

Karolinska Institutet | KAROLINSKA

Screening för tjock- och ändtarmscancer. Erfarenheter från Stockholm och Gotland

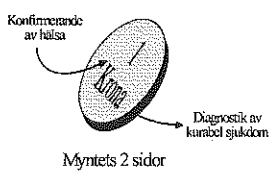
Samverkansnämnden
2010-11-26

Sven Törnberg
Överläkare, docent
Avdelningschef
Onkologiskt centrum

Karolinska Institutet | KAROLINSKA

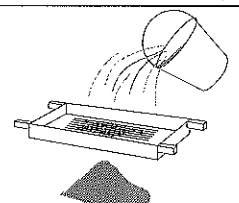
Hälsokontroll eller screening?

En medicinsk service för att tillfredsställa människors önskan att få bekräftat att de är friska eller....



Konfirmerande av hälsa

Müntets 2 sidor



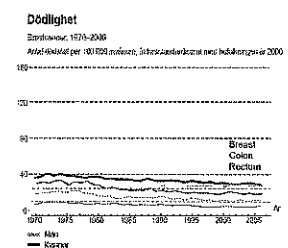
....ett aktivt sållande (screening) av en befolkning för att hitta presumtivt dödlig sjukdom i botbar fas?

Karolinska Institutet | KAROLINSKA

Cancermortalitet 2008 Antal och antal/100 000

	Kvinnor	Män	Total
Antal			
Bröst	1 512	10	1 522
Kolorektal	1 330	1 345	2 675
N/100 000			
Bröst	32,6	0,2	16,5
Kolorektal	28,7	29,3	29,0

Ref: Dödsorsaker, Socialstyrelsen 2010



Dödlighet
Borstkrävsor: 1970-2008
Antal/dödlighet per 100 000 män och kvinnor/år 2008

Karolinska Institutet | KAROLINSKA

Vetenskapliga evidens - kolorektalcancerscreening

- FHB-studier
 - Minnesota (33%), Nottingham (14%), Fyn (18%), Göteborg (16%)
 - metaanalys har visat mortalitetsreduktion på 16% (RR 0.84, CI 0.77-0.93). Justerat för undersökning: 23% (RR 0.77, CI 0.57-0.89)
- Endoskopisk (sigmoid.) primärscreening
 - Geir Hoff et al. 2009. Ingen signifikant effekt på incidens eller mortalitet
 - Atkin et al. 2010. 170' av 368' randomiserade (57'/113'), 40' (71%) deltog. Incidensminskning 23%, mortalitetsminskning 31%

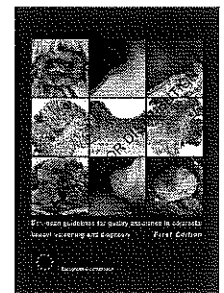
Karolinska Institutet | KAROLINSKA

European Union Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening.

SCREENING TESTS WHICH FULFIL THE REQUIREMENTS OF THE RECOMMENDATION:

- pap smear screening for cervical cancer precursors starting not before the age of 20 and not later than the age of 30;
- mammography screening for breast cancer in women aged 50 to 69 in accordance with European guidelines on quality assurance in mammography;
- faecal occult blood screening for colorectal cancer in men and women aged 50 to 74

Karolinska Institutet | KAROLINSKA



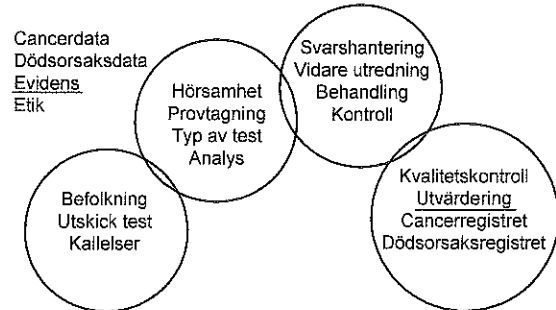
European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis

Evidensbaserade riktlinjer
1:a utgåvan, 2010

Organisation

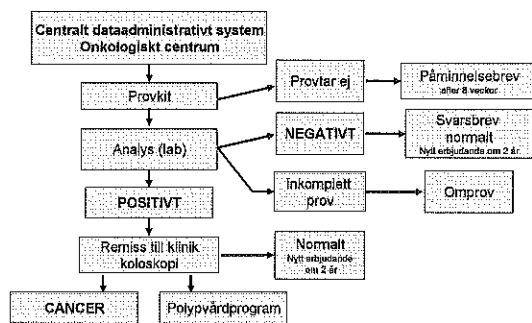
- Män och kvinnor 60 – 69 år
- Test för blod i avföring. Tas i hemmet.
- Successivt införande för möjlighet till utvärdering
- Centraliserat
- Noggrann monitorering
- Regionalt kvalitetsråd

REGIONALT KVALITETSÅD TAR ANSVAR FÖR SCREENINGKEDJAN?

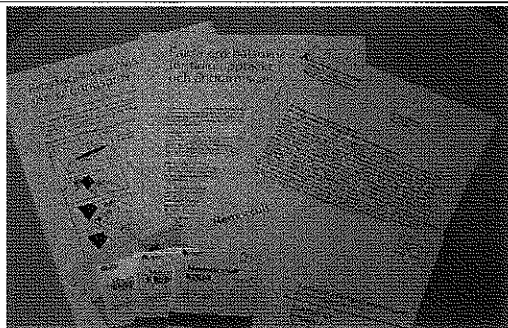


Födelseår	Ålder 2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1903	70								
1907	66								
1909	64			13 959					
1911	62								
1942	66		12 024	14 228					
1955	65				15 603				
1944	64			16 531	17 869			16 980	
1946	63						19 143		
1948	62		24 807	22 611		21 426		20 829	
1947	61						21 727		
1949	60					20 946		21 850	
1951	59		20 697		24 698				
1950	58			24 335	24 404		22 715		22 432
1951	57					23 353	23 949		23 695
1952	56							24 432	
1953	55								24 731
1954	54								
Summa:		40 200	58 597	62 894	58 172	92 412	104 111	110 055	

Antal inbjudna 40 200 58 597 62 894 58 172 92 412 104 111 110 055
 Förväntat antal analyser (65 % av utskickade kit) 26 194 36 088 40 881 37 612 60 068 67 672 71 562
 Förväntat antal koloskopier 524 762 818 756 1 201 1 353 1 431



Innehåll i utskick



Antal individer som inbjudits, deltagit, med FHB+ och utredda med koloskopi i Stockholm 2008, och Gotland hösten 2009.

	STOCKHOLM		GOTLAND	
	N	(%)	N	(%)
Individer födda 1942 och 1946	44 930			
Individer födda 1940, 1944, 1949			884	
Antal inbjudna	44 930	100	884	100
Testade	28 715	64	596	67
FHB+	554	1.9	8	1.3
Remitterade till koloskopi	554		8	
Koloskopi ej genomförd	166		-	
Koloskopi genomförd	488	1.7	8	1.3
Positiv koloskopi	217	0.76	4	0.65

Individer i Stockholm födda 1942 och 1946 med cancer eller höggradiga adenom som rapporterats till Cancerregistret 2008

Screening utfall	Invasiv cancer	Höggradiga adenom	Totalt
FHb+	31	38	69
FHb-	5	4	9
Ej testade	15	6	21
-passiva	11	4	15
-aktiva	4	2	6
Totalt	51	48	99

Oförväntade utfall:

- Deltagande var lägst (48%) bland män födda 1949. (Regelbunden hälsokontroll via arbetsgivare?).
- Mellan 37% och 59% fick påminnelsebrev. Åldersrelaterat (män födda 1949 högst)
- Deltagande högre bland kvinnor än
- Landsbygdsområden hade högre deltagande än Stockholm city.
- Deltagande var inte lägre i områden med hög andel invandrare jämfört med områden med låg andel invandrare.

EX. PÅ TEXT I "VÄRDGUIDEN"

1. Kan jag få delta i hälsokontrollen fast det inte är min tur?

Du kan inte själv beställa provkort för kontroll av tjock- och ändtarmscancer. Vänd dig till din husläkare om du är orolig. Det är läkaren som bedömer om du behöver remiss till en specialist.

2. Jag är inte 60 år ännu men skulle vilja få möjlighet att ta provet ändå. Hur gör jag?

Dessvärre kommer du inte att få den möjligheten då hälsokontrollen riktar sig till de åldersgrupper där man vetenskapligt visat att bästa resultat uppnås. Känner du oro eller har symtom ska du givetvis alltid ta kontakt med din husläkare för att få en medicinsk bedömning gjord.

"Vild screening"

Arbetsvillkor

När ska politikerna respektera oss?

Dagens Medicin

No 46, november 2010



Jag ska alltså avväga nyttan med att avföringsprov. Att upptäcka en koloncancer i sin linda och bespara patienten förtida sjukdom och död ställs helt påhög mot min budget. Trots att jag ävar ner åerskälligt på kostnaderna för samhället om sjukdomen upptäcks i tid, för att inte säga det lidande patienten utsätts för 2 600 personer avlider varje år: koloncancer.



Tack för
uppmärksamheten!

Första året med screening för kolorektal cancer i Stockholm

Noggrann övervakning och kvalitetskontroll av hela vårdkedjan nödvändig



SVEN TÖRNBERG, överläkare, docent
sven.tornberg@karolinska.se
VIVEKA LUNDSTRÖM, samordnings-
sjuksköterska; båda avdelningen för
hälsundersökningar, Onkologiskt centrum

SVEN GUSTAFSSON, överläkare, docent, Klinisk kemi
ROLF HULTCRANTZ, överläkare, professor, Gastrocentrum; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Stockholms läns landsting påbörjade screening för tidig upptäckt av kolorektal cancer i januari 2008. Vi vill härmed redovisa erfarenheter efter ett års screening.

Kunskapsläget

Det finns fyra randomiserade studier om screening för kolorektal cancer, från Minnesota, Nottingham, Fyn och Göteborg [1-4]. Samtliga studier använde guajakbaserat F-Hb som testmetod. En metaanalys av dessa, inklusive preliminära data från Göteborgsstudien, har redovisat en genomsnittlig mortalitetsreduktion på 16 procent i den grupp som inbjudits till screening [5, 6]. Vid justering för de individer som faktiskt genomgick testet var mortalitetsminskningen 23 procent. Åldersgrupperna varierade mellan 50 och 74 och provtagningsintervallet mellan 1 och 2 år. Kolorektal cancer är den näst vanligaste orsaken till cancerdöd hos män och kvinnor [7], och möjligheten att rädda liv med screening är i absoluta tal högre än vid t ex bröstcancer-screening.

EU rekommenderar screening för kolorektal cancer

För ett decennium sedan föreslog EU:s Committee of Cancer Experts att EU-kommissionen skulle rekommendera medlemsländerna att införa screening för kolorektal cancer baserat på evidensen från ovan nämnda fyra randomiserade studier [8]. Rekommendationerna publicerades 2003 och angav »faecal occult blood screening for colorectal cancer in men and women aged 50 to 74« [9]. Flera europeiska länder har därefter infört screening. I Polen och Tyskland ersätts läkare som utför hälsokontrollkoloskopier, medan England, Skottland, Slovenien och Finland har nationellt organiserade program med F-Hb [10-12]. Regionala screeningprogram finns i Italien, Frankrike, Spanien, Holland mfl länder, och i Norge har beslut tagits att påbörja screening på försök i några fylken.

Inom EU finns ett nätverk för kolorektal cancer-screening, vars primära mål varit att formulera riktlinjer (guidelines) med evidensbaserade rekommendationer rörande organisation, kvalitetskontroll, val av testmetod, hur uppföljande utredning av positiva fall ska ske, evaluering m m. En första upplaga av EU:s riktlinjer för kolorektal cancer-screening kommer att publiceras under 2010.

Förslag till svenskt screeningprogram

Screeningintresserade från Uppsala, Västra Götaland och Stockholm initierade 2005 ett förslag till ett svenskt screeningprogram för tidig upptäckt av kolorektal cancer baserat

på erfarenheter från Finland, där screening införts 2004 enligt en modell som bl a bygger på successiv inklusion av olika åldersgrupper mellan 60 och 69 år, en implementation som gör det möjligt att utvärdera screeningens effekt på dödligheten i kolorektal cancer [10, 13].

En utredning inom Stockholms läns landsting (SLL) utmynnade i ett förslag som innebar att män och kvinnor mellan 60 och 69 års ålder skulle inbjudas till screening med F-Hb vartannat år. Två slumpvis valda födelsekohorter skulle successivt inkluderas varje år i programmet, likartat det finska programmet. Under våren 2006 diskuterades, som ett slags remissförfarande, Socialstyrelsens förslag till riktlinjer för kolorektal cancer [14] inom Stockholm-Gotlandregionen. SLL meddelade då att man avsåg att påbörja det screeningprogram som föreslagits. Budget för en femårig inklusion beslutades av landstingspolitikerna i december 2006. I de slutgiltiga riktlinjerna från Socialstyrelsen, som kom först 2007, angavs screening för kolorektal cancer med F-Hb visserligen med evidensgrad 1 men prioriterades ändå som en FoU-fråga.

Screening i Stockholm

Under 2007 ledde Hälso- och sjukvårdsnämndens förvaltning (HSNf) inom SLL ett projekt med syfte att ta fram ett IT-stöd, utreda hur verksamheten skulle organiseras på optimalt sätt och ställa kvalitetskrav på vårdgivare inom alla delar av vårdkedjan. Specialsakkunniga inom klinisk kemi och gastroenterologi deltog i detta arbete. Förslaget till kvalitetskontroll och vårdkedja baserades främst på intryck från de finska och engelska screeningprogrammen. Avtal inkluderande bl a kvalitetskrav på ledtider slöts med de kliniker som beslutats medverka i screeningen. Avtal skrevs även med Posten för etikettering och utskick av provkort samt med leverantör av testkort. Avdelningen för hälsundersökningar vid Onkologiskt centrum (AHU) samordnar screeningprogrammet.

Screeningprocessen

Män och kvinnor födda 1942 respektive 1946 erbjöds att ta prov under 2008. Tre provkort guajaktest (Hemocult II), provtagningspatlar, hygienpåse, erbjudandebrev, faktablad, provtagningsanvisningar och förfrankerat svarskuvert adresserat till ett definierat laboratorium skickades hem till samtliga personer som omfattades av programmet. Samtidigt skickades en elektronisk remiss till laboratoriet, som med hjälp av

SAMMANFATTAT

Allmän befolkningsbaserad screening måste monitoreras noggrant för att kunna kvalitetskontrolleras och evalueras.

Erfarenheterna från Stock-

holm efter ett år vad gäller deltagande, andel med positiva provsvar och detektion motsvarar de nivåer som rapporterats från andra europeiska program.

streckkodsavläsare ankomstregistrerar provkort och registrerar resultat efter analys.

Personer med negativa prov får ett svarsbrev hemskickat med uppgift om att provet varit normalt men om symtom ändå skulle uppstå att hon/han ska söka läkarvård. De som visats ha obediömbart prov får nya provkort hemskickade. Om inget prov registrerats inom åtta veckor skickas ett påminnelsebrev. Om minst ett av provkorten analyserats positivt anses provet vara positivt. En elektronisk remiss skickas till den koloskopiklinik som ansvarar för den vidare utredningen inom det område där personen bor. Enligt avtal mellan endoskopiklinikerna och HSNf ska alla individer med positivt F-Hb erbjudas en tid för koloskopi inom 14 dagar. Koloskopieresultatet registreras via en webbapplikation i det ovan nämnda dataadministrativa systemet. Endoskopiklinikerna remitterar patienter som kräver kirurgisk behandling via en multidisciplinär konferens.

Kvalitetsråd

Ett råd med representation från samtliga i screeningen involverade laboratorier, endoskopikliniker, kliniker för gastrointestinal kirurgi, patologkliniker, onkologiklinik och HSNf ingår i rådet. Rådet leds av AHU. Vid rådets regelbundna möten redovisas såväl statistik med både kvalitets- och utfallsmått som praktiska erfarenheter och problem. Rådets uppgift är inte bara att uppmärksamma problem utan också att åtgärda kvalitetsbrister, vilket är möjligt genom att ansvariga läkare deltar i rådet.

Kommunikation till allmänhet och profession

Program som riktar sig till befolkningen måste kommuniceras på ett begripligt sätt. All information har utarbetats i samarbete med SLL:s informationsavdelning, varvid särskild tyngd har legat på att uppmärksamma befolkningen på att kliniska symtom som skulle kunna vara tecken på kolorektal cancer inte ska hanteras via screeningen utan kräver läkarundersökning (<http://www.vardguiden.se>). Personer som önskar få provkort tillsänt sig i hälsokontrollsyfte får alltså inte detta. Samtliga allmänläkarmottagningar har fått skriftlig information om screeningprogrammet med en förväntan att de ska uppmuntra dem som fått testkort att ta prov, men inte att uppmuntra till opportunistisk provtagning.

Val av screeningtest

Stockholm valde att använda guajaktestet Hemocult II av flera skäl: det är samma test som användes i de randomiserade studierna och den effekt som uppnåddes inom dessa skulle därmed också kunna uppnås i Stockholmsprogrammet. England, Finland och andra länder använder guajaktest. Det har fördelen av att vara billigt med relativt låg frekvens falskt positiva svar.

Problemet med guajaktestet är att det är kvalitativt (man avläser en färgförändring) och därmed svårare att kvalitetskontrollera än ett kvantitativt test. Det är känsligt även för icke-humant hemoglobin (reagerar med hemdelen) och kräver dietrestriktioner. Det är framför allt mindre känsligt än de immunologiska test (FIT) som finns i dag, vilket lett till att guajaktestet för närvarande inte används i kliniskt motivera-

»Stockholm valde att använda guajaktestet Hemocult II av flera skäl: det är samma test som användes i de randomiserade studierna ...«

TABELL I. Antal individer som erbjudits provtagning, som tagit prov, som haft positivt F-Hb och som genomgått koloskopi 2008.

	Antal	Procent
Individer födda 1942 och 1946	44 930	
Utskickade testkort (individer)	44 930	100
Provtagna	28 715	64
Positivt F-Hb	554	2
Erbjudna koloskopi	554	
Ej genomgått koloskopi ¹	66	
Koloskoperade	488	1,7
Positiv koloskopi	217	0,8

¹ Angiven orsak (63) varav ej velat (35), tidigare kolorektal cancer (3), inflammatorisk tarmsjukdom, IBD (3), pågående/nyligen genomförd utredning med koloskopi (19) och annan gastrointestinal cancer (3). Uppgift saknas för 3 individer.

TABELL II. Fall med diagnosen cancer eller adenom med grav atypi anmälda till Cancerregistret 2008.

Screeningfynd	Invasiv cancer	Adenom med grav atypi
Positivt F-Hb	31	38
Negativt F-Hb	5 ¹	4
Ej provtagna (F-Hb)	15	6
passiva ²	11	4
aktiva ³	4	2
Totalt	51	48

¹ Två fall hade negativt F-Hb <1 månad före cancerdiagnos.

² Har inte meddelat orsak till att inte ta prov.

³ Har aktivt meddelat skäl till att de inte provtagit sig.

de utredningar i någon större utsträckning. I flera länder har man därför valt att använda FIT, som förutom högre känslighet och därmed möjlighet att minska risken att missa en cancer har fördelen av att vara kvantitativt (man avläser ett absolut värde) [15-17].

FIT är inte känsligt för annat än humant hemoglobin (reagerar med globindelen) och medger enklare provtagning, vilket kan leda till förbättrad hörsamhet [17]. Nackdelar med FIT är att det ger en större andel falskt positiva testresultat (3-4 gånger fler positiva än med guajak), vilket leder till betydligt fler utredningskoloskopier med åtföljande högre kostnader och större medicinsk risk (perforation vid koloskopi räknas som den största medicinska risken i ett screeningprogram för kolorektal cancer). Dessutom är testet mindre stabilt, vilket ställer högre krav på att inte fördröja analys efter provtagning.

EU kommer i sina nya riktlinjer att rekommendera screening med FIT som primärtest. I dessa rekommendationer anvisas möjligheten till en screeninganpassad brytpunkt (cut-off) som skulle läggas på en nivå som är något mindre känslig än den som används vid kliniskt motiverade utredningar men som ändå skulle kunna vara mer känslig än guajaktestet. Dessvärre leder det till att olika screeningcentra måste finna en för sin befolkning lämplig brytpunkt.

Endoskopisk primärscreening har fördelen av att vara än mer känslig och ger möjlighet att på ett enkelt sätt avlägsna adenom med premalign potential, vilket åtminstone teoretiskt skulle kunna minska även cancerincidensen. Eventuellt skulle det vid endoskopisk primärscreening räcka med undersökning vid endast ett tillfälle i livet, tex vid ca 65 års ålder. Resultat från sigmoidoskopistudier har redovisats från Norge och England [18-19]. Den norska studien kunde efter sju års

uppföljning inte påvisa någon signifikant minskning av incidens eller dödlighet, medan den helt nyligen redovisade engelska studien, som pågått under elva år, har lyckats påvisa både signifikant sänkt mortalitet, med 31 procent, och sänkt incidens i kolorektal cancer, med 23 procent. Det är dock för tidigt att ange konkreta rekommendationer baserade på dessa helt nya resultat. Ytterligare studier bedrivs i Italien och Holland men har ännu inte avslutats och redovisats.

En multinationell studie [20] som initierats från Norge och Sverige med syfte att evaluera koloskopi som primär screeningmetod har kommit igång i Holland och Polen, men problemet med att få finansiering för koloskopiundersökningar har fördröjt både Sveriges och Norges medverkan.

Erfarenheter från det första året

Eftersom syftet med screeningprogrammet är att hitta kolorektal cancer i botbar fas, innan sjukdomen ger symtom, och på så sätt minska dödligheten i sjukdomen är det givetvis inte möjligt att evaluera effekten av programmet efter så kort tid som ett år, men flera erfarenheter kan dock redovisas. Samtliga 44 930 personer som varit aktuella för att få testkort fick det under året. Under 2008 var provtagningsfrekvensen 64 procent, högre för kvinnor (68 procent) och lägre för män (59 procent). Det är en förhållandevis hög frekvens jämfört med andra program i Europa men något lägre än i det finska programmet [13].

Andelen individer med positivt analysresultat var 2 procent (något högre för män); alla dessa remitterades till endoskopi utredning (Tabell I). 12 procent av dem med positivt F-Hb genomgick inte koloskopi, och majoriteten angav orsak till att de inte ville utredas vidare (Tabell I). Endast tre personer uteblev från koloskopi utan att ange orsak. Omkring hälften av dem som genomgick koloskopi hade någon form av fynd, framför allt polyper.

Hos 31 individer av dem med positivt F-Hb diagnostiserades invasiv kolorektal cancer, och 38 individer hade adenom med grav atypi (Tabell II).

Uppgifter om vilka individer i dessa två födelsekohorter som anmälts med diagnosen kolorektal cancer efter att ha fått provkort hemskickat eftersöktes i Cancerregistret. Totalt

fann vi 99 personer rapporterade, 51 med invasiv cancer och 48 med adenom med grav atypi. Av dessa återfanns 78 i den större grupp som provtagits, medan 21 fanns i den mindre grupp som inte skickat in något avföringsprov.

Resultaten efter enbart ett års verksamhet får inte övertolkas då flera individer som tagit prov redan kan ha varit under utredning för kolorektal cancer på grund av symtom de haft under längre tid. Av de fem individer som fick diagnosen kolorektal cancer efter det att de haft ett negativt F-Hb fick två diagnosen inom en månad (40 procent), dvs det finns skäl att misstänka att dessa individer redan var under utredning för misstänkt cancer när de tog sitt prov. Tre av de fem cancerfallen med negativt F-Hb fick diagnosen kolorektal cancer mer än ett halvår efter F-Hb-testningen. Antalet falskt negativa fall kommer med största sannolikhet att öka när uppföljningen tillåter bedömning av samtliga intervallcancerfall (de med negativt avföringsprov som får en cancerdiagnos inom intervall 24 månader).

Konklusion

Erfarenheterna från Stockholm motsvarar i stort vad som förväntats baserat på erfarenheter från Finland och England. Då det under det första året enbart inkluderades två födelsekohorter som prevalensscreenats får resultaten inte övertolkas. Möjligheten att så tidigt kunna redovisa det första årets resultat understryker vikten av att noggrant monitorera alla händelser i screeningvårdkedjan för att kunna kvalitetskontrollera och evaluera effekten av programmet.

Aktuellt

Gotlands kommun införde screening för kolorektal cancer vid halvårsskiftet 2009. Administrationen sköts av AHU, men utredning och behandling av positiva fall sker på Visby lasarett. Ett första nationellt möte om screening för kolorektal cancer kommer att hållas på Läkaresällskapet den 8 oktober 2010, vid vilket erfarenheter från såväl Stockholm och Gotland som Finland och England kommer att redovisas. Vid mötet kommer även ovan nämnda EU-riktlinjer att presenteras.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- 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(9040):1472-7.
- 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(9040):1467-71.
- Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(8):1029-36.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328(19):1365-71.
- Arbman G, Brevinge H, Bäckman K, Pahlman L. Screening för kolorektal cancer. Stockholm: SBU Alert; 2002.
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. *Hemoccult*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):1-32.
- Dödsorsaker 2007. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009.
- Micksche M, Lynge E, Diehl V, Estape J, Vertio H, Faivre J, et al. [Recommendations on cancer screening in the European Union]. *Bull Cancer*. 2001;88(7):687-92.
- Council of the European Union, 2003. Council recommendation of 2 december 2003 on cancer screening.
- Malila N, Anttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in Autumn 2004. *J Med Screen*. 2005;12(1):28-32.
- Nicholson FB, Barro JL, Atkin W, Lilford R, Patnick J, Williams CB, et al. Review article: Population screening for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(11-12):1069-77.
- Reguía J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1863-72.
- Malila N, Oivanen T, Hakama M. Implementation of colorectal cancer screening in Finland: experiences from the first three years of a public health programme. *Z Gastroenterol*. 2008;46 Suppl 1:S25-8.
- Nationella riktlinjer för kolorektalcancersjukvård. Medicinskt och hälsoekonomiskt faktdokument. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007.
- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(19):1462-70.
- Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Sani C, Mazzotta A, Mantellini P, et al. Cost analysis in a population based screening programme for colorectal cancer: comparison of immunochemical and guaiac faecal occult blood testing. *J Med Screen*. 1997;4(3):142-6.
- Hol L, Wilschut JA, van Ballegoij- en M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1103-10.
- Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338:b1846.
- Atkin WS, Edwards R, Kraijl-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JMA, et al. UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2010. doi:10.1016/S0140-6736(10)60551-X
- Bretthauer M, Ekblom A, Malila N, Stefansson T, Fisher A, Hoff G, et al. Kolorektal cancer – krav på samnordisk studie om koloskopi-screeningens värde. *Läkartidning*. 2006;103:2064-6.