

VU Research Portal

Opportunities and pitfalls in colorectal cancer screening

Terhaar sive Droste, J.S.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Terhaar sive Droste, J. S. (2011). *Opportunities and pitfalls in colorectal cancer screening*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Kanker van de dikkedarm en endeldarm (darmkanker of colorectaal carcinoom) is een zeer belangrijke doodsoorzaak in de westerse wereld. Jaarlijks worden in Nederland meer dan 12.000 mensen getroffen door deze ziekte en in 2008 alleen al zijn hieraan meer dan 4.700 mensen overleden. Bij mannen staat darmkanker op de derde plaats en bij vrouwen op de tweede plaats van meest voorkomende tumoren.

Bij bijna de helft van de patiënten bij wie darmkanker wordt ontdekt, is de ziekte al in een gevorderd stadium en is de prognose matig tot soms zelfs slecht. Screening op darmkanker heeft als doel het opsporen van tumoren in een vroeg stadium waarbij betere behandeling mogelijk is en de sterfte aan deze ziekte kan worden verlaagd.

De laatste jaren heeft er veel onderzoek plaatsgevonden naar de invoering van een screeningsprogramma in Nederland. Het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift bestaat uit twee delen. Enerzijds is de huidige (endoscopie) praktijk onder de loep genomen en is er een aantal randvoorwaarden bestudeerd waarmee rekening gehouden moet worden bij de implementatie van een screeningsprogramma. Anderzijds heeft er een evaluatie plaatsgevonden van een tweetal ontlastingstests die zijn voorgesteld als beoogde screeningstest. Met deze tests kunnen onzichtbare (occulte) bloedsporen worden aangetoond in de ontlasting. Inmiddels heeft de gezondheidsraad de Minister van Volksgezondheid geadviseerd om te starten met screening middels een tweejaarlijkse ontlastingstest, de Faecal Immunochemical Test (FIT), bij alle mensen van tussen de 55-75 jaar. Wanneer deze test een positieve uitslag geeft is er een sterke aanwijzing dat er mogelijk darmkanker of een voorstadium van darmkanker aanwezig is. Dan wordt er geadviseerd om een kijkonderzoek van de dikke darm (coloscopie) te ondergaan. De coloscopie is op dit moment de gouden standaard voor het stellen van de diagnose darmkanker.

Hieronder wordt per hoofdstuk een aantal knelpunten besproken die in de loop der jaren zijn onderzocht en gebundeld zijn in dit proefschrift.

In **hoofdstuk 1** wordt de capaciteit van de endoscopische praktijk in 2004 aan de orde gesteld. Bij invoering van darmkanker screening met een ontlastingstest zal er ook meer vervolgonderzoek gaan plaatsvinden en dus zullen er meer coloscopieën uitgevoerd moeten worden. De resultaten van een vragenlijst die naar alle ziekenhuizen in Nederland zijn gestuurd worden beschreven. Vragen betroffen het totaal aantal endoscopische procedures en nadere specificaties hiervan. De resultaten werden vergeleken met de getallen uit 1999. Er

werd ook berekend hoeveel extra coloscopieën er op jaarbasis zouden moeten worden verricht als er gescreend ging worden met een zogenaamde guaiac faeces occult bloed test (G-FOBT). In 2004 werden er 26% meer endoscopieën verricht dan in 1999 en er zijn grote regionale verschillen. Ook was er een toename in endoscopische mankracht van 25%. Op dat moment zou invoering van screening met G-FOBT leiden tot 22% extra coloscopieën t.o.v. het aantal coloscopieën in 2004. Gemiddeld komt dat neer op vijf extra coloscopieën per kliniek per week.

In **hoofdstuk 2** wordt de houding getoetst van huisartsen en specialisten over de wenselijkheid van invoering van darmkanker screening en met welke screeningstest. Uit ander onderzoek is gebleken dat huisartsen een belangrijke rol kunnen spelen bij het verhogen van de participatiegraad aan screening. Voor het slagen van een screeningprogramma met welke test dan ook is participatie van groot belang. Het blijkt dat in 2005 slechts 51% van de huisartsen voor populatie screening naar darmkanker was. Mogelijk speelt een lager kennis niveau van het natuurlijk beloop van darmkanker hierbij een rol en/of een lagere prioritering van deze screening. Ter vergelijking, 92% van de MDL-specialisten was voor een landelijke screening, al was nog maar een minderheid van hen voor screening middels FOBT.

In **hoofdstuk 3** is de verdeling van tumoren binnen de darm bestudeerd. In 2005 is er door de overheid gesteld dat er ook naar andere test opties dan de FOBT moet worden gekeken. Een van die opties is endoscopie (coloscopie of sigmoidoscopie). Voor de keuze van een screeningstest zijn vele zaken van belang. Naast test betrouwbaarheid, patiënt acceptatie, patiënt belasting, complicatie risico's, kosteneffectiviteit en endoscopische capaciteit, is de verdeling van tumoren binnen de darm van belang. Met een coloscopie breng je de hele dikke darm in beeld, terwijl met de sigmoidoscopie alleen de linker helft wordt gezien. In dit hoofdstuk wordt de verdeling van darmkanker en het goedaardige voorstadium, het gevorderde adenoom, binnen de darm beschreven in de dagelijkse praktijk in Noord Holland. Deze praktijk bestaat uit mensen verwezen met klachten en ook uit mensen zonder klachten, maar met een verhoogd risico op het krijgen van darmkanker of een screeningsverzoek zonder verhoogd risico. Het blijkt dat 33% van de kankers en gevorderde adenomen zich in het rechter deel van de darm bevindt en 67% in het linker deel dat bereikbaar is met een sigmoidoscopie. Het blijkt niet goed te voorspellen welke patiënten een compleet darmonderzoek zouden moeten ondergaan op basis van het klachtenpatroon en afwijkingen

die gevonden worden in het linker deel van de darm. Coloscopie heeft dan ook de voorkeur bij het evalueren van deze verwezen populatie.

In afwezigheid van een screeningprogramma wordt darmkanker op dit moment voornamelijk gediagnosticeerd als gevolg van klachten. Tumoren in een vroeger stadium hebben een betere prognose en het lijkt dan ook voor de hand te liggen dat verkorting van het diagnostisch traject zou kunnen leiden tot een verbeterde overleving. In **hoofdstuk 4** wordt gekeken naar de associatie tussen tijdsduur van klachten en overleving bij symptomatische patiënten met een vroeg tumorstadium versus laat tumorstadium. Hiervoor zijn alle symptomatische patiënten met darmkanker bestudeerd die werden gediagnosticeerd gedurende drie maanden in de dagelijkse praktijk in Noord Holland. Het blijkt dat er geen significant verschil zit in tijd tot diagnose bij patiënten met vroege en late tumorstadia. Ook werd er geen relatie gevonden tussen tijd tot diagnose en overleving na 3,5 jaar follow up bij patiënten met een vroeg tumorstadium. Bij late tumorstadia echter was een korte tijd tot diagnose geassocieerd met een slechtere overleving. Deze paradoxale bevinding wordt waarschijnlijk verklaard door het agressievere biologische tumor gedrag dat er voor zorgt dat de tumor snel klachten geeft en snel uitzaait naar andere organen.

In **hoofdstuk 5** is gekeken naar hoeveel procent van de coloscopieën in de dagelijkse praktijk nu daadwerkelijk volledig is geweest. Een coloscopie is volledig als het laatste deel van de dikke darm, namelijk de appendix en de uitmonding van dunne darm in de blinde darm, bereikt en vastgelegd is. Dit is een maat voor de kwaliteit van het onderzoek. De kwaliteit van coloscopie is een belangrijke parameter voor het succes van een toekomstige screening. Deze zogenaamde “coecum intubatie graad” moet boven de 90% liggen volgens internationale richtlijnen. Ook is er gekeken naar de redenen van incomplete coloscopie, het aantal vervolgonderzoeken dat werd afgesproken om alsnog de darm volledig in beeld te krijgen en de opbrengst aan relevante pathologische bevindingen van deze vervolgonderzoeken. Het blijkt dat 9,7% van alle coloscopieën incompleet is en dat slechts 54% van de incomplete onderzoeken wordt gevolgd door een vervolgonderzoek. De vaakst vermelde redenen voor incomplete coloscopie zijn uitbochten van de camera-slang in de darm, pijn en ongemak bij de patiënt en obstruerende tumoren. Bij 4,3% van de patiënten die een vervolgonderzoek ondergingen werd darmkanker of een gevorderd adenoom gevonden in het deel van de darm dat nog niet in beeld was gebracht.

In **hoofdstuk 6** worden de test karakteristieken vergeleken van de twee ontlastingstesten die in aanmerking kwamen voor darmkanker screening in Nederland. Bij de klassieke guaiactest (G-FOBT) moet er op drie dagen een ontlastingmonster verzameld worden. Bij de recentere FOBT die op immunologische basis bloedsporen kan vaststellen (I-FOBTs of FIT) is slechts één ontlastingmonster nodig. Deze resultaten werden afgezet tegen de bevindingen bij coloscopie die dient als gouden standaard. Er werd met name gekeken welke test het beste de vroege stadia van darmkanker of het goedaardige voorstadium kon aantonen aangezien dit de stadia zijn die nog te genezen zijn. Het bleek dat de FIT een betere sensitiviteit had voor het aantonen van zowel de vroege stadia van ziekte (75% versus 57%) als alle kankers en gevorderde adenomen samen (advanced neoplasia, 48% versus 32%). Echter had de G-FOBT een hogere specificiteit ten opzichte van de FIT met een afkapwaarde van 100 ng/ml. Het voordeel van de FIT is dat deze test een kwantitatieve testuitslag geeft. Hierdoor kan men de afkapwaarde waarbij je de test positief noemt variëren en aanpassen aan de lokale situatie. Als voorbeeld kan worden genoemd dat een hogere afkapwaarde kan worden gekozen als er beperkte endoscopische capaciteit is voor het opvolgen van een positieve test.

In **hoofdstuk 7** worden de uitkomsten gepresenteerd van de FIT voor het aantonen van vroege kankerstadia en gevorderde adenomen bij verschillende afkapwaarden. Verhoging van de afkapwaarde zal resulteren in minder positieve testen en dus minder verwijzingen voor coloscopie in een screening setting. De vraag is echter of er geen kankers gemist worden door een vals-negatieve test uitslag. Het blijkt dat het aantal positieve testen substantieel verminderd werd (van 16,5% naar 10,2%) bij het verhogen van de afkapwaarde van 50 naar 200 ng/ml. De sensitiviteit voor vroege kankerstadia daalde echter maar van 84% naar 79%. Bij een beperkte endoscopische capaciteit zou een hogere afkapwaarde dan ook maar een geringe daling in de detectiegraad van vroege kankerstadia betekenen.

In **hoofdstuk 8** is de betrouwbaarheid van de FIT bestudeerd in een patiënten groep die een hoger risico heeft op het ontwikkelen van darmkanker. Dit betrof patiënten die eerder al behandeld zijn voor darmkanker of eerder al darmpoliepen (adenomen) hebben gehad of bij wie darmkanker bij familieleden voorkomt. Er is gekeken of de FIT betrouwbaar genoeg is voor het opsporen van darmkanker of gevorderde adenomen door de FIT resultaten af te zetten tegen de bevindingen van de coloscopie. In theorie zou er veel endoscopische capaciteit vrij kunnen komen indien de FIT betrouwbaar genoeg blijkt in deze patiënten populatie. Op dit moment wordt ongeveer 33% van alle coloscopieën in Nederland uitgevoerd bij deze patiënten categorie. Echter blijkt dat het uitvoeren van een eenmalige FIT met de laagste

afkapwaarde van 50 ng/ml slechts 30% van de advanced neoplasia detecteert (gevorderde adenomen en kankers samen). Het eenmalig uitvoeren van de FIT lijkt dus niet betrouwbaar genoeg, maar het periodiek herhalen van de FIT kan resulteren in een hogere sensitiviteit en zou voldoende betrouwbaar kunnen zijn om op deze manier meer endoscopische capaciteit te genereren. Deze laatste stelling verdient echter nog verdere prospectieve validatie.

Concluderend kan worden gesteld dat sinds de start van deze studies die geleid hebben tot dit proefschrift er vele vorderingen zijn geboekt bij het uitwerken van knelpunten voor implementatie van darmkanker screening in Nederland. De uitwerking van sommige van deze knelpunten is gepresenteerd in dit proefschrift. Deze studies leveren een bijdrage aan evidence-based strategieën die nodig zijn voor het implementeren van een darmkanker screeningprogramma in Nederland.