

Publikasjoner med relevans for Tarmscreeningprogrammet

Sist oppdatert 01.11.23

2023

1. Botteri E, Peveri G, Berstad P, et al. *Changes in Lifestyle and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. The American Journal of Gastroenterology*. 2023 Apr;118(4):702-711. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002065. PMID: 36227801.

Endring fra "dårlig" til "god" livsstil (målt med Healthy Lifestyle Index – HLI) reduserte risikoen for tarmkreft med 22%.

Denne studien er et resultat av et europeisk samarbeid i prosjektet «European Prospective Investigation into Cancer and nutrition» - også kjent som «EPIC»-studien. Kosthold og andre deler av livsstilen (inkludert røyking og mosjon) ble registret med ca. 6 års mellomrom blant ca. 300.000 personer fra 10 europeiske land. De var i alder 30-70 år ved starten av studien. Data ble komprimert til et en livsstils-skår («Healthy Lifestyle Index - HLI) som varierte fra 0 (dårligst) til 16 (best). 8 år etter siste registreingsrunde hadde 2800 av de 300.000 fått tarmkreft.

De som hadde forbedret sitt HLI-skår med 3 eller mer, hadde 22% redusert risiko for å få tarmkreft de neste 8 årene. De som hadde forverret sitt HLI-skår hadde tilsvarende økt risiko for tarmkreft. Denne studien tyder på at det selv i voksen alder ikke er for sent å forbedre livsstil for å hente ut en helsegevinst.

2. Bucher-Johannessen C, Birkeland EE, Vinberg E, Bemanian V, Hoff G, Berstad P, Rounge TB. *Long-term follow-up of colorectal cancer screening attendees identifies differences in *Phascolarctobacterium* spp. using 16S rRNA and metagenome sequencing. Frontiers Oncology* 2023;13:p.1183039

Undersøkelse på om analyser av tarmbakterieflora kan utvikles til ny screeningmetode mot tarmkreft.

Norwegian Colorectal Cancer Prevention studien (NORCCAP) er en undersøkelse hvor ca. 21,000 personer i alder 50-64 år, bosatt i Oslo eller Telemark, ble tilbudt en screeningundersøkelse i 1999-2001 for påvisning av tarmkreft og mulige forstadier til tarmkreft (polypper) i tarmen. Ved screeningundersøkelsen ble avføring frosset og oppbevart i biobank med tanke på utvikling av nye og bedre screeningmetoder enn det vi hadde den gang.

Tarmbakterier er antatt å ha betydning for risiko for å få tarmkreft – noen sannsynligvis med beskyttende egenskaper (redusert kreftrisiko) og noen kan gi økt risiko for tarmkreft. Det er flere bakterier i tarmen enn vi har celler i kroppen. Teknologisk har det ikke vært mulig å skille de forskjellige bakteriene fra hverandre (ved dyrkning av bakteriene) før vi de senere år har fått molekylære metoder (gen-identifikasjon) til å identifisere bakterier. Dermed har vi kunnet bruke biobanket avføring lagret siden 1999-2001 for å se på risiko for tarmkreft etter 2001, dvs. i løpet av ca. 17 års oppfølging etter prøvetaking.

I denne studien ble det bare undersøkt lagret avføring fra ialt 144 personer som hadde fått tarmkreft i løpet av oppfølgingstiden, påvist høy-risiko-polypper ved screeningundersøkelsen eller som ikke hadde fått kreft. Det var små forskjeller mellom gruppene i sammensetningen av

tarmbakteriefloraen. Enkelte bakterier forekom mer hyppig blant de som senere fikk tarmkreft, men pasientutvalget var lite og vi er fortsatt langt fra å ha en «bakterie-basert» screeningmetode. Forskningen fortsetter med større og andre pasientutvalg hvor lagringsmetodene for biobankmaterialet er bedre enn det har vært i NORCCAP.

3. *Bresalier RS, Senore C, Young GP, Allison J, Benamouzig R, Benton S, Bossuyt MM, Caro L, Carvalho B, Chiu HM, Coupé VMH, de Klaver W, de Klerk CM, Dekker E, Dolwani S, Fraser CG, Grady W, Guittet L, Gupta S, Halloran SP, Haug U, Hoff G, Itzkowitz S, Kortlever T, Koulaouzis A, Ladabaum U, Lauby-Secretan B, Leja M, Levin B, Levin TR, Macrae F, Meijer GA, Melson J, O'Morain C, Parry S, Rabeneck L, Ransohoff DF, Sáenz R, Saito H, Sanduleanu-Dascalescu S, Schoen RE, Selby K, Singh H, Steele RJC, Sung JY, Symonds EL, Winawer SJ, Members of the World Endoscopy Colorectal Cancer Screening New Test Evaluation Expert Working Group. An efficient strategy for evaluating new non-invasive screening tests for colorectal cancer: the guiding principles. Gut 2023;72:1904-18.*

Screening for tarmkreft: Retningslinjer for hvordan en kan ivareta behovet for utprøving av nye screeningmetoder innen rimelige tidsrammer.

Screening for tarmkreft er blitt et helsetilbud i mange land. Bare i USA utføres det ca. 14 millioner screening-koloskopier hvert år. De fleste land bruker testmetoder for å oppdage usynlig blod i avføringen før påvisning av blod fører til koloskopi-undersøkelse av tarmen. I Norge startet utrulling av et nasjonalt screeningprogram i 2022. Målet med slike programmer er å redusere forekomsten av tarmkreft og død grunnet tarmkreft. Det tar i snitt 10-15 år fra en godartet polypp kan påvises og til polyppen eventuelt har utviklet seg til kreft. NB! Svært få av de vanlige polyppene (vortelignende utvekster) i tarmen blir til kreft.

Det utvikles stadig nye, lovende screeningmetoder, men de må etter hvert testes ut som del av et løpende screeningprogram – helst i en randomisert studie hvor «ny test» prøves ut mot «gjeldende standard». Når målet med å redusere forekomst og død av tarmkreft ligger 10-15 år fram i tid, så vil de færreste akseptere å vente så lenge for å få vite om målsettingen er nådd med den nye metoden.

I dette prosjektet har en gruppe av eksperter fra hele verden forsøkt å finne akseptable metoder for å teste ut nye screeningmetoder uten å måtte vente 10-15 år før man kan ta en beslutning om den nye testen er bedre enn gjeldende standard. Artikkelen er ment som en rettleiding i hvordan en kan løse problemene ved behov for god utprøving av nye screeningmetoder og samtidig forhindre at beslutningstakere hopper over behovet for forsvarlig utprøving.

4. *Birkeland E, Ferrero G, Pardini B, Umu SU, Tarallo S, Bulfamante S, Hoff G, Senore C, Rounge TB, Naccarati A. Profiling small mRNA in fecal immunochemical tests: Is it possible? Molecular Cancer 2023;22:161*

Teknisk mulig å påvise mikroRNA etter mange års fryselagring. Viktig for jakten på bedre screeningmetoder ved tarmkreftscreening.

RNA (ribonucleic acid – ribonukleinsyre) er molekyler som trengs for de fleste biologiske prosesser i samspill med arvestoffet DNA som har «oppskriften» for alle prosessene. MikroRNA er små snutter av RNA – molekyler som består av bare 21-23 nukleotider. Nukleotider igjen er molekyler som er

bygd opp av nitrogen, fosfat og forskjellige typer sukker. MikroRNA har ingen direkte kodefunksjon, men kan indirekte påvirke produksjonen av proteiner og arvemateriale i alle typer celler – også bakterieceller. Forskning er på gang for å finne mikroRNA som kan brukes som biomarkør og en mulig screeningmetode for tarmkreft. Den vanligste screeningmetoden ved screening for tarmkreft er nå for tiden screening for usynlig blod i avføringen.

I denne studien har vi undersøkt avføringsprøver som har vært fryselaagret i opp til 17 år på forskjellig måte i screeningprosjekter i Norge og Italia for å undersøke holdbarheten for mikroRNA fra bakteriefloraen i tarmen ved fryselaagring under forskjellige forhold. Svaret på spørsmålet om det er mulig å bruke laagret overskuddsmateriale fra tarmscreening for blod i avføring til forskning på mikroRNA-baserte nye screeningmetoder, er «ja, det er mulig». Det er viktig å kunne bruke materiale som er fremskaffet kanskje mange år før kreft oppstår hvis en er på jakt etter screeningmetoder som kan oppdage mulige forstadier til kreft – altså hindre at det blir kreftsykdom.

5. **Hoff G. Humpete vei til tarmscreening.** *Norsk Gastroforenings Bulletin (NGF-nytt) 2023;30:26-28*
Screeningprogrammene for livmorhals- og brystkreft er godt etablert i Norge. EU anbefalte screening for tarmkreft så tidlig som i 2003. I Norge startet utrulling av det nasjonale screeningprogrammet mot tarmkreft i 2023. Vi kom altså ganske sent i gang med et tarmscreeningprogram, men vi har brukt tiden godt og bidratt vesentlig med forskning på temaet – i alt mer enn 250 vitenskapelige publikasjoner og mer enn 30 doktorgradsarbeider.

I denne artikkelen presenteres en kortversjon av veien fra idé om et tarmscreeningprogram via forskning på screeningmetoder og koloskopiteknikk, opprettelse av et nasjonalt kvalitetssikringsprogram, utvikling av IKT-løsninger og fram til utrulling av screeningprogrammet.

2022

6. **Ribe SG, Botteri E, Løberg M, Randel KR, Kalager M, Nilsen JA, Gulichsen EH, Holme Ø.** *Impact of time between faecal immunochemical tests in colorectal cancer screening on screening results: A natural experiment. Internat J Cancer 2023;152:1414-24*

Andelen som får påvist tarmkreft i neste screeningrunde, er veldig lav blant dem som ikke hadde noe blod påvist i forrige runde med avføringstest

Studien er en del av pilotstudien på tykktarmskreft screening hvor vi ser på intervallet mellom to screeningundersøkelser som måler usynlig blod i avføring; FIT (fekal immunokjemisk test). FIT utføres vanligvis hvert 2. år, dersom prøven viser >15 mcg Hb/g avføring regnes den som positiv og deltakeren blir henvist til koloskopi. Ved en negativ prøve kan det måles små mengder usynlig blod under grenseverdi, eller ingen blod i avføring. Vi så på intervallet mellom to FIT hos 18 522 deltakere med en negativ første FIT, med tilfeldig fordelt variasjon i screening-intervall fra 1.5-3.5 år. Andel positive prøver ved neste FIT øker forsiktig med økt tidsintervall i begge gruppene, men andel positive prøver var fortsatt lav inntil 3.5 års intervall. Vi fant imidlertid at gruppen uten usynlig blod hadde lav andel kreft ved neste undersøkelse (0.09 %), mens krefttilfeller var det dobbelte hos de med usynlig blod under grenseverdi (0.28 %).

7. Kværner AS, Birkeland E, Vinberg E, Hoff G, Hjartåker A, Rounge TB, Berstad P. Associations of red and processed meat intake with screen-detected colorectal lesions. *Br J Nutr.* 2022 Sep 7;129(12):1-11. doi: 10.1017/S0007114522002860. Epub ahead of print. PMID: 36069337; PMCID: PMC10197083.

Høyt inntak av rødt og bearbeidet kjøtt øker risikoen for tarmkreft

22. august 2022 gikk startskuddet for det nasjonale tarmscreeningprogrammet. Forut for dette har det vært to store pilotprosjekter på utprøving av screeningmetoder – det første var i Telemark og Oslo 1999-2001 og det andre i Østfold og Vestre Viken startet i 2012 (i avslutningsfasen nå). Begge disse prosjektene inneholdt også delprosjekter på mulig sammenhenger mellom livsstil og kreft. Dette delprosjektet er fra det siste av disse to pilotprosjektene:

Blant de som ved screeningundersøkelse fikk påvist usynlig blod i avføringen, takket ca. 1600 ja til å fylle ut et 14-siders skjema utviklet for å gi et bilde av mat- og drikkeinntak det siste året – i tillegg til opplysninger om livsstil (røyke- og mosjonsvaner). Skjemaet ble fylt ut før de ble utredet for påviselig blod i avføringen ved hjelp av koloskopi (bøyelig «tarmkikkert» for undersøkelse av hele tykktarmen). Bare 2% av deltakerne hadde inntak av mindre enn den anbefalte øvre grensen på 21 G bearbeidet kjøtt per uke. 27% av de undersøkte hadde «avanserte lesjoner» i tarmen, dvs. kreft eller høy-risiko polypper som innebærer høy risiko for utvikling til kreft.

Avanserte lesjoner hadde sammenheng med høyt inntak av rødt og bearbeidet kjøtt – også ved statistisk korrigering for kjønn, alder, røyke- og mosjonsvaner. Lavt og moderat inntak ga ingen økt risiko. Dette er en stor studie med svært gode data samlet inn før deltakerne ble koloskopert og fikk vite om eventuelle lesjoner i tarmen. Funnene er i tråd med tidligere studier som også har tydet på en sammenheng mellom tarmkreft og høyt inntak av rødt og bearbeidet kjøtt.

Denne type forskning bør innbakes i løpende screeningprogrammer for å skaffe datagrunnlag fra målgruppen og vise resultater som dermed er relevante spesielt for målgruppen for screeningtilbudet. Selv om tarmscreening dreier seg om å påvise kreft og mulige forstadier til kreft, så kan det være den beste anledning og det beste «tidsvinduet» for å nå fram med råd om livsstilsforebygging mot tarmkreft.

8. Hoff G, Botteri E, Berstad P, Randel KR. Norway – a retarded country close to 20 years since EU recommended colorectal cancer screening? A failure or a success? *Norsk Epidemiologi* 2022;830:83-86

Hva har vi oppnådd ved å komme i gang med screening mot tarmkreft snart 20 år etter EU's anbefaling?

EU anbefalte medlemslandene å starte med tarmkreftscreening i 2003. Norge startet utrulling av sitt tarmkreftscreening høsten 2022 – nesten 20 år senere – selv om det er få land i verden som har høyere forekomst av tarmkreft enn Norge. Innføring av nasjonale screeningprogrammer som screening mot livmorhalskreft, brystkreft og nå tarmkreft har ofte vært innført i flere land mer på grunn av gode politiske intensjoner enn bunnsolide, vitenskapelige argumenter.

I denne artikkelen, publisert i forbindelse med Kreftregisterets 70-år jubileum, har vi redegjort for hva vi i Norge har oppnådd i denne 20-års «ventetiden» - i stor grad på tross av manglende støtte

til de viktigste studiene. Det er blitt mer enn 160 vitenskapelige originalartikler og 20 doktorgrader. Dette har bidratt til at vi står bedre rustet enn de fleste til å få et godt tarmscreeningprogram og vi har fått økt forståelse for at fortsatt forskning må være en integrert del av dette programmet for at det skal kunne utvikle seg til et stadig bedre helsetilbud.

9. Juul FE, Cross A, Schoen R, Senore C, Pinsky P, Miller E, Segnan N, Wooldrage K, Wieszczy-Szczepanik P, Armaroli P, Garborg K, Adami HO, Hoff G, Kalager M, Bretthauer M, Løberg M, Holme Ø. 15-year benefits of sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a pooled analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 2022;175:1525-33

Samlede forskningsdata fra flere land viser at sigmoidoskopi screening kan redusere både forekomst og død av tarmkreft med ca. 20%

Verdens første randomiserte studie på tarmscreening ble utført i Telemark i 1983. Randomisering betyr at personer trekkes ut ved loddtrekning til en gruppe som tilbys screening og en gruppe som får «standard helsetilbud» dvs. ingen screening. Screeningmetoden var undersøkelse av nederste ca. 50 cm av tykktarmen ved hjelp av en bøyeleg, tynn «tarmkikkert». Siden har metoden vært brukt i større randomiserte studier i flere land, bl.a. NORCCAP-prosjektet i Telemark og Oslo 1999-2001.

I artikkelen som nå er publisert, er resultatene samlet fra fire store randomiserte studier i USA, Storbritannia, Italia og Norge (NORCCAP) – i alt 274.952 personer likt fordelt mellom screening- og kontrollgruppe. I Norge ble målgruppen trukket ut direkte fra Folkeregisteret fordi det er slik det vil bli gjort i et nasjonalt screeningprogram. I de andre landene ble målgruppen først spurt om de var villige til å bli randomisert. Oppmøtet i Norge var 65%.

15 år etter sigmoidoskopi var både forekomsten av tarmkreft og død grunnet tarmkreft redusert med ca. 20% blant dem som ble invitert til screening sammenlignet med kontrollgruppen. Forekomsten var redusert med 25% blant menn og 16% blant kvinner. Død grunnet tarmkreft var redusert med 27% for menn, mens det var ingen statistisk sikker reduksjon blant kvinner. I år startet utrulling av Tarmscreeningprogrammet i Norge. Det er foreløpig basert på testing for usynlig blod i avføringen, men med overgang til koloskopi etter hvert, dvs. «tarmkikkert»-undersøkelse av hele tykktarmen – ikke bare sigmoidoskopi.

10. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, Rupinski M, Dekker E, Spaander M, Bugajski M, Holme Ø, Zauber AG, Pilonis ND, Mroz A, Kuipers E, Hernan MA, Adami HO, Regula J, Hoff G, Kaminski MF. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *NEJM* 2022;387:1547-56

Tarmkreftscreening med koloskopi kan være mindre effektivt enn forventet

Offisiell åpning av det nasjonale tarmscreeningprogrammet var i august 2022. Screeningmetoden er å undersøke for usynlig blod i avføringen ved hjelp av en immunokjemisk undersøkelse på humant blod i avføringen (Fekal Immunokjemisk Test - FIT) – en test som ikke slår ut på blod fra en fortært blodig biff. Etter hvert er tanken å erstatte FIT med koloskopi, dvs. undersøkelse av hele tykktarmen med en bøyeleg, tynn «tarmkikkert». Koloskopi regnes som «gullstandard», altså den beste metoden, når pasienter med tarmsymptomer blir anbefalt en undersøkelse av tykktarmen. Tanken med koloskopi som screeningtilbud har derfor vært den aller beste - å tilby «gullstandarden» med en gang – ikke bare som en utredning når annen type screeningmetode har

gitt et utslag f.eks. på blod ved FIT. Ved koloskopi kan man, i tillegg til å oppdage tarmkreft før den har gitt symptomer, også oppdage og fjerne godartede utvekster (polypper) i tarmslimhinnen som kan bli til kreft, og dermed forhindre utvikling av kreftsykdom.

NordICC-prosjektet (Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer) er et samarbeid mellom flere europeiske land – koordinert fra Norge. Ca 85.000 personer i alder 55-64 år ble trukket ut ved loddtrekning til screening med koloskopi eller ingen screening. Etter 10 år viser resultatene nå at risikoen for å få tarmkreft var redusert med 18% blant de som ble invitert til screening sammenlignet med kontrollgruppen. Oppmøtet var bare 42% - 33% i Polen, som bidro med 64% av de som ble invitert til screening og 61% oppmøte i Norge som bidro med 31% av de inviterte. Med inkludering av nesten dobbelt så mange polakker som nordmenn, blir resultatene sterkt påvirket av den lave oppslutningen i Polen. Den samlede reduksjonen av tarmkreft var dermed 16% i Polen, men 24% i Norge. Allikevel er dette noe lavere enn forventet. Godt oppmøte er naturligvis en betingelse for at screeningprogram blir vellykket. Nå er det også vist for koloskopiscreening.

11. Pedersen IB, Rawa-Golebiewska, Calderwood AH, Brix LD, Grode LB, Botteri E, Bugajski M, Kaminski MF, Januszewicz W, Ødegaard H, Kleist BA, Kalager M, Løberg M, Bretthauer M, Hoff G, Medhus AW, Holme Ø. Complete polyp resection with cold versus hot snare polypectomy for polyps sized 4-9 mm: A randomized controlled trial. *Endoscopy* 2022;54:961-9

Bruk av «kald» slynge er ikke likeverdig med bruk av «varm» slynge ved fjerning av polypper i tarmen.

Noen polypper (vortelignende utvekster på tarmslimhinnen) kan utvikle seg til tarmkreft. Fjerning av disse er derfor ønskelig for å redusere risiko for tarmkreft. Dette gjøres gjennom et koloskop (en tynn, bøyyelig «tarmkikkert» som føres inn gjennom endetarmsåpningen). Polypper som måler 4-9 mm i diameter kan fjernes ved at en slynge («lasso») legges rundt polyppen. Slingen kan være strømførende («varm») for å koagulere og redusere risiko for blødning – eller ikke-strømførende («kald») siden risikoen for blødning er svært liten ved slynge-fjerning av polypper mindre enn 10 mm.

I denne studien ble 425 pasienter med i alt 608 polypper trukket ut ved loddtrekning til å få fjernet polyppene med varm eller kald slynge. Det var 5 (1,2%) tilfeller av blødning grunnet polyppfjerningen og alle ble behandlet under selve koloskopien – én i gruppen med varm slynge og 4 i gruppen med kald slynge. Vevsprøver fra randsonen av slimhinne hvor polyppen var blitt fjernet, viste at 34 (10,7%) av 318 polypper i gruppen med kald slynge ikke var fullstendig fjernet mot 21 (7,4%) av 283 polypper ved fjerning med varm slynge. Forskjellen var statistisk signifikant. Hypotesen om at bruk av kald slynge er like god som bruk av varm slynge kunne dermed ikke bekreftes i denne studien.

2021

12. Knudsen MD, Hoff G, Tidemann-Andersen I, Bodin GE, Øvervold S, Berstad P. Public Awareness and Perceptions of Colorectal Cancer Prevention: a Cross-Sectional Survey. *J Cancer Educ.* 2021 Oct;36(5):957-964. doi: 10.1007/s13187-020-01721-5. PMID: 32112366; PMCID: PMC8520865. Tarmkreft regnes i stor grad å være en livsstilssykdom forbundet med vestlig levestil. Norge ligger svært høyt på statistikken over land med flest tilfeller av tarmkreft. Det er planlagt oppstart av et landsdekkende tarmscreeningprogram i Norge i 2021 hvor årskull av menn og kvinner tilbys

screening for usynlig blod i avføringen annethvert år (5 runder ialt) fra det året de fyller 55 år (ca. 75.000 i hvert årskull). Det er derfor interessant å kartlegge folks kunnskap om tarmkreft, holdninger til screening og livsstil og hvilke kilder til informasjon som målgruppen for screening de nærmeste årene stoler mest på.

I denne undersøkelsen ble 4375 personer i alderen 39-55 år trukket tilfeldig ut fra databasen til Kantar AS (byrå for gallupundersøkelser) og stilt en del spørsmål om bl.a.: Hva er screening, hvor sannsynlig er det at du vil delta i screening for tarmkreft, hvorfor velger du å delta/ikke delta, hvordan anser du selv dine kunnskaper om risikofaktorer for tarmkreft, hvor vil du helst hente/få informasjon om risikoreduksjon. 46% besvarte spørsmålene.

Blant de som svarte, visste over halvparten ikke hva screening var (54%). 87% mente allikevel at de ville delta i det planlagte screeningprogrammet. 91% oppga utsiktene til å få oppdaget eventuell kreft tidlig som viktigste årsak til å ville delta. 68% ville gjerne få informasjon om hvordan kreftrisikoen kunne reduseres. Helsedirektoratet, Kreftforeningen og fastlegen var oppgitt som de tre kildene til informasjon som en kunne stole mest på. Forfatterne konkluderer med at råd om kreftforebyggende livsstil bør inngå som en del av det planlagte screeningprogrammet.

13. *Pedersen IB, Bretthauer M, Kalager M, Løberg M, Hoff G, Matapour S, Hugin S, Frigstad SO, Seip B, Kleist B, Løvdal L, Botteri E, Holme Ø. Incomplete endoscopic resection of colorectal polyps: a prospective quality assurance study. Endoscopy 2021;53:383-91*

Koloskopi er en undersøkelse av tykktarm og endetarm med en bøyelig «tarmkikkert». Påvisning og fjerning av polypper ved koloskopi reduserer risikoen for fremtidig tarmkreft. Polyppene fjernes vanligvis med en «lasso» av ståltråd som føres inn gjennom koloskopet og legges rundt polyppen. Ofte brukes strøm for å brenne av polyppen, men lassoen kan også kutte stilken eller «sålen» til polyppen uten bruk av strøm. I dette prosjektet ble fjerning av 327 polypper hos 246 pasienter undersøkt for å kartlegge hvor effektiv lasso-metoden er for å fjerne polypper. 54 polypper (16%) ble ikke fullstendig fjernet. Dette var som oftest (og som forventet) flate polypper uten noen klar «stilk» og polypper som satt helt øverst i tykktarmen. Det var ingen statistisk forskjell mellom de legene som utførte koloskopiene.

Formell utdanning av koloskopører og løpende kvalitetssikring av koloskopivirksomhet er viktig. Den typen polypper som oftest ble ufullstendig fjernet, var flate såkalte «serraterter [sagtakkede] polypper» i øvre del av tykktarmen. Det er ikke avklart hvor viktig det er å få fjernet akkurat denne typen polypper for å hindre fremtidig tarmkreft. Det er mulig at disse polyppene bare er en markør for generelt økt risiko for tarmkreft og at videre koloskopikontroller er det viktigste.

14. *Knudsen MD, Botteri E, Holme Ø, Hjartåker A, Song M, Thiis-Evensen E, Hoff G, Berstad P. Association between lifestyle and site-specific colorectal lesions in screening with faecal immunochemical test and sigmoidoscopy. Dig Liver Disease, 2021;53:353-9*

Et nasjonalt tarmkreftscreeningprogram er planlagt å starte opp i 2021. Siden 2012 har vi hatt en studie gående i Østfold og Vestre Viken som pilot på et slikt program hvor 140.000 deltakere er trukket ut til tilbud om screening med sigmoidoskopi (bøyelig «tarmkikkert» som undersøker

nederste ca. 50cm av tarmen) eller undersøkelse for usynlig blod i avføringen (FIT, dvs. «Fecal Immunochemical Test» som bare gir utslag på humant blod – ikke f.eks. blodig biff).

Denne delen av pilotstudien omfatter alle 14.842 personene som ble invitert til screening i perioden november 2012 til september 2013. De fylte også ut et spørreskjema om livsstil, inkludert røyking, alkohol, mosjon, kosthold. Dette ga grunnlaget for et skår for «usunn livsstil».

Målsettingen var å se om noen faktorer og «livsstil-skår» kunne ha forutsagt funn ved koloskopi av dem som avla positiv screeningtest og om funnene (polypper og kreft) kunne forventes å finnes langt nede eller langt oppe i tykktarmen (dvs. utenfor rekkevidde for sigmoidoskopi) og om dette kan gi grunnlag for et mer individualisert og skreddersydd screeningtilbud. «Avanserte lesjoner», dvs. kreft eller polypper med økt risiko for å bli til kreft, ble funnet hyppigere i øvre del av tykktarmen hos dem som røykte, drakk mye alkohol og var overvektige. Denne studien kan tyde på at full tykktarmsundersøkelse med koloskopi (ikke bare sigmoidoskopi) kan være kostnadseffektiv screeningmetode for spesielt personer med høyt skår for «usunn livsstil». Men – det trengs større studier med litt annet design før vi kan trekke noen konklusjoner om dette.

15. Hoff G, Botteri E, Huppertz-Hauss G, Kvamme JM, Holme Ø, Aabakken L, Dahler S, Medhus AW, Blomgren I, Sandvei P, Darre-Næss O, Kjellevoid Ø, Seip B. The effect of train-the-colonoscopy-trainer course on colonoscopy quality indicators. *Endoscopy* 2021;53:1229-34

Bakgrunn: Fra 2014 har Endoskopiskolen for bl.a. koloskopi tilbudt sykehus og private sentre å sende representanter til Koloskopi-Instruktør-Kurs (KIK). Nyttien av vurderes ofte bare ved å spørre deltagerne om de synes kurset har vært nyttig eller ikke. I dette prosjektet er effekten av deltakelse i Koloskopi-Instruktør-Kurs (KIK) målt som endring i kvaliteten på koloskopitilbudet ved sentrene.

Materiale og metode: Datagrunnlaget besto av koloskopier rutinemessig innrapportert til det nasjonale kvalitetsregisteret Gastronet 2014-2019 fra norske koloskopisentre - uavhengig av om de var representert med kursdeltakelse eller ikke. Effekten ble målt samlet for alle skopører ved instruktørens skopisenter året før og året etter første representasjon på KIK. Vi brukte tre definerte kvalitetsvariabler (pasientrapportert smerte, om hele tykktarmen var fullstendig undersøkt og andelen koloskopier med påvisning av polypper 5 mm eller større). Effekten av KIK opptil 5 år etter deltakelse ble også estimert. Skopisentre som ikke hadde deltatt, ble tildelt et virtuelt år for deltakelse («pseudo-deltakelse») for analysene.

Resultater: Elleve deltakende sentre hadde registrert koloskopier i Gastronet året før og etter første KIK-representasjon med til sammen 18.555 koloskopier. Elleve sentre uten KIK (men med matchet tildeling av virtuelt KIK-år) hadde bidratt med 10.730 koloskopier til analysen. Mer enn 120.000 koloskopier inngikk i analyse på varighet av effekten. Påvisning av polypper økte ved sentre som hadde sendt skopører på kurs og denne virkningen holdt seg over en 5-års periode både for menn og kvinner. Tilsvarende førte kursrepresentasjon til at andelen med moderate eller sterke smerter ved koloskopi ble redusert, men bare for kvinner – igjen med en varighet på minst 5 år. Dette er spesielt gledelig siden kvinner opplever smerter ved koloskopi oftere enn menn.

Konklusjon: Deltakelse på KIK kan være et nyttig virkemiddel for å øke kvaliteten på koloskopier ved sentre som ønsker å øke målbar kvalitet. Tilsvarende evaluering av kursdeltakelse kan en vurdere å bruke innen andre fagområder forutsatt at fagområdet har et kvalitetsregister tilsvarende Gastronet. [Dagens Medisin 24.02.2021](#)

16. Kværner AS, Birkeland E, Bucher-Johannessen C, Vinberg E, Nordby JJ, Kangas H, Bermanian V, Ellonen P, Botteri E, Natvig E, Rognes T, Hovig E, Lyle R, Ambur OH, de Vos W, Bultmann S, Hjartåker A,

Landberg R, Song M, Blix HS, Ursin G, Randel KR, de Lange T, Hoff G, Holme Ø, Berstad P, Rounge TB. *The CRCbiome study: a large prospective cohort study examining the role of lifestyle and the gut microbiome in colorectal cancer screening participants. BMC Cancer 2021;21:1-14 (article 930)*

I 2012 startet et prøveprosjekt på et tarmkreftscreeningprogram i Vestre Viken og Østfold. 140.000 kvinner og menn i alder 50-74 år er blitt tilbudt screening med enten sigmoidoskopi én gang (undersøkelse av nederste ca. 50cm av tykktarmen med en bøyeleg «tarmkikkert») eller undersøkelse for usynlig blod i avføringen hvert annet år. Dette er gode screeningmetoder, men begge har sine ulemper og vi er på leting etter andre screeningmetoder.

I denne artikkelen beskriver vi planen for en ambisiøs videreføring av dette prøveprosjektet hvor vi skal bruke avføringsprøver til å undersøke tarmfloraen og mulighetene for å utvikle screeningmetoder basert på funn i tarmfloraen i stedet for å undersøke for blod i avføringen. Dette er nå mulig takket være avansert teknologi (f.eks. undersøkelse av arvestoffet for å karakteriserer de forskjellige typene av tarmbakterier – ikke gammeldags «dyrkning» av bakteriene som er håpløst for de tusenvis av bakterietypene i tarmen). Prosjektet forventes også å gi innsikt i endringer i tarmflora over tid i forhold til kosthold og livsstil. 2700 deltakere i prøveprosjektet på screening er planlagt invitert til å delta i CRCbiome-studien. Hittil er 2426 deltakere rekruttert.

2019

17. Hoff G, Ursin G, Løberg M, de Lange T, Skovlund E, Holme Ø. *Continuous development of colorectal cancer screening programmes. Acta Oncologica 2019;58:822-3 doi:10.1080/0284186X.2019.1588475*

Selv om screening mot tarmkreft er vist å redusere risikoen for død grunnet tarmkreft og i noen tilfeller også redusere risikoen for å få tarmkreft, så er vi langt unna å ha den ideelle screeningmetoden. Nye metoder og strategier må derfor utvikles videre. EU anbefalte innføring av tarmkreftscreening allerede i 2003 og de fleste vestlige land har innført eller er i ferd med å innføre screeningprogrammer. Det betyr at all utprøving av nye metoder og videreutvikling av screeningtilbud må skje innenfor rammene av slike screeningprogrammer. Det er fordi alle i aktuell screeningalder kalles inn til screeningprogrammene og de vil ikke være tilgjengelige for deltakelse i uavhengige forskningsprosjekter på nye screeningmetoder.

Denne artikkelen er ment som en bevisstgjøring på at etablerte screeningprogrammer må ta et aktivt ansvar for stadig forbedring av programmet og helsemyndigheter må legge til rette for at det kan være mulig. Dette har vist seg å ikke være så lett å få til som en skulle tro.

2018

18. Rounge TB, Meisal R, Nordby JJ, Ambur OH, de Lange T, Hoff G. *Evaluating gut microbiota profiles from archived fecal samples. BMC Gastroenterology 2018;18:171 doi:10.1186/s12876-018-0896-6*
Vi har like mange bakterier i tarmen som vi har celler i kroppen, men vi vet lite om disse bakteriene. Gammeldags dyrkning av tarmbakterier har store begrensninger. Kartlegging av tarmbakterier er blitt mye bedre de senere år takket være mulighetene for molekylæranalyser, for eksempel undersøkelse av arvestoff (DNA) i bakteriene.

I forskjellige screeningprosjekter mot tarmkreft er det blitt lagret dypfryst avføring opp til 17 år. Med DNA-analyser av bakteriene kan vi nå kanskje finne ut hvilke bakterier for 17 år siden som har sammenheng med senere risiko for å få tarmkreft. Med denne DNA-teknologien kan vi kanskje også finne fram til bedre screeningmetoder. For å kunne komme i gang med dette må vi finne ut om lagrede avføringsprøver virkelig kan brukes til denne type forskning. Denne studien konkluderer med at lagrede avføringsprøver kan brukes. Dermed er det åpent for videre forskning på tarmbakterier og risiko for tarmkreft.

2017

19. de Lange T, Randel KR, Schult A, Knudsen M, Kirkøyen B, Jørgensen A, Botteri E, Berstad P, Ursin G, Bretthauer M, Hoff G. *Sigmoidoskopi og testing for blod i avføringen – en sammenlignende screeningstudie. Tidsskr Nor Legeforen 2017;137:727-30*

Norge er et av landene i verden med høyest forekomst av kreft i tykk- og endetarm (tarmkreft). Det har vært en tredobling siden 1950-tallet. Ca. 6% av kvinner og 8% av menn får nå denne kreftformen. 5-års overlevelse er ca. 65%. I forhold med mange europeiske land med langt lavere forekomst av tarmkreft har Norge vært en sinke med å innføre screening for tarmkreft, men vi har vært ledende i forskning på screening mot tarmkreft. I denne artikkelen beskrives en pilotering av et nasjonalt screeningprogram. Piloten er rigget som en randomisert sammenligning av screening for usynlig blod i avføringen og sigmoidoskopi (undersøkelse av nederste ca. 50 cm av tarmen med en bøyeleg «tarmkikkert»). Første screeningrunde startet i 2012 og forventes gjennomført i løpet av 2018. Da skal 140.000 personer i alder 50-74 år ha blitt tilbudt enten sigmoidoskopi én gang eller minst én runde av i alt 5 runder med screening for blod i avføringen hvert annet år. Artikkelen legger ikke fram noen resultater, men viser til nyttige erfaringer, behovet for kvalitetssikring og at det er opprettet en skole for leger og sykepleiere for å bedre kvaliteten på endoskopitilbudet i Norge – ikke bare den delen av tilbudet som har med screening å gjøre.

2016

20. Young GP, Senore C, Mandel JS, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, Silva M, Guittet L, Halloran SP, Haug U, Hoff G, Itzkowitz SH, Leja M¹⁴, Levin B, Meijer GA, O'Morain CA, Parry S, Rabeneck L, Rozen P, Saito H, Schoen RE, Seaman HE, Steele RJ, Sung JJ, Winawer SJ. *Recommendations for a step-wise comparative approach to the evaluation of new screening tests for colorectal cancer. Cancer. 2016;122:826-39, CRISTIN -16 1362467*

Randomiserte studier på befolkningsscreening mot tarmkreft krever ofte 70-100.000 deltakere, de er dyre (men billigere enn feilslåtte screeningprogrammer) og det er vanskelig å skaffe finansiering. Tidshorisonten er også et problem – det tar minst 10 år før en kan forvente å se noen redusert forekomst av kreft eller død grunnet kreft. Derfor er mange nasjonale screeningprogrammer innført på sviktende vitenskapelig grunnlag og mer ut ifra politisk velvilje og tro på screening. Denne artikkelen forsøker å tegne opp alternativer til randomiserte studier hvor studieendepunkt tradisjonelt har vært kreftdød. Noen nye screeningtester kan sammenlignes direkte mot kjente metoder som har vært igjennom randomiserte studier, men det er en del forbehold og begrensninger.

Arbeidets bidrag til kunnskapsøkning: Økt innblikk i alternativer til randomiserte screeningstudier.
Konsekvenser og overføringsverdi: Nyttig i planlegging av screening-studier og programmer.
 Overføringsverdi til planlegging av screening.

21. Bretthauer M, Kaminski MF, Løberg M, Zauber AG, Regula J, Kuipers EJ, Hernán MA, McFadden E, Sunde A, Kalager M, Dekker E, Lansdorp-Vogelaar I, Garborg K, Rupinski M, Spaander MC, Bugajski M, Høie O, Stefansson T, Hoff G, Adami HO
Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial JAMA Intern Med. 2016;176:894-902, CRISTIN -16 **1364338**

Mange land har innført koloskopiscreening uten forutgående studier som kan si noe om hvor effektivt det er. Dette er den første randomiserte studien som sammenligner koloskopiscreening (31.420 personer trukket ut til screening) med ingen screening («care as usual» - 63.370 personer). Deltakerne er i alder 55-64 år bosatt i Polen, Norge, Nederland og Sverige. Denne artikkelen beskriver variasjoner i oppmøte og funn ved screeningen. Den beskriver gjennomsnittlig meget god standard på utførte koloskopier, selv om det er til dels stor variasjon mellom skopørene når det gjelder kvaliteten på utførte undersøkelser.

Arbeidets bidrag til kunnskapsøkning: Studien gir verdifull kunnskap om koloskopiscreening og kvalitet på koloskopier i fire europeiske land.

Konsekvenser og overføringsverdi: Systematisk opplæring av skopører og kvalitetssikring er et internasjonalt behov. Overføringsverdi til alle screeningprogrammer for reduksjon av tarmkreft.

22. Berstad P, Botteri E, Larsen IK, Løberg M, Kalager M, Holme Ø, Bretthauer M, Hoff G; *Lifestyle changes at middle age and mortality: a population-based prospective cohort study J Epidemiol Community Health.* 2016 Jun 16 CRISTIN -16 1372299

Man kan lure på om det er noen vits i å endre til en sunnere livsstil i godt voksen alder, eller om det bare er å gjøre resten av den tilmålte tiden på jorden unødvendig sur. I denne studien følger vi 4211 personer i aldersgruppen 50-54 år i gjennomsnitt mer enn 12 år med registrering av livsstilsendringer ved studiestart og etter 3 år. Endepunkt for analysene var død uansett årsak. Personer fikk «livsstilsskår» 0-4 basert på hvor mange av de internasjonalt anbefalte livsstilsrådene som ble fulgt (inkludert ikke-røyking, mosjon, kosthold)

Arbeidets bidrag til kunnskapsøkning:

De som spontant bedret sitt livsstilsskår med ett poeng (på skalaen 0-4) i løpet av de første 3 år av studien, oppnådde 38 % redusert risiko for død i løpet av oppfølgingstiden.

Konsekvenser og overføringsverdi: Studien styrker engasjement og motivasjon for å ta forebyggende livsstils-grep selv i 50-60 års alder. Overføringsverdi til klinisk virksomhet.

23. Bretthauer M, Kalager M, Adami HO, Hoff G; *Who Is for CO₂? Slow Adoption of Carbon Dioxide Insufflation in Colonoscopy Ann Intern Med.* 2016;165:145-6, CRISTIN -16 1387940

Ved koloskopi må enn blåse inn noe gass i tarmen for å kunne se den utspilte tarmveggen ordentlig. I de fleste land brukes vanlig luft til dette. Etter undersøkelsen må rester av denne luften slippes ut gjennom endetarmsåpningen. Hvis en bruker kullsyregass tas den opp i blodet gjennom tarmveggen og forsvinner i løpet av få minutter. Dermed blir det også mindre maveknip og «luft»-smerter etter undersøkelsen. Kullsyre har også en sikkerhetsfordel fordi den helt fjerner den lille risikoen for dannelse av knallgass ved bruk av luft. I Norge utføres nå over 90 % av koloskopier med kullsyregass, men resten av verden er svært trege med å komme etter. Denne artikkelen tar et oppgjør med holdninger som har hindret konvertering til kullsyregass.

Arbeidets bidrag til kunnskapsøkning: Bevisstgjøring av nytten for pasientene ved å endre fra bruk av luft til kullsyregass ved koloskopi.

Konsekvenser og overføringsverdi: Direkte overførbart til klinisk virksomhet.

24. Jover R, Bretthauer M, Dekker E, Holme Ø, Kaminski MF, Løberg M, Zauber AG, Hernán MA, Lansdorp-Vogelaar I, Sunde A, McFadden E, Castells A, Regula J, Quintero E, Pellisé M, Senore C, Kalager M, Dinis-Ribeiro M, Emilsson L, Ransohoff DF, Hoff G, Adami HO; Rationale and design of the European Polyp Surveillance (EPoS) trials Endoscopy. 2016;48:571-8, CRISTIN -16 1362714

Ca. 20 % av koloskopikapasiteten går med til kontroller etter fjerning av polypper. Dette vil øke etter som vi blir flinkere til å oppdage polypper, nye typer polypper må følges opp og screening av friske vil avdekke flere polypper. Nyten av å bruke mye ressurser på polypkontroller er dårlig dokumentert. Denne artikkelen beskriver design av en stor internasjonal studie som sammenligner flere strategier for kontroll av flere typer polypper. Studien koordineres fra Norge med deltakelse fra sentre i flere europeiske land. Studien er i rekrutteringsfasen og resultater forventes å foreligge om 10-15 år.

Arbeidets bidrag til kunnskapsøkning: Studien opplyser om at en stor internasjonal studie er på gang for å få mer kunnskap om hyppigheten av kontroller etter fjerning av polypper fra tykk- og endetarm.

Konsekvenser og overføringsverdi: Ingen overføringsverdi til klinisk arbeid før evnt om 10-15 år.

2015

25. Hoff G. Gastrointestinal cancer screening: screening may release new research funding to improve health service also in routine clinics. *Scand J Gastroenterol* 2015 Jun;50(6):718-26. DOI: 10.3109/00365521.2015.1011225 [Link PubMed](#)

Dette er en oversiktsartikkel over forskning på tarmkreftscreening siste 30 år og hvordan dette også har gitt ringvirkninger til stor nytte for arbeid i vanlig klinisk virksomhet.

Arbeidets bidrag til kunnskapsøkning: Artikkelen viser til konkrete følger for klinisk arbeid – endring fra bruk av luft til CO₂ gass ved koloskopi, påvisning av sammenheng mellom røyking og forstadier til kreft (polypper), studier på endring av polypper over tid.

Konsekvenser og overføringsverdi: De nevnte screeningstudiene har blant annet ført til endret bruk av gass ved koloskopi med mindre smerter for pasientene, modifiserte retningslinjer til et lavere behov for kontroller etter polypfjerning, de har vist behovet for formalisert opplæring av skopører og prøvd ut nye typer koloskop og tømningsregimer. Alt dette har hatt direkte overføringsverdi til klinisk virksomhet

26. Hoff G. Look to Poland! Conversion from opportunistic screening to a randomized, national screening program for colorectal cancer. *Endoscopy* 2015 Dec;47(12):1104-5 DOI: 10.1055/s-0034-1393430 [Link PubMed](#)

Før ny behandling og andre nye helsetilbud (for eksempel screening) innføres må vi vise at dette er nyttig, fortrinnsvis gjennom randomiserte undersøkelser hvor det nye blir sammenlignet mot det som er rådende standard. Ofte blir dette kravet ikke respektert, for eksempel ved innføring av nasjonale screeningprogrammer. I Polen ble det i år 2000 innført et nasjonalt program med koloskopiscreening (undersøkelse av hele tykktarmen med en bøyelig "tarmkikkert"). Polakkene har nå innsett at dette burde ha vært gjort med randomisering av befolkningen (loddtrekning for når de forskjellige skal tilbys undersøkelse) for å få mer kunnskap om nytten av koloskopiscreening. Fra 2012 er derfor hele screeningprogrammet lagt om til randomisering.

Arbeidets bidrag til kunnskapsøkning: Polakkenes helomvending viser at selv 12 år etter opprettelsen av et screeningprogram er det ikke for sent å gjøre det om til noe som kan øke kunnskapen om screening.

Konsekvenser og overføringsverdi: Overføringsverdi til alle som driver nasjonale eller regionale screeningprogrammer.

2012

27. Bretthauer M, Hoff G. *Comparative effectiveness research in cancer screening programmes. BMJ* 2012;344:e2864

Nasjonale screeningprogrammer er av natur relativt statiske – kanskje litt som supertankere: Når de først er kommet i gang, er det svære greier å få inn på en ny kurs. I denne artikkelen slår vi et slag for at sammenlignende effektstudier (Comparative effectiveness research) bør være en naturlig del av screeningprogrammer – på linje med et økende politisk press på å få mer forskning integrert i vanlig klinisk arbeid. Som ledd i denne tankegangen, er det i 2012 startet pilotering av et mulig nasjonalt tarmscreeningprogram med randomisert utprøving av to aktuelle screeningmetoder – én screeningrunde med sigmoidoskopi (undersøkelse av nedre ca. 50 cm av tarmen med en tynn, bøyelig «tarmkikkert») eller undersøkelse hvert annet år for påvisning av usynlig blod i avføringen. Prosjektet gjennomføres i Østfold og deler av Vestre Viken med Kreftregisteret som koordinerende institusjon. I denne artikkelen beskrives dette kort og betydningen av integrert forskning i alle screeningprogrammer.