.
- (69) Bech K, Kronborg O. The bed-day requirement in connection with screening for colorectal cancer. Report from the first five years of a randomized population investigation. *Ufl* 1992;154/11:696-699. (1b)
- (70) Whynes DK, Walker AR, Chamberlain JO, Hardcastle JD. Screening and the costs of treating colorectal cancer. *Br J Cancer* 1993;68:965-968. (1b)
- (71) Scholefield JH, Robinson MHE, Mangham CM, Hardcastle JD. Screening for colorectal cancer reduces emergency admissions. *Eur J Surg Onc* 1998;24:47-50. (1b)
- (72) Walker A, Whynes DK, Chamberlain JO, Hardcastle JD. The cost of screening for colorectal cancer. *J Epid & Community Health* 1991;45:220-224. (4)
- (73) Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:373-384.
- (74) Gyrd-Hansen, D. Modelling the cost-effectiveness of cancer screening in Denmark. Applications and issues of methodology. Centre for Health and Social Policy in Odense, Denmark. Afhandling fra det samfundsvidenskabelige fakultet på Odense Universitet december 1997.
- (75) Gyrd-Hansen D, Søgaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: Efficiency and effectiveness. *Health Econ* 1998;7:9-20. (1b)
- (76) Gyrd-Hansen D. Fecal occult blood tests – which one is the better? A cost-effectiveness analysis. *Int J Technology Assessment in Health Care* 1998;14:290-301. (2b)
- (77) Walker AR, Whynes DK, Hardcastle JD. Rehydration of guaiac-based occult blood tests in mass screening for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:215-218. (2b)
- (78) Gyrd-Hansen D. The relative economics of screening for colorectal cancer, breast cancer and cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;32(2):133-144 (3b)
- (79) Whynes DK, Neilson AR, Walker A, Hardcastle JD, Faecal occult blood screening for colorectal cancer: Is it cost-effective? *Health Econ* 1998;(7):21-29. (1b)
- (80) Castiglione G, Sala P, Ciatto S, Grazzini G, Mazzota A, Rossetti C, et al. Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:399-405. (4)
- (81) Walker A, Whynes DK. Filtering strategies in mass population screening for colorectal cancer: An economic evaluation. *Med Decis Making* 1992;12(1):2-7. (2b)
- (82) Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec, Colorectal Cancer Screening. Report submitted to the Québec Minister of Research, Science and Technology. Report-April 2000 (CETS 99-2 RE). Montréal: CETS. 2000. p. xviii-144.

Summary by the Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA) and the project group

In Denmark the incidence of cancer of the colon and of the rectum is increasing. Annually the disease represents about 3100 new cases. Mortality from this disease is only exceeded by the mortality from lung cancer in men and the mortality from breast cancer in women.

In the spring of 1998 the Danish Minister of Health decided to appoint a steering group commissioned to examine the possibilities of improving the treatment of cancer in Denmark. The recommendations provided by the steering group, described in the *National Kræftplan – Status og forslag til initiativer i relation til kræftbehandling*, were published in March 2000. The recommendations contemplate a strengthening of initiatives to reduce waiting times and increase the quality of the diagnosis and treatment of cancers for the purpose of reducing mortality.

Today the diagnosis of cancer of the colon and of the rectum (colorectal cancer) is attended to by general practitioners, practising specialists and hospitals. The most commonly used methods of examination are rectoscopy (endoscopy of the rectum) and X-ray examination of the colon. The waiting time for an X-ray examination can be considerable, and if a patient is referred to e.g. two different examinations this in itself will result in a prolongation of the diagnostic process.

Against this background the Danish Institute for Health Technology Assessment in September 1998 decided to prepare a health technology assessment (HTA) on this subject. For this purpose a multidisciplinary project group was set up, consisting of experts from the relevant fields.

The project group found that the diagnostic strategy employed until now, i.e. rectoscopy combined with X-ray examination, should be assessed in relation to newer diagnostic strategies such as:

- ❖ *sigmoidoscopy* (endoscopy of the lowest part of the colon and the rectum) *combined with X-ray examination of the colon*
- ❖ *colonoscopy* (endoscopy of the entire colon and the rectum) *compared with sigmoidoscopy and X-ray examination*
- ❖ *sigmoidoscopy combined with faecal occult blood testing.*

Furthermore, the project group was asked to assess whether new diagnostic technologies which are being developed might become a possible supplement to or replacement for existing technologies.

The purpose of the report was primarily to assess the diagnostic strategy employed with patients who are examined on the basis of symptoms causing suspicion of colorectal cancer. However, as work progressed it became clear that it will hardly be possible to achieve a substantial reduction in mortality from intestinal cancer solely by deciding to examine patients who approach the health-care system because they have symptoms. The disease often results in clinical symptoms relatively late in the course of the disease. If discovery of age-related cases of colorectal cancer at an early stage and before onset of symptoms is the aim, this aim can be achieved through periodic faecal occult blood screening.

Key questions to be considered by the project group

The project group was to consider the following questions with a view to defining a general basis for deciding which diagnostic strategy for colorectal cancer would be appropriate:

- ❖ What is the state of affairs as regards incidence, prognosis and diagnosis of intestinal cancer in Denmark?
- ❖ Which diagnostic methods and strategies should be recommended?
- ❖ How important are the new technologies which are being developed?
- ❖ What patient aspects must be taken into account?
- ❖ What organisational consequences will be the result of different diagnostic strategies?
- ❖ What health-economic consequences will be the result of changes in diagnostic strategy?

- ❖ What is the expected effect of early discovery of the disease if age-related screening for colorectal cancer is introduced?

On the basis of a systematic review of the literature, the databases available and current clinical experience the project group has examined each of these fields. The validity of the literature has been ranked on the basis of the scientific methods used, resulting in a level of evidence classification. The strength of the recommendations and statements has been graded from A to D, A being the strongest statement and D the weakest (see figure 1.1).

The report consists of three parts:

- ❖ The first part contains a description of the state of affairs as regards incidence, prognosis and diagnosis of colorectal cancer in Denmark.
- ❖ The second part contains an HTA review of the existing diagnostic methods as well as new methods which are being developed in relation to the patients, the organisations and the economy.
- ❖ The third part contains a description of a model for screening for colorectal cancer calculated on the basis of a population of 300,000 and 600,000, respectively, which corresponds to a medium-sized Danish county and a large Danish county.

State of affairs as regards incidence, prognosis and diagnosis of colorectal cancer in Denmark

The colon and the rectum together are approximately 1½ metres long and constitute the final part of the intestinal system. In Latin the large intestine is called *colon*, and the last five inches of the large intestine is called *rectum*. This explains the by now commonly used name of the disease, *colorectal cancer*, which means cancer of the colon and of the rectum. The progress of the disease can be divided into four stages depending on the extension or spread of the tumour(s) and whether the disease has spread to surrounding tissue or organs.

While performing the assessment of the state of affairs as regards colorectal cancer in Denmark compared with other countries it was found that registries differ and sometimes are inconsistent with regard to nomenclature and methods of registration. When assessing

survival, the material available is often not complete. For instance, most databases only contain results from those patients who have been assessed as being free from disease after the primary operation, and many surveys originate from clinics that do not treat patients who have been acutely admitted, which may be as many as 25 per cent of the patients. Consequently, the results may be biased and appear “better” than they would have been if an overall survey including all patients had been made.

On the basis of data and a review of the collected literature on colorectal cancer, the following conclusions can be drawn:

- ❖ The stage of cancer at the time of diagnosis is the same in Denmark as in comparable countries. By contrast, tumours appear to have been found at an earlier stage in published material from the United States. This may be explained by the fact that individual screening is more widespread in the United States and that the sections of the population on which the American publications are based have a special composition. In 30 per cent of Danish patients secondary tumours (distant metastases) have already occurred at the time of diagnosis (**A**).
- ❖ Colorectal cancer mortality is higher in Denmark than in comparable countries except Great Britain. Thus, mortality is 10 percentage points higher in Denmark than in Sweden (**A**).
- ❖ In this context, the validity of the data stored by the Danish Cancer Registry (Cancerregisteret) and the National Patient Registry (Landspatientregisteret) is not complete. In particular, there are no systematically collected data showing which symptoms have led to an investigation for colorectal cancer, or showing how often a suspicion has been confirmed (**B**).
- ❖ On the basis of heredity, cases of cancer in the family and chronic inflammation of the colon it is possible to identify small groups of patients (representing 2 to 5 per cent of the cases of cancer) at an increased risk of colorectal cancer. The special surveillance programmes offered to these groups are outside the scope of this HTA (**B**).
- ❖ Among the large majority of persons with age-related colorectal cancer it is not possible to single out patients who are at a positive, increased risk of colorectal cancer on the basis of an assessment of risk factors (**B**).

- ❖ It is likely that there is a connection between the incidence of and mortality from cancer of the colon and of the rectum and diet, but this has not been demonstrated with certainty (B). Changes in diet have not been positively demonstrated to affect the degree of cell growth disorder in the rectum and the colon (A).
- ❖ Medical prevention and recommendation of changes in lifestyle are still at the experimental level (A).
- ❖ Symptoms from the gastrointestinal tract are frequent in the Western World. Only a minor part of those who have symptoms consult their general practitioner, and only a few percentages of those who are examined on account of symptoms appear to have colorectal cancer (A).
- ❖ The most frequent symptoms of colorectal cancer are blood in or on the faeces and/or changes in bowel habits (A).
- ❖ In the course of one year, intestinal bleeding occurs in 3 to 10 per cent of the adult population. Of those affected, 20 to 40 per cent will consult their general practitioner on account of the bleeding (B).
- ❖ Colorectal cancer is found in 3 to 15 per cent of the patients who are examined for bleeding (A).
- ❖ Definite “symptom profiles” cannot be defined, but when bleeding and changes in bowel habits coincide, cancer will be found in one out of eight patients (B).
- ❖ The importance of the length of time from the first symptom occurs until treatment is started and the importance of any waiting time before examination and treatment have not been described using sufficiently valid methods in the literature.

HTA review of diagnosis when colorectal cancer is suspected

Assessment of diagnostic methods and strategies

The literature on diagnostic methods relevant to investigation when colorectal cancer is suspected is very comprehensive and of extremely varying quality. Thus, not all conclusions and recommendations of this HTA are evidence-based (i.e. have a documented useful effect). In cases where the evidence is inadequate, the assessments are based on the project group’s understanding of good cli-

nical practice. Such recommendations are graded D. It should also be pointed out that none of the methods of examination referred to below are capable of confirming or disconfirming the diagnosis of colorectal cancer with absolute certainty.

According to with the principles of evidence-based medicine it is important to stress that, in addition to taking into account evidence-based recommendations, a clinician's diagnostic considerations must also include an individual judgement based on his own experience and intuition and the patient's fear of serious disease. This also comprises an assessment of the expected diagnostic and therapeutic consequences of a given examination in relation to the patient's wishes and conditions of life.

The individual methods of examination comprise:

- ❖ *Abdominal palpation* (touching the abdomen to feel the change or localise the pain) should be performed on all patients with colorectal symptoms (D).
- ❖ *Rectal exploration* (examination of the rectum with a finger) should continue to be used as the initial investigation of all patients with colorectal symptoms (D).
- ❖ *Anoscopy* (examination of the anus and the lowest part of the rectum with a short tube) should be performed on all patients with fresh red bleeding in order to determine the possible cause of the bleeding in the anal canal (D).
- ❖ *Rectoscopy* (examination with a rigid rectoscope) is an out-of-date method of examination which should not be used in the future diagnosis of patients with colorectal symptoms because of insufficient evidence (A).
- ❖ In future, *sigmoidoscopy* should be used as the primary endoscopic method of examination when colorectal cancer is suspected. This method is highly sensitive to cancer and adenomas in the left half of the colon and in the rectum (A). It is more expensive and requires more training than anoscopy and rectoscopy, but it is suitable for outpatient examination and more patient-friendly than rectoscopy. The combination of sigmoidoscopy and faecal occult blood testing using a sensitive method can detect more than 90 per cent of all cases of colorectal cancer.

- ❖ *Colonoscopy* is the method of examination which has the highest sensitivity to colorectal cancer and adenomas (A), but it is expensive and must be performed by a specialist. Colonoscopy requires extensive training and is more uncomfortable for the patient than sigmoidoscopy. More cases of cancer and preliminary stages of cancer are detected by colonoscopy than by sigmoidoscopy combined with faecal occult blood testing. However serious side effects of colonoscopy may occur.
- ❖ In future, *X-ray examination of the colon* should only be used as a supplement to colonoscopy when it has not been possible to perform a complete examination of the entire colon. In addition to that, this method can be used as an alternative to colonoscopy during a period of transition until the colonoscopy capacity has been adjusted to the new examination strategy. The sensitivity of X-ray examination to colorectal cancer and adenomas is highly dependent on the examiner. In large centres with a particular interest in X-ray examination of the colon, this method has had almost the same sensitivity as colonoscopy, but in the daily routine colonoscopy is the superior method, not least because colonoscopy can be used diagnostically as well as therapeutically. An X-ray examination must be performed using the double-contrast method; single-contrast examinations should only be used in the acute diagnosis of ileus (intestinal obstruction)(B). X-ray examinations should be preceded by sigmoidoscopy or colonoscopy (D).
- ❖ *Faecal occult blood testing* together with sigmoidoscopy is used in the investigation of patients with changes in bowel habits as the only symptom (A). For this purpose, a more sensitive method (Hemoccult Sensa®) should be used than the method which is used for the screening of asymptomatic persons (Hemoccult-II®)(B). The tests should only be performed in clinical biochemical departments with fixed quality control procedures, not by general practitioners.

Recommended examination programme:

Among all patients of 40 and over who experience bleeding, changes in bowel habits or other intestinal symptoms, the possibility of colorectal cancer should be considered. Patients over the age of 40 with iron-deficiency anaemia (a low haemoglobin percentage) as the only symptom constitute a special group.

Patients under 40 are at a very low risk of colorectal cancer, and guidelines for examination of this group of patients are outside the scope of this report. Thus, the *recommendations below only apply to patients of 40 and over.*

For the purpose of assessing the risk of developing colorectal cancer, *all* patients of 40 and over who experience bleeding or other intestinal symptoms must primarily be asked whether they themselves have or have had colorectal cancer, polyps or chronic inflammatory bowel disease. Furthermore, the patients must be asked whether any of their first-degree relatives (i.e. parents, brothers and sisters, children) under 50 have had colorectal cancer, polyps or endometrial cancer. On the basis of this, the patients can be subdivided into:

- 1. High-risk patients**, i.e. patients with previous colorectal cancer, polyps and inflammatory bowel disease and/or occurrence of colorectal cancer, polyps and endometrial cancer in first-degree relatives under 50.
- 2. All other patients**, i.e. patients at the same risk as the average population.

Recommended examination programme

1. High-risk patients

Colonoscopy

- except in families with familial adenomatous polyposis, where sigmoidoscopy should be performed instead

2. All other patients

Basic examinations to be performed on all:

Abdominal palpation

Rectal exploration

Vaginal examination (women)

Measurement of haemoglobin percentage

and

Sigmoideoscopy

Depending on the symptoms and sigmoidoscopic findings, the following examinations should be performed in the case of

fresh bleeding as the only symptom

Anoscopy

Non-fresh bleeding with or without changes in bowel pattern

Colonoscopy

Changes in bowel pattern which have lasted for more than 1 month as the only symptom

faecal occult blood testing (Hemoccult-Sensa®)

- *positive faecal occult blood test*

Colonoscopy

- *negative faecal occult blood test*

clinical reassessment after 3 months

- in the case of *continued symptoms*

Colonoscopy

iron-deficiency anaemia (a low haemoglobin percentage and low serum ferritin concentration) as the only symptom

gastroscopy and colonoscopy as part of the general investigation

New technologies for the diagnosis of intestinal cancer

Virtual colonoscopy is a non-invasive imaging method. Images are generated in a computer simulating colonoscopy on the basis of CT (computerised tomography) or MR (magnetic resonance) scanning data. The new technique was first described in 1994.

Examination by CT scanning as well as MR scanning must be preceded by purgation (which also applies to the already known methods), and a contrast medium must be given. Via the images generated by the computer it becomes possible to “travel” through the entire colon. CT scanning is based on X-ray examination, but the dose of radiation is smaller than when performing a normal CT scan. MR colonoscopy involves no ionising radiation.

The scan lasts only a few minutes, but it takes a radiologist from 30 to 45 minutes to interpret the images. As there are potentially fewer complications, no need for sedatives, a reduced examination time and less discomfort for the patient, this method of examination can be expected to gain widespread acceptance in the population, especially if in future it becomes possible to avoid purgation.

At present it cannot be recommended to use virtual colonoscopy on a large scale in Denmark as the methods have not yet been sufficiently investigated. Further research is required, and support of such research should be given high priority. The number of scientific articles on this subject is increasing rapidly. A large European study of a wide range of patients has been initiated for the purpose of further assessing the effectiveness of the methods. It is thus recommended that the central health authorities should keep track of developments on a current basis. It will probably only be a few years before results in the field of virtual colonoscopy will make it possible to evaluate whether this method may be employed as a matter of routine. Then the question will be which position to give this new technology in relation to the existing technology. These methods will require larger investments in Danish hospital departments specialising in diagnostic imaging, and the costs relating to training of diagnostic imaging personnel will increase.

When colorectal cancer is suspected – diagnosis seen from the patients’ point of view

Patients who approach their general practitioner because of symptoms which could be due to cancer of the colon or of the rectum are

often unaware that it could be a malignant disease (B), even though only a small percentage of the patients with symptoms will appear to actually suffer from a malignant disease (A). This risk should be mentioned when informing the patient in general, and it should act as an incentive to carrying out an examination programme. The chosen examinations, including sigmoidoscopy and colonoscopy, should be performed as soon as possible after a decision has been made in order to reduce the psychological strain on the patient, especially the patient's fear that it could be a malignant disease (D). When informing patients of a forthcoming examination, it may be of benefit to use an information video in addition to written patient information (A).

Purgation before examinations is required, and in the case of colonoscopy such purgation is more extensive than in the case of sigmoidoscopy. Patients must be prepared for this during the days up to the examination. A study of patients' perception of sigmoidoscopy, colonoscopy and X-ray examination has shown that 9 per cent of 187 participants considered sigmoidoscopy uncomfortable, and 23 per cent considered colonoscopy uncomfortable. A majority would prefer to have a colonoscopy repeated rather than an X-ray examination (A). Immediately after an examination, patients should be given a provisional result, and it should be stressed that the result is only provisional. At the same time the patient should be informed of when and from whom he can expect to receive the final result (D).

Organisational strategy for the possible implementation of the recommended examination programme

The general practitioner plays a decisive role and is primarily responsible for initiating the initial investigation of patients when colorectal cancer is suspected. The general practitioner is also responsible for referring such patients to the right specialists etc. for evaluation so that the specific diagnostic examinations can be performed rapidly.

- ❖ The project group recommends that all endoscopic examinations within a geographical area should be performed by an endoscopic function which constitutes or is part of a *function-supporting unit*¹. A decision has not been made as to whether

1) A "function-supporting unit" (funktionsbærende enhed) is an organisational unit based on a geographical area with approximately 300,000 inhabitants.

In an area of this size, the function-supporting unit should gather expertise, increase the quality of diagnosis and treatment and create a favourable environment for research and training in (a) given medical field(s).

local conditions determine that the examinations should be performed in more than one place, but in order to gain the widest possible specialist experience it is recommended that they should take place under joint specialist management. The purpose is to increase diagnostic quality, create the best possible specialist foundation of an early diagnosis of colorectal cancer and ensure that the patients whose illness is diagnosed as colorectal cancer receive rapid treatment.

- ❖ In counties where practising specialists perform this diagnosis, in relation to the endoscopic function special agreements should be concluded in order to ensure the quality and consistency of the treatment of patients.
- ❖ National clinical databases will be an important tool for the documentation, securing and development of diagnostic and therapeutic quality.
- ❖ The indicated model for an endoscopic function is based on a function-supporting unit with a population of 300,000, which corresponds to an average Danish county.
- ❖ It is not known how many patients in Denmark need examination annually on account of symptoms. However, it is estimated that approximately 60,000 need diagnostic investigation for possible colorectal cancer. This estimate is based on the assumptions made by the team of experts and calculations based on data concerning the number of patients whose illness is diagnosed as intestinal cancer on an annual basis.
- ❖ An estimate has been made as to the expected requirement for personnel if a changed diagnostic strategy is implemented. The estimate is based on the condition that today the capacity is utilised in full. The time which is spent today on performing rectoscopies in hospitals has been included as a resource for the performance of sigmoidoscopies. The resources which will be released through a significant reduction in X-ray examinations have been offset in the financial calculations. It is estimated that for Denmark as a whole an additional 17 to 18 specialists and approximately 25 specially trained nurses will be needed.
- ❖ A sensitivity analysis has been made of capacity to see what will be the effect of an increase in the diagnostic requirement to

90,000 or up to 120,000 investigations annually caused by changes in methods of examination and referral practice.

- ❖ Studies from the United States and Great Britain have shown that specially trained nurses under supervision can perform sigmoidoscopy of the same high quality as physicians. This option could perhaps be opted for in Denmark when/if there is a shortage of medical capacity.
- ❖ A model investment survey which includes the fixed costs relating to the fitting up of an endoscopic function covering a population of 300,000 has been prepared. The costs incurred will amount to approximately DKK 3.7 million if all equipment must to be purchased.
- ❖ An assessment has been made of the reduction in resources/drain on resources from other paraclinical specialties, X-ray departments and laboratories. The figures have been calculated in accordance with charges published by the Negotiation Committee of Public Health Security (Sygesikringens Forhandlingsudvalg) in force from April 2000.

Economics

In relation to the recommendation of an examination programme provided by this report, the financial calculations have been reviewed in detail for specific examination programmes. By contrast, there is not a sufficient amount of data to perform economic analyses as the lack of knowledge of the effect which can be expected makes it impossible to make an actual calculation of the cost effectiveness. All calculations are exclusive of Danish VAT. Healthcare costs for the current and the recommended examination programme have been calculated.

It is estimated that the current examination programme costs approximately DKK 81 million per annum in the form of direct operating costs in the primary sector and the hospital sector in Denmark, of which well over DKK 18 million is spent in the primary sector and well over DKK 63 million in the hospital sector.

The recommended examination programme will only be marginally more expensive (approximately DKK 86 million in direct operating costs), of which well over DKK 23 million will be spent in the primary sector and just under DKK 63 million in the hospital sector.

These costs have been calculated directly on the basis of changes in the number of the different methods of examination expected to be performed under the recommended examination programme compared with the current programme. To this must be added an estimated amount for additional expenditure on training of health-care professionals amounting to just under DKK 6 million per annum. Total expenditure will then amount to just under DKK 92 million per annum, of which well over DKK 70 million will be spent in the hospital sector. Thus, the additional expenditure will be approximately DKK 10 million per annum. This amount does not include capital expenditure on possible extensions or rebuilding activities, a factor which will vary according to local conditions.

If the recommended endoscopic examination programme is organised in function-supporting units in hospitals, it is estimated that the cost will be approximately DKK 88 million, and by definition this cost will almost exclusively relate to the hospital sector. The difference in relation to the operating costs which will be incurred under the recommended examination programme without an organisational positioning in endoscopic units is due to the apportionment of costs between the primary sector and the hospital sector being different.

The recommended examination programme involves a substantial reduction in rectoscopies and X-ray examinations, but an increase in the number of sigmoidoscopies, colonoscopies and other examinations. The expenditure calculations to a very large extent are based on the condition that such a reduction in the expenditure on X-ray examinations of the colon will take place. Otherwise, a further additional expenditure of up to DKK 35 million will be incurred.

The expenditure calculations are sensitive to the patients' distribution of symptoms as different symptoms require different examinations at different costs. The distribution of symptoms in the Danish patient population is not precisely known, and it must be assumed that there is an uncertainty of +/- DKK 8 million in the expenditure differences between the current and the recommended examination programme. Thus, the foreseeable additional expenditure may be somewhere between approximately DKK 3 million and DKK 19 million per annum.

The expenditure amounts indicated for the recommended examination programme conceal significant changes in the consumption

of different examinations. This HTA does not contain an assessment or investigation of whether the consumption of resources for the examinations which are proposed to be reduced will actually decrease and be realised as savings, or whether the examinations or the examination capacity will be offered to other patients.

There are only very sparse data for the calculation of the wider economic consequences, but it is estimated that the time spent by patients, their transport costs and loss of income from work will not be increased if the recommended examination programme is implemented.

No documentation is available as to the extent of the effects of the recommended examination programme, and consequently a health-economic cost-effectiveness analysis has not been made.

Screening of the population between the age of 50 and the age of 74

An assessment of the possibilities of implementing cost-effective screening for colorectal cancer in the average population by use of faecal occult blood testing has been made.

The assessment is based on the results obtained in prospective, randomised (i.e. where participants are chosen by lot) faecal occult blood screening trials conducted in the County of Funen in Denmark, the Nottingham area in England and the State of Minnesota in the United States. The result of these trials was that mortality due to colorectal cancer was reduced by 15 to 33 per cent relative to the mortality in non-screened groups. Other scientific studies are in conformity with these results. If blood is discovered in a person's faeces, an endoscopy (colonoscopy) of the entire colon is performed.

It will be necessary to conduct feasibility studies in a small part of the Danish population in order to clarify whether the participation rate and the finding of early cases of cancer can be brought up to more or less the same level as in the scientific studies. This will take 2 years, and in that period it will not be a question of showing that mortality is reduced (which may take 10 years to show), but of showing that the conditions which must be met in order to achieve a reduction in mortality actually exist. In other words, an initial participation rate of not less than 60 per cent of those invited must be achieved, and 40 to 50 per cent of the early cases of cancer occurring among those screened must be discovered.

Technology

On the basis of published studies this technology has been reviewed with reference to age, the interval between screenings, types of faecal occult blood test and additional investigations when blood has been detected in the faeces. The vast majority of cases is found in the population over 50, and risk increases with age. It must be assumed that screening every year will result in a larger reduction in mortality than screening every second year, as has been carried out in Funen and in Nottingham. It is estimated that in 10 years the number of persons requiring endoscopy of the colon will increase from 4 to 8 per cent.

The Hemocult-II® test is the only faecal occult blood test which has been assessed in large randomised trials. This test has the highest specificity (99 per cent) among the persons examined, which means that a negative result can be relied on to a large extent. Consequently, supplementary endoscopies can be reduced to a minimum. On the other hand, the sensitivity (the value of a positive result) is only about 60 per cent indicated as the proportion of cases of cancer detected by screening.

From the patients' point of view

The importance of psychological, social and ethical conditions to participation in screening for intestinal cancer has been assessed in European studies. The curability of cases which have arisen between screenings is not inferior to that of cases in the control group; on the contrary, mortality is somewhat lower and survival improved. This means that the false security which a negative faecal occult blood test may give does not mean that the person concerned is in a worse position than without the screening having been performed. The experience from Funen seems to indicate that an offer of screening will be accepted equally by people living in urban areas and people living in rural areas.

It cannot as a matter of course be assumed that the acceptance will be the same in national real life applications as in the scientific studies where fail-ure to attend resulted in a reminder being sent to the absentees. On the other hand, the population can now be informed that screening reduces mortality, which was not known before. Different organisational models can be tested by conducting feasibility studies in counties which follow different invitation strategies.

Organisation

The organisation of a screening programme covering a population of 300,000 and 600,000 comprises structure, personnel, organisation of the work and management of the quality of the entire process chain. This means that from 75,000 to 150,000 persons between the age of 50 and the age of 74 must be offered a screening test, either every second year or every year. A large number of people will have to be involved, administrative personnel as well as health-care professionals. A screening centre with laboratory and secretarial facilities, storage capacity and room for the clinical function must be fitted up.

Endoscopies (675 to 1,350 colonoscopies per annum) will require the work of a surgical or medical gastroenterologist from 2 to 4 days per week to perform between 17 and 35 endoscopies, which will result in an increased workload for the comparatively few gastroenterologists with endoscopic experience. It is estimated that a biennial national screening programme will require an additional 4 to 5 specialists and from 8 to 10 specially trained nurses. If screening is performed annually, the requirement will be from 8 to 10 specialists and between 15 and 20 specially trained nurses.

Economics

On the basis of the experience from Funen, the annual expenditure on personnel and the operation of a screening programme for colorectal cancer at *two-year intervals* for men and women between the age of 50 and the age of 74 has been calculated at between DKK 55 and DKK 66 million for Denmark as a whole. This amount does not include expenditure on the treatment of other diseases detected by screening; neither does this amount include possible savings from avoided cases of colorectal cancer (all amounts use the year 2000 as price index year). The corresponding expenditure on personnel and the operation of a screening programme at *one-year intervals* for men and women between the age of 50 and the age of 74 has been calculated at between DKK 97 and DKK 116 million for Denmark as a whole.

- ❖ Approximately 70 per cent of the operating costs relates to the screening unit itself, the remainder relates to further examinations of patients with positive test results.
- ❖ 40 to 45 per cent of the operating costs are payroll costs.

- ❖ The expenditure has been calculated assuming that the participation rate is 60 per cent and assuming test positivity in 1.5 per cent of the persons screened (corresponding to the experience from Funen). If test positivity is 2 per cent the expenditure will be 6 to 8 per cent higher, and if test positivity is 3 per cent the expenditure will be 20 to 25 per cent higher.
- ❖ Investment spending on the establishment of a screening centre and an endoscopic unit has been estimated at something in the order of DKK 35 million for Denmark as a whole when screening is performed at two-year intervals and just under DKK 50 million when screening is performed at one-year intervals. To this may be added expenditure on possible extensions of premises or rebuilding activities.

The long-term effects of offers of screening to persons between the age of 50 and the age of 74 as regards hospital costs and health effects indicated as years of life gained have been calculated. Hospital costs and years of life gained when offering screening to persons between the age of 50 and the age of 74 have been calculated at present value at a 5 per cent per annum discount rate over a period of 36 years for a county of the same size as the County of Funen. The age distribution appears from the survey below, the screening intervals being two years and one year, respectively.

Calculation of present values of hospital costs and gained life years over 36 years for a county of the same size and age distribution as the county of Funen.			
Cancer of the colon	Years of	Hospital costs	Average hospital costs
Screening interval	life gained	(DKK 1,000)	per year of life gained
			(DKK)
2 years	2,154	55,855	25,930
1 year	3,081	98,505	31,972

The working party has considered both the lower and the upper age limit of an offer of screening. The limited personnel available may make it necessary to offer screening to an age group which is narrower than persons between the age of 50 and the age of 74.

- ❖ Omission of those between the age of 50 and the age of 54 will reduce the number of years of life gained by just under 20 per cent, but reduce the costs by just under 30 per cent.

- ❖ Omission of those between the age of 65 and the age of 74 will reduce the number of years of life gained by approximately 40 per cent and reduce the costs by just under 30 per cent.
- ❖ Omission of those between the age of 70 and the age of 74 will reduce the number of years of life gained by approximately 18 per cent and reduce the costs by just under 11 per cent.
- ❖ From a health-economic point of view it will be preferable to narrow the offer by omitting persons between the age of 50 and the age of 54 rather than persons between the age of 65 and the age of 74 or persons between the age of 70 and the age of 74.
- ❖ It appears that for a county of the same size and age distribution as the County of Funen, a long-term health effect corresponding to 2,154 years of life gained can be expected if persons between the age of 50 and the age of 74 are screened every second year. The long-term hospital service cost is DKK 56 million, and the average cost per year of life gained is thus DKK 26,000. If screening is performed at one-year intervals, a long-term health effect corresponding to approximately 3,000 years of life gained can be expected at a long-term cost of approximately DKK 98.5 million, i.e. DKK 32,000 on average per year of life gained. The additional 927 years of life gained (just under 45 per cent), which can be achieved by screening every year rather than every second year, cost an additional DKK 40 million (approximately 75 per cent extra), which corresponds to an incremental cost of DKK 46,000 per additional year of life gained.

If the results obtained in the intestinal cancer screening study in Funen can be reproduced in Denmark as a whole, the introduction of colorectal cancer screening in Denmark will be favourable from a health-economic point of view compared with other cancer screening activities and, for that matter, also compared with other secondary preventive measures such as cholesterol-controlling drugs for patients suffering from a heart disease. By way of comparison it may be mentioned that the average costs per year of life gained by screening for cervical cancer and breast cancer are approximately DKK 42,000 per year of life gained.

Screening for colorectal cancer at one-year intervals will increase the costs in both the short and the long term by approximately 75 per cent compared to screening at two-year intervals, but the incre-

mental costs per additional year of life gained are, at DKK 46,000, significantly lower than the incremental costs per additional year of life gained by the two above-mentioned screening activities.

The project group's recommendations

On the basis of a comprehensive HTA report, the project group has provided the following recommendations. The proposed measures should be taken over the next five years:

Diagnosis when colorectal cancer is suspected

An improved diagnosis of colorectal cancer by leaving the current strategy (rectoscopy and X-ray examination of the colon) and replacing it by a combination of sigmoidoscopy and faecal occult blood testing using a sensitive technique as a standard programme, to be supplemented by colonoscopy in a number of cases.

An endoscopic service established as part of the “function-supporting units” which attend to the diagnosis and treatment of colorectal cancer.

Screening of the population when there is an age-related risk

An offer of biennial or annual screening to the population group between the age of 50 and the age of 74 by use of faecal occult blood testing with an offer of follow-up colonoscopy of all whose faecal occult blood tests were positive.

Prior to introducing screening in the whole of Denmark, two-year screening feasibility studies must be conducted in two counties (or in the area comprised by the Copenhagen Hospital Cooperation, H:S) in order to examine whether it is possible to achieve a participation rate of 60 per cent and to find 40 to 50 per cent of the intestinal cancer cases at an early stage. These conditions must be fulfilled if the same favourable results are to be obtained as were seen in the controlled trials. This will require two screening centres to be established for organisational experience to be gathered and subsequently used in a national screening programme.

A general introduction of screening if the above-mentioned aims are achieved.

When the five-year period is over, it will have to be reconsidered what the future strategy should be. The screening programme might be supplemented by sigmoidoscopy every five years, or virtual co-

lonoscopy by MR or CT scans might be introduced for the primary diagnosis of intestinal cancer.

General assessment and conclusion

Investigation when intestinal cancer is suspected

Mortality from cancer of the colon and of the rectum is higher in Denmark than in comparable countries, and 30 per cent of the patients who are diagnosed as having colorectal cancer on account of clinical symptoms have secondary tumours (distant metastases) at the time of diagnosis. The high mortality is presumably caused by a number of factors, present in all links in the treatment chain: the situation of the individual patient who approaches his general practitioner with symptoms; the general practitioner and the examinations performed; the offered treatment, including the anaesthesia and operative techniques; the possible combination of operation with radiotherapy and chemotherapy; and finally post-treatment follow-up. An improved diagnostic strategy can thus be assumed to contribute to reducing morbidity and mortality if the improved diagnosis is followed up by corresponding improvements in the offers of treatment.

In addition to contributing to an improved prognosis for the patients, an improved diagnosis will also contribute with obvious benefits for the many who are examined on account of symptoms, but who do not suffer from the disease. In those cases, the diagnosis of colorectal cancer can be excluded with greater certainty.

On the basis of a review of the literature on diagnostic methods and good clinical practice, it is the project group's assessment that rectoscopy and X-ray examination of the colon are out-of-date methods and consequently should no longer be part of the initial investigation when colorectal cancer is suspected. These examinations should be replaced by sigmoidoscopy supplemented by faecal occult blood testing or colonoscopy. A recommended examination programme has been prepared.

New technologies which are being developed include virtual colonoscopy performed on the basis of CT and MR scans. Within the next 5 years research findings can be expected which will make it possible to employ this technique as a matter of routine. The new technologies will require significant investments in equipment and

training in hospital departments specialising in diagnostic imaging. Then the question will be what position the new technologies should be given in relation to the known ones.

The project group recommends that initial examinations should be performed by the patient's general practitioner. Specific diagnostic examinations, on the other hand, should be handled centrally by endoscopic functions which cover a geographical area for the purpose of creating the best possible foundation of a high quality standard.

With an expected requirement for diagnosis totalling approximately 60,000 persons annually, it is estimated that an additional 17 to 18 specialists and approximately 25 specially trained nurses will be needed.

Screening

- ❖ Colorectal cancer does not result in clinical symptoms until relatively late in the course of the disease. If age-related cases of intestinal cancer are to be discovered at the early stages, this can be achieved through periodic faecal occult blood screening.
- ❖ On the basis of results obtained in randomised trials, such screening will consist in population groups between the age of 50 and the age of 74 being offered faecal occult blood screening every second year or every year. If a faecal occult blood test is positive, colonoscopy is performed. The results show that intestinal cancer mortality in Denmark might be reduced by 360 deaths to 500 deaths per annum.
- ❖ On the basis of the experience from Funen, the total costs relating to a national screening programme are estimated at approximately DKK 56 million if screening is every second year and approximately DKK 99 million if screening is every year. These costs do not include general practitioner consultations in connection with other diseases discovered by screening.
- ❖ In order to achieve the expected effect, the acceptance rate must be 60 per cent. It is recommended that feasibility studies of two years' duration should be conducted in 2 counties for the purpose of assessing whether a participation rate and findings of cases of cancer comparable to those found in scientific studies can be achieved. Furthermore, it will be appropriate if experi-

ence of practical and organisational planning is acquired before deciding upon an organisational model which includes the whole of Denmark.