

**EEN BEVOLKINGSONDERZOEK NAAR COLON – EN
RECTUMCARCINOOM MET BEHULP VAN DE HEMOCCULT TEST**

Niets uit deze uitgave mag verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

No part of this work may be reproduced in any form by print, photoprint, microfilm or any other means without written permission from the publisher.

EEN BEVOLKINGSONDERZOEK NAAR COLON – EN
RECTUMCARCINOOM MET BEHULP VAN DE HEMOCCULT TEST

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. J. SPERNA WEILAND
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 7 APRIL 1982 DES NAMIDDAGS
TE 2.00 UUR

DOOR

ALEXANDER NICO DE WOLF

GEBOREN TE AMSTERDAM

PROMOTOR:

PROF. DR. H.A. VALKENBURG

CO – REFERENTEN:

PROF. DR. M. FRENKEL

PROF. DR. H.J.P.M. DIJKHUIS

Aan Nelly,
Jaco en Iris

INHOUD

VOORWOORD	6
1. INLEIDING	9
2. COLON – EN RECTUMCARCINOOM; VERBETERT VROEGDIAGNOSTIEK DE PROGNOSE?	12
2.1 Epidemiologie	12
2.2 Etiologie	15
2.3 Verhoogd risico	15
2.4 Pathogenese – de relatie adenoom/carcinoom	17
2.5 Diagnostiek en prognose	19
2.6 Delay	21
3. METHODEN VAN VROEGDIAGNOSTIEK –DE HEMOCCULT TEST	22
3.1 Algemene overwegingen	22
3.2 Occult bloedverlies: de Hemoccult test	22
4. SCREENING OP COLON – EN RECTUMCARCINOOM	26
4.1 Screening in het algemeen	26
4.2 Screening met behulp van de Hemoccult test	28
5. BEVOLKINGSONDERZOEK IN ZOETERMEER	31
5.1 Zoetermeerse bevolkingsopbouw	31
5.2 Doelgroep	32
5.3 Voorbereidingen voor het onderzoek	33
5.4 Onderzoekprotocol	34
5.5 Controlegroep	35
5.6 Verwijzingen door de huisarts	35
5.7 Vervolg indien geen afwijkingen	35
5.8 Verdere gang van zaken	36
6. DEELNAME AAN HET BEVOLKINGSONDERZOEK	38
6.1 Respons in 1979	38
6.2 Respons in 1980	41
6.3 Weigeringen	43
6.4 "Nieuwe" Zoetermeeders	43
6.5 Verband tussen respons 1979 en 1980	44

7.	TESTRESULTATEN EN GEVONDEN AFWIJKINGEN	46
7.1	Algemeen overzicht	46
7.2	Maligne tumoren	50
7.2.1	Geslachtsverdeling	51
7.2.2	Leeftijdsverdeling	51
7.2.3	Klachten	52
7.2.4	Rectaal toucher, rectoscopie en röntgenonderzoek	52
7.2.5	Tumorlocalisatie	53
7.2.6	Therapie	55
7.2.7	Classificatie	56
7.2.8	Aantal positieve slides	56
7.3	Adenomen	57
7.4	De waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek	57
8.	KOSTEN EN BATEN VAN HET BEVOLKINGSONDERZOEK	64
8.1	Enkele epidemiologische basisbegrippen	64
8.2	Toepassing op het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek	66
8.2.1	Sensitiviteit van de Hemocult test	66
8.2.2	Specificiteit van de Hemocult test	68
8.2.3	Predictieve waarde van de Hemocult test	68
8.2.4	Prevalentie en incidentie van darmkanker en de duur van de DPCP	68
8.3	Financiële overwegingen	70
9.	DISCUSSIE	73
9.1	Deelname aan het bevolkingsonderzoek	73
9.2	Redenen voor niet – deelname	74
9.3	Weigeringen	78
9.4	Het dieet bij de Hemocult test	78
9.5	Selectie van deelnemers in de tweede ronde	78
9.6	Vroege opsporing van carcinoom	79
9.7	Epidemiologische aspecten en de relatie adenoom/carcinoom	79
9.8	Verdere overwegingen	81
9.9	Conclusies en aanbevelingen	82
10.	SAMENVATTING/SUMMARY	84-88
	LITERATUUR	92
	CURRICULUM VITAE	100
	BIJLAGEN	101

VOORWOORD

Aan de totstandkoming van dit proefschrift hebben zoveel mensen bijgedragen, dat het absoluut onmogelijk is allen persoonlijk te bedanken. Ik kan slechts trachten een globaal overzicht te geven van de categorieën mensen die ik dank verschuldigd ben.

Allereerst hebben ruim 15.000 Zoetermeerders, zowel door deelname als door niet – deelname, bijgedragen aan de bevindingen van mijn onderzoek. Zowel voor de deelname en de adhesiebetuigingen als voor de kritische reacties ben ik zeer erkentelijk. Beide zijn noodzakelijk om een indruk te krijgen van de meningen in de bevolking.

Mijn onderzoek zou nimmer hebben kunnen plaatsvinden zonder de medewerking van alle plaatselijke huisartsen, een groot aantal medische specialisten en instanties als het Praeventiefonds, de gemeente Zoetermeer, de P.T.T. en het Bureau Medische Controle. Behalve voor de positieve medewerking ben ik dankbaar voor de vele waardevolle adviezen van talrijke deskundigen.

Vele doktersassistenten zijn bij mijn onderzoek betrokken geweest, zowel in mijn eigen praktijk als in de diverse ziekenhuizen. Hen wil ik danken voor de bereidwilligheid een groot deel van het "vuile werk" op te knappen. Ook wil ik allen danken die hebben bijgedragen aan het verwerken en coderen van de onderzoeksgegevens en het persklaar maken van het manuscript. De firma Gist-Brocades stelde het testmateriaal beschikbaar tegen een gereduceerde prijs en verzorgde een groot deel van het voor het bevolkingsonderzoek benodigde drukwerk. Bijzondere dank wil ik betuigen aan de medewerkers van het Instituut voor Epidemiologie van de Erasmus Universiteit, die in vele opzichten voor mij een onmisbare steun zijn geweest.

Tot slot wil ik enkelen persoonlijk bedanken. Om het voornemen te promoveren in daden om te zetten is een promotor nodig die de promovendus, veelal op afstand, begeleidt en stuurt op weg naar het catheder. Valkenburg is voor mij veel meer dan een promotor geweest. Hij was de katalysator die de chemische reactie van vaag idee tot daadwerkelijk onderzoek in gang zette. Daarnaast bleek hij vooral ook een voortreffelijk kameraad; zeer kritisch doch steeds opbouwend en blij gevend van vertrouwen in het uiteindelijke resultaat. Ook zijn vrouw Carlie ben ik dankbaar voor het geduld waarmee zij het appèl van mij – en ongetwijfeld zoveel anderen – op haar echtgenoot tegemoet treedt.

Mijn ouders ben ik dankbaar omdat zij mij in de gelegenheid stelden de studie van mijn keuze te volgen en steeds weer blij gaven van een groot vertrouwen in hun zoon, die zich ten gevolge van zijn onderzoek slechts weinig liet zien. Mijn kinderen hebben hun pappa de afgelopen jaren vele dagen en avonden moeten missen. Ik ben blij dat Jaco en Iris daar nooit echt boos om zijn geweest.

De meeste dank ben ik echter verschuldigd aan mijn vrouw, die alle problemen van het promotieonderzoek het meest van nabij heeft ervaren. Niet alleen assisteerde zij mij tijdens de onderzoekfase, ook later heeft zij alle spanningen rond de verwerking van de gegevens en de totstandkoming van het proefschrift samen met mij gedragen. Dat het soms bijna onverdraaglijk was, realiseer ik mij thans nog meer dan voorheen. Nelly, je bent ook in deze jaren meer dan een echtgenote geweest.

HOOFDSTUK 1

INLEIDING

De aanleiding tot het onderzoek dat uiteindelijk heeft geresulteerd in dit proefschrift, was een spreekuurconsult in juli 1977. Ik onderzocht een 79-jarige vrouw wegens pijn diffuus in de buik. Bij rectaal toucher voelde ik een suspecte zwelling dorsaal in het rectum. De buikklachten bleken reeds een half jaar te bestaan. Patiënte was bij het begin van haar klachten ook bij mij geweest; ik had haar toen niet onderzocht. Door verschillende oorzaken was zij enige tijd uit mijn gezichtsveld verdwenen. Inmiddels was dus echter een "delay" van een half jaar ontstaan. Mijn frustratiegevoelens vanwege deze gemiste kans resulteerden in de vraag, of de prognose van colon- en rectumcarcinoom zou kunnen worden verbeterd door middel van screening bij een grote groep asymptomatische individuen (voor de definitie van het begrip screening verwijs ik naar hoofdstuk 4). Van den Dool (1975) had ervaren dat ook huisartsen met specifieke belangstelling voor secundaire preventie teleurstellende resultaten boeken bij het opsporen van maligne aandoeningen.

Omdat van het lichamelijk onderzoek in dit opzicht alleen het rectaal c.q. rectovaginaal toucher van diagnostische waarde is (Van Slooten, 1978), betrof mijn eerste gedachte een bevolkingsonderzoek met behulp van de toucherende vinger, op het eerste gezicht een weinig kostbare, zij het tijdrovende onderzoeksmethode. Hoewel het rectaal toucher een belangrijke bijdrage kan leveren bij de opsporing van rectumcarcinomen (Zwaveling, 1978), kan men hiermee slechts 13 tot 30% van alle colorectale tumoren bereiken (Bokelmann e.a., 1972; Feifel e.a., 1976). Bovendien wordt over het nut van bevolkingsonderzoek op kwaadaardige aandoeningen genuanceerd gedacht.

Zo toont De Waard (1977) zich een groot voorstander van bevolkingsonderzoek op mammacarcinoom. Sturmans (1977) stelt dat alleen voor vrouwen van 50 jaar en ouder is aangetoond dat screening op borstkanker een reductie in de sterfte teweeg brengt. Mammografie en palpatie zijn beide nodig om een acceptabele sensitiviteit te krijgen, hetgeen resulteert in concessies ten aanzien van de specificiteit en de predictieve waarde van een positieve screeningsuitslag (zie hoofdstuk 8). Dit betekent dat relatief veel vrouwen een biopsie moeten ondergaan, dus iatrogene schade ondervinden als gevolg van de screening. Van Wieringen (1977) pleit voor geïntegreerd preventief onderzoek, waarbij niet alleen de huisarts actief is, maar ook gestreefd moet worden naar plaatselijke en regionale samenwerkingsverbanden. Van Dijk (1977) stelt dat het nut van screening op hart -

en vaatziekten en kwaadaardige aandoeningen nog niet onomstotelijk bewezen is. Volgens Cremers (1978) is het onderzoek op fenyketonurie bij pasgeborenen het enige bevolkingsonderzoek over het nut waarvan iedereen het eens is. Hij bepleit grondige evaluatie van bevolkingsonderzoek met steun van de overheid.

Wilson en Jungner stelden in 1968 tien criteria op, waaraan ieder bevolkingsonderzoek zou moeten voldoen. De criteria worden, terwille van dit betoog, in enigszins gewijzigde volgorde vermeld :

1. De gezochte ziekte moet een belangrijk gezondheidsprobleem vormen;
2. Er moet een algemeen aanvaarde behandeling voor de ziekte bestaan;
3. Faciliteiten voor diagnostiek en behandeling moeten beschikbaar zijn;
4. Er moet een herkenbaar latent of vroeg – symptomatisch stadium bestaan;
5. Het natuurlijke ziektebeloop, inclusief de ontwikkeling van latente tot manifeste ziekte, moet voldoende bekend zijn;
6. Er moet overeenstemming bestaan over wie als patiënten worden behandeld;
7. Er moet een bruikbare test – of onderzoeksmethode bestaan;
8. De test moet voor de bevolking acceptabel zijn;
9. De kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling moeten economisch in evenwicht zijn met de voor de gezondheidszorg beschikbare financiële middelen;
10. Opsporing moet een continu proces zijn en niet een éénmalig project.

De punten 1. tot en met 5. worden behandeld in hoofdstuk 2. Het feit dat de incidentie van colorectale carcinomen, althans in de Verenigde Staten, vrijwel gelijk is aan die van bronchuscarcinoom (Hastings, 1974), en in Nederland waarschijnlijk niet veel lager, illustreert de omvang van het probleem. De chirurgische therapie is, naast endoscopische verwijdering van adenomateuze poliepen met focale maligniteit, de enige in opzet curatieve behandelingsmethode (Van Slooten, 1978). Darmchirurgie wordt in principe in ieder ziekenhuis bedreven, outillage ten behoeve van endoscopische polypectomie is echter niet overal beschikbaar.

Carcinomen van colon of rectum geven helaas meestal pas laat aanleiding tot klinische verschijnselen, zodat zeker sprake is van een latent voorstadium. Dat ook echte preventie mogelijk is, namelijk door het systematisch verwijderen van adenomateuze poliepen, is aangetoond door Gilbertsen (1974). Colon – en rectumcarcinoom zijn aandoeningen die, indien niet tijdig behandeld, letaal verlopen. Omtrent de vroege ontwikkeling van deze tumoren bestaat nog geen volledige zekerheid, er zijn echter duidelijke aanwijzingen dat colon – en rectumcarcinomen in het algemeen ontstaan vanuit een adenomateus voorstadium; ook dit wordt in hoofdstuk 2 nader toegelicht. Wat betreft het zesde criterium (overeenstemming over wie als patiënten behandeld worden): hierover bestaat in het geval van carcinoom geen twijfel. Aangezien adenomateuze poliepen potentieel als precancereuze afwijkingen kunnen worden beschouwd, zouden mensen met

dergelijke afwijkingen in het kader van het zesde criterium ook als (potentiële) patiënten kunnen worden bestempeld.

De bij het onderhavige bevolkingsonderzoek gebruikte testmethode (Hemoccult) wordt beschreven in hoofdstuk 3. Het zesde en zevende criterium (bruikbaarheid en aanvaardbaarheid van de testmethode) vormen de basis voor de vraagstellingen van dit onderzoek. In hoofdstuk 4 wordt aangegeven dat de grootschalige screeningscampagnes met behulp van de Hemoccult test nauwelijks onderling vergelijkbaar zijn, hoofdstuk 5 geeft een beschrijving van de opzet van het bevolkingsonderzoek in Zoetermeer en in de hoofdstukken 6 en 7 is getracht een indruk te geven van de bruikbaarheid en de aanvaardbaarheid van de Hemoccult test, aan de hand van de respons, de testresultaten en de bevindingen bij nader specialistisch onderzoek naar aanleiding van een positieve test.

Het negende criterium van Wilson en Jungner is bijzonder belangrijk, maar uiterst moeilijk te evalueren (Vandenbroucke, 1981). In hoofdstuk 8, waarin getracht is de sensitiviteit, de specificiteit en de predictieve waarde van de Hemoccult test te berekenen, wordt ook aandacht besteed aan de financiële aspecten van een bevolkingsonderzoek naar colon – en rectumcarcinoom.

Opsporing moet een continu proces zijn en niet een éénmalig project, aldus het tiende criterium. Aan dit criterium kan uiteraard pas aandacht worden besteed, indien aan de voorgaande negen criteria is voldaan. Een beslissing dienaangaande is een overheidszaak. De bedoeling van dit onderzoek is geweest een bijdrage te leveren tot de discussie, voordat emotionele en politieke argumenten de gedachtenwisseling hebben kunnen beïnvloeden.

De patiënte die de directe aanleiding werd tot dit proefschrift, bleek bij specialistisch onderzoek geen rectumcarcinoom te hebben. Zij overleed onlangs op 83 – jarige leeftijd aan een andere ziekte. Ik ben haar zeer dankbaar.

HOOFDSTUK 2

COLON – EN RECTUMCARCINOOM

verbetert vroegdiagnostiek de prognose ?

"It should be made better known to the world at large that in its early stages rectal cancer can be completely cured and that even in more advanced stages the results of surgical treatment are often very satisfactory. The chief need of the day is earlier diagnosis" (C.E.Dukes, 1943).

2.1 Epidemiologie

De incidentie en prevalentie van colorectale tumoren zijn in Nederland niet nauwkeurig bekend. In ons land zijn slechts zeer beperkte cijfers omtrent de morbiditeit van maligne aandoeningen beschikbaar (Harmse en De Waard, 1973). Wel kan de omvang van het darmkankerprobleem worden geïllustreerd aan de sterftcijfers, door het Centraal Bureau voor de Statistiek verkregen aan de hand van de doodsoorzaakverklaring B, die bij ieder geval van overlijden door de behandelend medicus wordt afgegeven.

Kanker vormt ongeveer een kwart van alle doodsoorzaken in Nederland (VOMIL, 1978), bij mannen (in 1976 26,4 %) iets meer dan bij vrouwen (in 1976 22,9%). Bij de kankersterfte neemt het coloncarcinoom een vierde plaats in met in 1976 2400 doden, het rectumcarcinoom een zevende plaats met ruim 1000 doden in 1976. Indien de mortaliteitscijfers van colon – en rectumcarcinoom bij elkaar worden opgeteld, nemen deze aandoeningen samen een tweede plaats in, achter het longcarcinoom (tabel 2 – I). Opvallend hierbij is dat het mammacarcinoom en het carcinoom van de cervix uteri, twee aandoeningen die het onderwerp van diverse screeningscampagnes zijn, op de derde respectievelijk elfde plaats komen. Hierbij moet natuurlijk worden aangetekend, dat in verband met verschillen in overlevingskans de mortaliteit geen juiste afspiegeling is van de morbiditeit. Colon – en rectumcarcinoom samen zijn verantwoordelijk voor 12% van de totale kankersterfte in Nederland. Deze cijfers komen overeen met Amerikaanse sterftcijfers (American Cancer Society, 1978). Sinds 1950 toont de sterfte aan coloncarcinoom een stijgende tendens bij mannen, bij vrouwen blijft de sterfte

Tabel 2-1: Sterfte in Nederland t.g.v. kwaadaardige nieuwvormingen in 1976 (bron: C.B.S.)

	mannen		vrouwen		totaal	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
ademhalingsorganen	6596	39,0	528	4,6	7124	25,0
maag	1819	10,8	1130	9,8	2949	10,4
mamma	—	—	2479	21,4	2479	8,7
colon	1109	6,6	1291	11,1	2400	8,4
prostaat	1577	9,3	—	—	1577	5,5
pancreas	750	4,4	581	5,0	1331	4,7
rectum	603	3,6	458	4,0	1061	3,7
leucaemie	518	3,1	410	3,5	928	3,3
ovarium	—	—	859	7,4	859	3,0
blaas	627	3,7	229	2,0	856	3,0
cervix uteri	—	—	400	3,5	400	1,4
overige	3297	19,5	3217	27,6	6514	22,9
totaal	16896	100,0	11582	100,0	28478	100,0

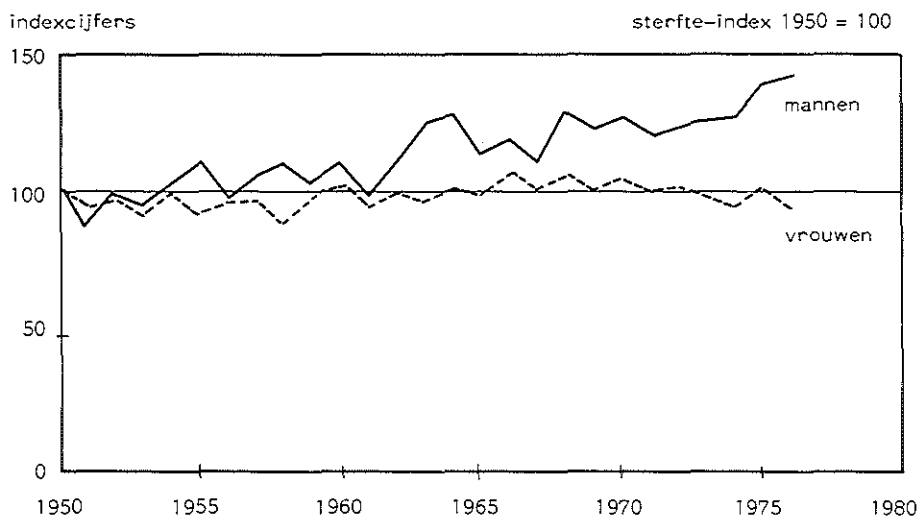
nagenoeg constant. Uit de gestandaardiseerde cijfers blijkt dat de toename bij mannen vanaf 1950 ruim 40% bedraagt (figuur 2 – II).

De sterfte aan coloncarcinoom was aanvankelijk bij vrouwen aanzienlijk hoger dan bij mannen. Door de toename van de sterfte bij de man is dit verschil vrijwel verdwenen.

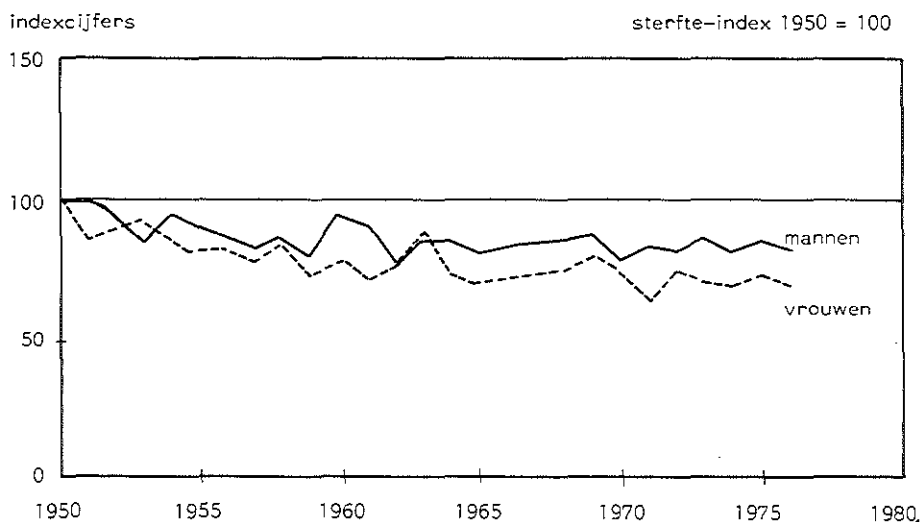
Voor het rectumcarcinoom geven de bruto sterftcijfers zowel bij mannen als bij vrouwen een stabiel patroon te zien, dat voor de man op een iets hoger niveau ligt. Na standaardisatie voor veranderingen in de leeftijdsopbouw, waarbij 1950 op 100% wordt gesteld, blijkt echter dat zich vooral in de vijftiger jaren een sterftedaling heeft voorgedaan van omstreeks 15% bij de man en ruim 30% bij de vrouw (figuur 2 – III). Het leeftijdsspecifieke cijfer toont voor colon- en rectumcarcinoom, zowel bij mannen als bij vrouwen, een progressieve stijging na het 50e jaar, beneden de leeftijd van 40 jaar komt darmkanker vrijwel niet voor (figuur 2 – IV).

Een huisarts ziet gemiddeld één nieuw geval van coloncarcinoom per jaar en één nieuw geval van rectumcarcinoom per drie jaar (De Ruiter, 1980). Er zijn diverse

Figuur 2-II: Kwaadaardige nieuwvormingen van het colon (Bron: VOMIL, 1978)



Figuur 2-III: Kwaadaardige nieuwvormingen van het rectum (Bron: VOMIL, 1978)



verschillen aan te geven tussen respectievelijk colon – en rectumcarcinoom, zoals de aard van de klinische verschijnselen, het metastaseringspatroon, de aard van de chirurgische therapie en de consequenties daarvan (anus praeternaturalis). Op deze verschillen wordt hier niet ingegaan, aangezien de wijze van opsporing voor beide aandoeningen in dit onderzoek dezelfde is geweest.

2.2 Etiologie

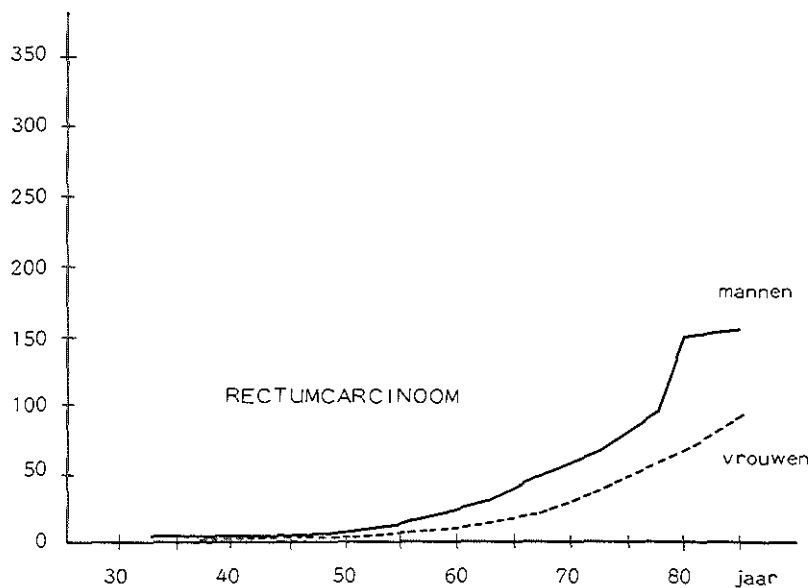
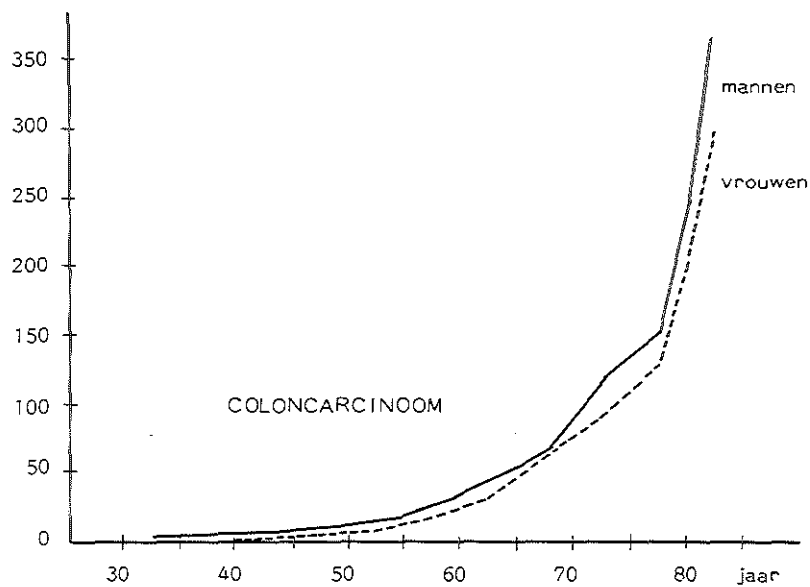
Over de etiologie van darmkanker is weinig met zekerheid bekend. Wel betreft het een typisch "westerse" ziekte, met een hoge en toenemende incidentie in westerse landen en een zeer lage incidentie in de ontwikkelingslanden. Opvallend weinig komt colorectaal carcinoom voor in Japan, een land met een hoge mortaliteit aan maagcarcinoom (Segi e.a., 1972). Migratiestudies hebben aangetoond, dat Japanners die naar de Verenigde Staten emigreren, reeds in de eerste generatie een toenemende incidentie aan darmkanker tonen, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld het maagcarcinoom, waarvan de incidentie pas in de tweede generatie snel daalt (Haenszel en Kurihara, 1968). Het lijkt dus aannemelijk dat bij colon – en rectumcarcinoom de carcinogene stimulus pas in het latere leven optreedt. Exogene factoren als milieu en vooral voeding lijken hierbij dan ook een belangrijke rol te spelen (Wynder e.a., 1976). Wat betreft de dieetfactoren lijken van belang een hoge consumptie van vetten (Wynder en Shigematsu, 1976; Wynder e.a., 1969; Wynder en Reddy, 1975), eiwitten (Armstrong en Doll, 1975), rundvlees (Haenszel e.a., 1973) en een tekort aan vezelstoffen (Burkitt, 1975); daarnaast spelen mogelijk ook een rol bepaalde niet natuurlijke kleurstoffen en conserveringsmiddelen, stoffen afkomstig uit verpakkingsmaterialen en bestrijdingsmiddelen in de landbouw (Kroes, 1978).

De aanwijzingen voor relaties tussen dieet en colorectale tumoren blijven echter vaag. Daarbij komt dat een voedingsanamnese, vooral betreffende voedingsgewoonten van vele jaren geleden, zeer onbetrouwbaar is. Op dit gebied is dus op korte termijn weinig nieuws te verwachten. Zowel op grond van dierexperimenten, case – control studies als studies bij patienten met familiale polyposis coli lijkt er een relatie te bestaan tussen het ontstaan van colorectale tumoren en de excretie van galzouten, de aanwezigheid van bepaalde bacteriestammen (*Clostridium*) met betaglucuronidase activiteit en de concentratie van cholesterolmetabolieten in de faeces (Wynder e.a., 1976). Het gehalte aan vezelstoffen in de voeding zou invloed hebben op de passagesnelheid van de faeces, en daarmee op de expositieduur van het darmslijmvlies aan carcinogene stoffen (Burkitt e.a., 1972).

2.3 Verhoogd risico

Enkele groepen individuen worden geacht een verhoogd risico te hebben voor het krijgen van colon – of rectumcarcinoom:

Familiaire polyposis coli en het syndroom van Gardner



Figuur 2-IV: Leeftijdsspecifieke sterftecijfers voor colon- en rectumcarcinoom per 100.000 (Bron: VOMIL, 1978)

Beide aandoeningen zijn autosomaal dominant erfelijk en leiden, indien onbehandeld, in 100% van de gevallen tot adenocarcinoom. Het syndroom van Gardner wordt beschouwd als een variant van de familiale polyposis. Hierbij kunnen naast de talrijke poliepen van colon en rectum één of meer van de volgende afwijkingen optreden: atheroomcysten, tumoren van huid en subcutis, fibromen, osteomen van de aangezichtsschedel en gebitsafwijkingen (Gardner en Richards, 1953; Morson, 1976).

Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn

Hoewel het kankerrisico bij deze aandoeningen vroeger wel is overschat, is een relatie vooral tussen colitis ulcerosa en carcinoom waarschijnlijk. Dit geldt des te meer, naarmate de ziekte op jongere leeftijd begint en langer actief is geweest (McConnell, 1976). Bij de ziekte van Crohn is een verband met carcinoom waarschijnlijk wel aanwezig, maar minder uitgesproken (McConnell, 1972; Kirsner, 1973).

Solitaire poliepen

Later in dit hoofdstuk wordt aangegeven dat er duidelijke aanwijzingen zijn, dat colon- en rectumcarcinomen voornamelijk, en misschien wel uitsluitend ontstaan vanuit een adenomateus voorstadium. De term "poliep" is een klinisch begrip, slechts adenomateuze gezwellen worden als aandoeningen beschouwd, die de potentie hebben maligne te ontaarden.

Colon- of rectumcarcinoom in de familie

Alle studies naar het voorkomen van colorectaal carcinoom bij familieleden van patiënten met deze ziekte hebben aangetoond dat de frequentie significant hoger is dan in controlegroepen (McConnell, 1976). Bovendien lijkt er een erfelijke predispositie voor kanker op zich te bestaan. Dikwijls worden in de literatuur families beschreven met een veel hogere kankerfrequentie dan het gemiddelde. In deze "cancer prone families" is coloncarcinoom verreweg de meest voorkomende tumor (McConnell, 1976).

Status na behandeling wegens colon- of rectumcarcinoom

Patiënten bij wie een colon- of rectumtumor is verwijderd, hebben een verhoogd risico voor het ontwikkelen van een carcinoom elders in de dikke darm (Bussey e.a., 1967; Heald en Lockhart - Mummery, 1972). De aanwezigheid van een colorectale tumor verhoogt ook de kans op het tegelijkertijd aanwezig zijn van een tweede darmtumor.

2.4 Pathogenese - de relatie adenoom/carcinoom

Onder het klinische begrip "poliep" wordt in het algemeen verstaan ieder circumsript gezwel dat boven het normale slijmvliesoppervlak uitsteekt. Soms is een poliep gesteld, een andere vorm is de zogenaamde sessiele poliep, die een brede

basis heeft. Deze omschrijving komt dus niet overeen met de patholoog – anatomische betekenis van het woord poliep, waarbij de steel van de slijmvlies – uitwas essentieel is.

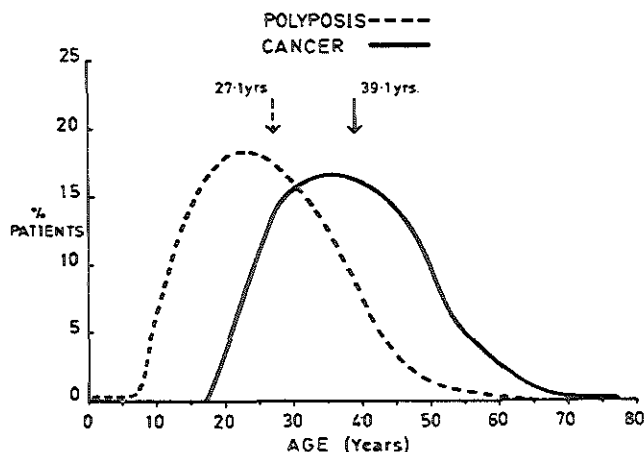
Histologisch kunnen poliepen van de dikke darm worden verdeeld in neoplastische poliepen (adenomen), hamartomen (juvenile poliepen, het syndroom van Peutz – Jegher), poliepen van ontstekingsachtige aard en metaplastische (hyperplastische) poliepen. In relatie tot carcinomen zijn uitsluitend de neoplastische poliepen, dus de adenomen van belang (Morson, 1976). Adenomen van de dikke darm kunnen naar histologische architectuur weer in een aantal vormen worden onderverdeeld, waarvan het tubulaire adenoom en het villieuze adenoom de twee uiterste, zuivere vormen zijn en de meng – en tussenvormen tubulo – villieuze adenomen worden genoemd (Muto e.a., 1975). Bij histologisch onderzoek van colorectale carcinomen wordt dikwijls naast carcinoomweefsel ook adenomateus weefsel gevonden, vooral indien het carcinoom nog niet door de darmwand is heengegroeid (Morson, 1976). Deze bevinding, hoewel niet bewijzend, is wel suggestief voor het verband tussen adenoom en carcinoom. Ook andere onderzoeken hebben aannemelijk gemaakt dat colorectale carcinomen waarschijnlijk uit adenomen ontstaan. Hiertoe werden onder andere patiënten met onbehandelde adenomen gevolgd. Voorts bleek de kans op het krijgen van een tweede carcinoom na chirurgische verwijdering van de eerste tumor groter te zijn, naarmate er in het eerste resectiepreparaat tevens adenomen aanwezig waren. Epidemiologische studies maken een statistisch verband tussen de prevalentie van adenomen en de incidentie van carcinomen waarschijnlijk (Correa e.a., 1972).

Dat familiale polyposis een zeer bruikbaar model is voor het bestuderen van de relatie adenoom/carcinoom, wordt nog te weinig onderkend (Lane en Lev, 1963). Histologisch is aangetoond dat bij polyposis een carcinoom ontstaat uit een adenomateuze poliep en dat de overgang van adenoom naar carcinoom dezelfde is als bij solitaire tumoren (Bussey, 1975). Hoe lang het duurt voordat uit een adenoom een carcinoom ontstaat, kan worden geschat aan de hand van de leeftijdsverdelingscurves van respectievelijk patiënten met alleen polyposis en patiënten met polyposis en carcinoom (figuur 2 – V). Het gemiddelde leeftijdsverschil bedraagt 12 jaar en dit is een lage schatting, aangezien polyposis geruime tijd aanwezig is, voordat de diagnose wordt gesteld; dit geldt natuurlijk in nog sterkere mate voor solitaire adenomen.

Nog meer informatie omtrent de duur van de ontwikkeling van adenoom tot carcinoom werd gevonden door bestudering van polyposispatiënten die om één of andere reden niet chirurgisch werden behandeld. In het St. Marks' Hospital te Londen werden 59 patiënten uit deze categorie gevolgd. Allen ontwikkelden uiteindelijk een carcinoom, maar er bleken aanzienlijke verschillen in interval: 7 patiënten kregen binnen 5 jaar een maligne tumor, 3 patiënten ontwikkelden pas na meer dan 20 jaar een carcinoom. Helaas vermeldt de auteur (Morson, 1976) niet de leeftijdsverdeling van deze 59 patiënten.

De kans op maligne ontanding van een adenoom van colon of rectum houdt verband met de tumorgrootte en de histologische bouw. Tubulaire adenomen komen meer voor, villose adenomen ontanden vaker in carcinoom en zijn in het algemeen groter dan tubulaire adenomen (Morson, 1976). De belangrijkste parameter blijkt echter de tumorgrootte te zijn (Enterling e.a., 1962); wellicht kan de grotere maligne potentie van villose adenomen reeds worden verklaard uit het feit dat deze gemiddeld aanzienlijk groter zijn dan tubulaire adenomen. Daarnaast tonen villose adenomen gemiddeld een sterkere celatypie dan tubulaire adenomen. Als klinisch bruikbare vuistregel kan worden gehanteerd dat poliepen kleiner dan 1 cm een geringe kans op maligne degeneratie in zich hebben en dat poliepen met een diameter groter dan 2 cm, afhankelijk van histologische bouw en mate van atypie, reeds in 50% van de gevallen kwaadaardig blijken te zijn.

Figuur 2-V: Leeftijdsverdeling van respectievelijk polyposispatiënten met en zonder carcinoom (Morson, 1976)



2.5. Diagnostiek en prognose

Hoewel de klinische verschijnselen behorend bij colon- en rectumcarcinoom algemeen bekend zijn en de chirurgische behandelingsmogelijkheden steeds verbeteren (De Ruiter, 1973), is er de laatste 25 jaar geen enkele verbetering gekomen in de duur van de verloren tijd tussen het eerste verschijnsel en de diagnose (Van Slooten, 1978) en is de gemiddelde vijfjaarsoverleving, vergeleken met het begin van deze eeuw, niet veranderd (Deyhle, 1975). Dit is wel begrijpelijk, aangezien

dikkedarmtumoren dikwijls pas laat tot klachten aanleiding geven, en bovendien deze klachten in het begin weinig specifiek zijn. Dit geldt vooral voor exofytisch groeiende tumoren; bij stricturerende gezwellen zullen in het algemeen eerder en heftiger verschijnselen ontstaan.

Met behulp van rectaal toucher en rectoscopie kan men ruim 60% van alle dikkedarmtumoren ontdekken. Röntgenonderzoek van de dikke darm kan, zelfs indien perfect uitgevoerd inclusief luchtinsufflatie, de aanwezigheid van een tumor niet altijd uitsluiten (Van Slooten, 1978). Recente ontwikkelingen op het gebied van endoscopietechnieken (o.a. de flexibele colonoscoop) verhogen de trefkans aanzienlijk. Een belangrijke factor bij endoscopie is de mogelijkheid om gerichte biopsieën te nemen.

De prognose van colon- en rectumcarcinoom hangt rechtstreeks samen met de uitbreiding van het tumorproces (Dukes, 1940). Er bestaat geen relatie tussen de tumorgrootte en de mate van doorgroei in venen en lymfvaten. De vorm van de tumor is wel van belang: exofytisch groeiende tumoren groeien langzaam, ulcererende tumoren groeien sneller en geven eerder aanleiding tot metastasen. Het aantal positieve lymfklieren is een maat voor de prognose; hierop berust de indeling in stadia volgens Dukes (1940, 1943). Deze indeling, aanvankelijk opgesteld voor het rectumcarcinoom, werd later ook toegepast voor het coloncarcinoom. Talrijke modificaties werden later voorgesteld (Smith e.a., 1970; Wood, 1971); de meest gehanteerde modificatie is die volgens Turnbull e.a. (1967):

- Dukes – A:** tumor beperkt tot de darmwand
- Dukes – B:** tumor door darmwand heen, geen lymfkliermetastasen
- Dukes – C:** tumor door darmwand heen, wel lymfkliermetastasen
- Dukes – D:** metastasen op afstand en/of doorgroei in aangrenzende organen.

Het verband tussen de uitbreiding van het tumorproces en de 5- respectievelijk 10- jaarsoverleving is frappant (Wood, 1971; Bokelmann e.a., 1972; Bussey, 1963). De gecorrigeerde 5- jaarsoverleving van 2.216 patiënten die tussen 1928 en 1952 in het St.Marks' Hospital wegens rectumcarcinoom werden geopereerd, bedroeg 57,5%. Onderverdeeld naar de stadia A, B en C bedroeg dit percentage respectievelijk 97,7% , 77,6% en 32,0%. De 10-, 15- en 20- jaarsoverlevingspercentages bedroegen voor alle stadia gezamenlijk 51,4% , 50,4% en 49,8%, waaruit blijkt dat zich tussen het vijfde en tiende jaar incidenteel nog late recidieven kunnen manifesteren, maar dat dit na het tiende jaar een uitzondering is (Bussey, 1963).

2.6 Delay

Het delay lijkt bij de individuele patiënt een belangrijke factor voor de uiteindelijke prognose. Uit een retrospectief onderzoek van Holliday e.a. (1979) bij 200 achtereenvolgende patiënten, waarbij na verwijzing een colon- of rectumcarcinoom werd gediagnostiseerd, bleek het patient delay (tot het eerste bezoek aan de huisarts) voor coloncarcinoom 3 maanden en voor rectumcarcinoom 4 maanden te bedragen. Het doctor delay (tot het eerste consult bij de specialist) was echter bijna even lang! Daarbij kwam nog eens het hospital delay van ruim 6 weken (wachttijd voor poliklinische afspraak, poliklinisch onderzoek, opnameduur voor operatie, mislukte endoscopie e.d.), zodat het totaal van de verloren tijd kwam op zo'n 6 tot 9 maanden. Er bleek geen relatie te bestaan tussen tumoruitbreiding en de duur van de klachten. Hieruit werd geconcludeerd dat vroegdiagnostiek bij klachten de prognose niet lijkt te verbeteren; dit zou alleen bereikt kunnen worden met behulp van vroegdiagnostiek bij asymptomatische personen.

HOOFDSTUK 3

METHODEN VAN VROEGDIAGNOSTIEK – DE HEMOCCULT TEST

3.1 Algemene overwegingen

In het vorige hoofdstuk werd reeds aangegeven dat vroegdiagnostiek bij patiënten met klachten de prognose van colon- en rectumcarcinoom waarschijnlijk niet of nauwelijks zal verbeteren (Holliday, 1979). Er zou dus moeten worden gezocht naar een methode om bij personen zonder lichamelijke klachten colorectale tumoren op te sporen. In het licht van de door Wilson en Jungner (1968) opgestelde criteria waaraan bevolkingsonderzoek moet voldoen, komt het röntgenologisch onderzoek van de dikke darm niet in aanmerking, aangezien dit onderzoek tijdrovend, arbeidsintensief en voor de patiënt belastend is, nog afgezien van de hoge kosten en het stralingsrisico.

Tweederde van alle colorectale tumoren zijn toegankelijk voor de rectoscoop (Zwaveling, 1978). Deze onderzoeksmethode blijkt zich echter niet te lenen voor screeningsdoeleinden. Knoerschild (1965) vond bij 47.207 rectoscopieën slechts in 0,12% van de onderzochte personen een invasief carcinoom. Moertel en Dockerty (1966) vonden bij 1020 endoscopieën bij personen boven de 40 jaar zonder klachten geen enkel carcinoom. Gregor (1967) meldt bij meer dan 2500 rectoscopieën één invasief carcinoom en één maligne gedegenererde poliep.

Het percentage tumoren dat met behulp van het rectaal toucher is op te sporen, wordt opgegeven tussen 13% (Feifel e.a., 1976) en 30% (Bokelmann e.a., 1972). Een bevolkingsonderzoek door middel van rectaal toucher zou dus teveel colorectale tumoren ongemoeid laten. Het routine bloedonderzoek levert onvoldoende informatie met betrekking tot de aanwezigheid van dikkedarmtumoren (Kalsbeek, 1973) en ook de bepaling van het "carcinoembryonic antigen" (C.E.A.) blijkt niet geschikt voor vroegdiagnostiek (Zamcheck, 1976).

3.2 Occult bloedverlies: de Hemoccult test

Resteert het onderzoek naar occult faecaal bloedverlies. Het gegeven dat colorectale tumoren aanleiding geven tot bloedverlies per anum, is bepaald niet nieuw. De gebruikelijke testmethoden, met behulp van benzidine of o-tolidine, zijn echter dermate gevoelig en geven zoveel fout-positieve reacties, dat deze bepalingen voor screeningsdoeleinden niet geschikt zijn. Gregor (1967) meldde als eerste zijn ervaringen met de Hemoccult-test. Guajac, een harssoort die reeds sinds 1864

wordt gebruikt als test op occult bloed (Gnauck, 1975), en in oplossing een gevoeligheid heeft die vergelijkbaar is met die van benzidine- en o-tolidine oplossingen, werd geïmpregneerd in elektroforesepapier. Op deze wijze ontstond een stabiele teststrip, waarvan de gevoeligheid te standaardiseren bleek te zijn. Later werd dit geïmpregneerde elektroforesepapier gevat in een kartonnen mapje, ter bescherming tegen daglicht.

De test berust, evenals de benzidine- en tolidinetests, op de peroxydase activiteit van hemoglobine. Indien aan een faecesmonster een waterstofperoxyde oplossing wordt toegevoegd in aanwezigheid van guajac hars, wordt deze kleurloze stof onder invloed van het hemoglobine geoxydeerd tot een blauwgekleurde verbinding. Deze blauwkleuring wordt op het testpapier afgelezen als positief voor de aanwezigheid van bloedsporen in de faeces. De uitvoering van de Hemocult test in kartonnen mapjes maakte het faecesonderzoek zowel voor de patiënt als voor de laborante minder onaantrekkelijk. De mapjes konden zo zelfs per post worden verzonden. Indien de patiënten goed werden geïnstrueerd om geringe hoeveelheden ontlasting dun uit te strijken op het testpapier, bleken de testresultaten niet te verschillen van de uitslagen verkregen door rechtstreeks faecesonderzoek verricht door de laborante (Gregor, 1967).

Na deze eerste publicatie van Gregor bestudeerden talrijke onderzoekers de eigenschappen van de Hemocult test en vergeleken deze met de gangbare testmethoden. Ostrow e.a. (1973) lieten twintig gezonde studenten 5 tot 50 ml van een met ^{51}Cr gemerkte erythrocytensuspensie drinken. Vier testmethoden, te weten een verzadigde en een verdunde guajac-oplossing, Hematest-tabletten (o-tolidine) en de Hemocult test werden getoetst aan het "reële" bloedverlies, gemeten aan de radioactiviteit van de faecesmonsters. De Hemocult test bleek slechts 1/4 van de gevoeligheid van de andere methoden te bezitten, daarentegen kwamen vrijwel geen fout-positieve reacties voor, zelfs bij normaal dieet en na 3 dagen bewaren van de faecesmonsters. De Hemocult test bleek zeer goed reproduceerbaar (96% overeenkomstige beoordelingen door verschillende laborantes). Het drinken van bloed imiteert een hoge gastroïntestinale bloeding. Bloedverlies uit de dikke darm geeft, gezien de kortere passage, minder verlies van de peroxydase activiteit van het hemoglobine; hieruit concludeerde Ostrow dat de gevoeligheid van Hemocult voldoende zou zijn voor het opsporen van colorectale laesies. Een onderzoek van Morris e.a. (1976), waarbij maagdarmpatiënten hun eigen, inmiddels gemerkte bloed te consumeren kregen, leverde dezelfde bevindingen op. Jaffe e.a. (1975) stelden vast dat ingestie van tenminste 10 ml bloed nodig was voor een positieve Hemocult. Het innemen van vitamine C bleek aanleiding te geven tot fout-negatieve reacties.

Christensen e.a. (1974) verzamelden gedurende twee dagen alle faeces van drie wegens enuresis opgenomen, lichamelijk gezonde kinderen. Hieruit werden in totaal 270 monsters bereid, waaraan opklimmende hoeveelheden bloed werden toegevoegd. Aan vijf verschillende testmethoden werden elk 54 faecesmonsters onderworpen. De tests werden na randomisatie door drie laboranten afgelezen. Op

deze wijze werden de gevoeligheid en de individuele variabiliteit bij het aflezen vergeleken. Als referentie werd de benzidinereactie gekozen. De Hemocult test bleek hierbij aanmerkelijk minder gevoelig dan de benzidinereactie, hetgeen door de auteurs als voordeel werd aangemerkt. Op grond van dit onderzoek zou de Hemocult test het meest geschikt zijn als vervanging voor de benzidinereactie, indien men uitsluitend is geïnteresseerd in het onderscheid tussen positieve en negatieve reactie. Voor (semi)kwantitatieve beoordeling is de Hemocult test minder geschikt dan de benzidinereactie.

Indien faecesmonsters langer dan 1 tot 2 weken worden bewaard, of blootgesteld aan de lucht, kan een omslag van positief naar negatief optreden (Stroehlein e.a., 1976; Gnauck, 1977). Dit effect wordt weer teniet gedaan door de monsters te rehydreren (Wells en Pagano, 1977; Herzog e.a., 1978). Winawer e.a. (1978) vonden na rehydratie echter weer teveel fout—positieve reacties en ontraadden daarom deze procedure.

	verhoogde sensitiviteit	verlaagde sensitiviteit	verlaagde specificiteit
DIEET:			
vlees -----			x
slakkenarm -----		x	
slakkenrijk -----	x		
peroxydase -----			x
(groenten, fruit)			
MEDICAMENTEN:			
vitamine C -----		x	
salicylaten -----			x
laxantia -----	x		
TESTPROCEDURE:			
bewaren monsters -----		x	
rehydratie -----			x

Tabel 3-1: Factoren die het resultaat van de Hemocult test beïnvloeden

Over de noodzaak om voorafgaand aan het nemen van ontlastingsmonsters een vleesloos dieet te gebruiken, wordt door de diverse onderzoekers verschillend gedacht. Volgens Winawer (1976) was vlees niet verantwoordelijk voor fout—positieve Hemocult tests, maar hij adviseerde vleesbeperking wel bij grote screeningscampagnes, omdat daarbij het aantal fout—positieve tests toch kwantitatieve betekenis zou hebben. Ook Gnauck (1975) achtte een vleesloos dieet

van ondergeschikt belang, hij adviseerde slechts het vermijden van rood vlees. Hij vond bij honderd gezonde personen, die hij zeer vleesrijke maaltijden liet nuttigen, slechts 6 positieve Hemoccult tests. Bij één hunner werd een bloedende poliep in het sigmoid ontdekt.

IJzerpreparaten lijken de Hemoccult test niet te verstoren (Winawer, 1976; Herzog e.a., 1978), het gebruik van laxantia verhoogt de sensitiviteit van de test, mogelijk door verdunning van andere peroxydassen (Winawer, 1976). Voeding rijk aan peroxydassen, zoals tomaten, kersen, marasquin, paprika en rode bieten, zou tot fout – positieve reacties kunnen leiden (Wiener en Wiener, 1975). Tabel 3 – I geeft een overzicht van de factoren die de test zouden kunnen beïnvloeden.

Vrijwel alle onderzoekers zijn het erover eens dat een slakkenrijk dieet, te beginnen enkele dagen voor het nemen van het eerste faecesmonster, de betrouwbaarheid van de Hemoccult test aanzienlijk vergroot: het hogere gehalte aan "bulk" zou ook kleine slijmvlieslaesies kunnen prikkelen, waarbij bloedinkjes kunnen optreden. Aangezien colorectale laesies aanleiding geven tot intermitterend bloedverlies (Winawer, 1976), waarbij het bloed niet volledig homogeen in de faeces verdeeld is, wordt het testen van meerdere monsters (zes) algemeen aanbevolen.

In zijn huidige vorm bestaat de Hemoccult test uit een set van drie kartonnen mapjes met elk twee uitsparingen, waarin zich het geïmpregneerde elektroforesepapier bevindt. Uit drie achtereenvolgende faecesporties dienen met bijgeleverde kartonnen spateltjes telkens twee afzonderlijke monsters dun uitgestreken te worden op elk van de twee opbrengplaatsen, waardoor in totaal zes monsters worden verkregen. Ingeleverde mapjes kunnen aan de achterzijde worden geopend, waarna twee tot drie druppels waterstofperoxydeoplossing worden aangebracht. Eventuele blauwkleuring wordt na 30 seconden afgelezen. De blauwe kleur heeft slechts een zeer geringe neiging tot verbleken of verdwijnen, zodat zonder problemen grote aantallen Hemoccult tests in serie kunnen worden bewerkt en afgelezen.

De Hemoccult test lijkt dus zeer geschikt voor toepassing op grote schaal en dat is dan ook door vele onderzoekers gedaan. In het volgende hoofdstuk wordt hiervan aan de hand van de literatuur een overzicht gegeven.

HOOFDSTUK 4

SCREENING OP COLON – EN RECTUMCARCINOOM

4.1 Screening in het algemeen

Het begrip screening wordt wel gedefinieerd als "A medical investigation that does not arise from a patient's request for advice on specific complaints"(Commission on Chronic Illness, 1957). Dit is wel een zeer globale definitie. Valkenburg(1980) formuleert als primair doel van screening: "Het indelen in groepen van ogenschijnlijk gezonde vrijwilligers afkomstig uit de open bevolking, volgens de mate van waarschijnlijkheid van het hebben van een bepaalde afwijking of ziekte". Hij voegt hieraan nog een belangrijk aspect toe: "Een duidelijk verschil met epidemiologisch onderzoek is gelegen in de impliciete belofte, dat diegenen die meedoen aan de vroege opsporing er beter van worden, in die zin, dat behandeling van de opgespoorde afwijking in een vroeg stadium leidt tot een effectievere behandeling ten aanzien van de prognose en het beloop, c.q. de overleving". Velen, ook buiten de medische wereld, betwijfelen de validiteit van die impliciete belofte (Illich, 1976).

Volgens Rosser (1978) wordt de huisarts die in zijn eigen praktijk gericht preventief onderzoek overweegt, beïnvloed door tegenstrijdige opvattingen, die hij in drie categorieën verdeelt:

- 1e. De media propageren, onder invloed van instanties op medisch gebied en speciale belangengroepen, de opvatting dat een ieder recht heeft op een jaarlijks geneeskundig onderzoek.
- 2e. De overheid en particuliere verzekeringmaatschappijen, die immers de rekening van deze onderzoeken gepresenteerd krijgen, staan kritisch ten opzichte van de waarde van jaarlijks preventief onderzoek.
- 3e. De medische wereld kan, gebruik makend van biostatistische analyses, slechts voor enkele preventieve onderzoekprojecten de validiteit aantonen, in die zin dat vroegtijdige opsporing van ziekte het natuurlijk beloop van die ziekte in gunstige zin beïnvloedt.

Bij dit derde punt is behartenswaardig de opmerking van Neuhauser en Lewicki (1975) dat verlenging van de overleving eigenlijk zou moeten worden gemeten aan het aantal jaren dat een patiënt langer leeft dan voorspeld zou kunnen worden,

ingeval de diagnose niet gesteld zou zijn, c.q. de behandeling niet zou zijn ingesteld. In het algemeen wordt overleving immers aangegeven vanaf het moment van de diagnose of vanaf de start van de therapie.

Het behoort tot het dagelijks werk van de huisarts om tijdens een contact met een patiënt te beslissen of, en zo ja welke medische onderzoeken gerechtvaardigd zijn, gezien de wensen van de patiënt, de financiële consequenties en hetgeen deskundigen als relevant beschouwen. Ter illustratie volgt hierna een, niet volledige, opsomming van thans min of meer gebruikelijke objecten van preventief geneeskundig onderzoek; de preventie begint kort na, ja zelfs reeds voor de conceptie (rubellavaccinatie).

- Bepaling van bloedgroep en rhesusfactor bij de aanstaande moeder.
- Zonodig bepaling van anti – D antilichamen in de 32e zwangerschapsweek.
- Bepaling van de rhesusfactor bij pasgeborenen.
- Bloedonderzoek naar fenylketonurie en congenitale hypothyreoïdie in de eerste week van het leven.
- Lichamelijk onderzoek van de neonatus (bij klinische partus zelfs door de kinderarts).
- Gehooronderzoek bij peuters.
- Onderzoek naar groei en ontwikkeling op consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters.
- Periodiek onderzoek door de schoolarts.
- Onderzoek naar asymptomatische bacteriurie bij kinderen, zwangeren en bejaarden.
- Röntgenologisch onderzoek van de thorax (aanvankelijk vooral op tuberculose, thans meer op longcarcinoom).
- Het periodiek maken van uitstrijkjes van de cervix uteri.
- Onderzoek naar mammacarcinoom, inclusief de bevordering van zelfonderzoek.
- Oogboldrukmeting.

- Keuringen bij sollicitaties, het afsluiten van verzekeringen en verlenging van het rijbewijs (bij personen van 60 jaar en ouder).
- Diverse vormen van periodiek geneeskundig onderzoek, met name op hart – en vaatziekten en periodiek geneeskundig onderzoek op initiatief van sommige grote bedrijven.

Het is duidelijk dat slechts enkele van de genoemde vormen van preventief onderzoek gericht zijn op het voorkomen van levensbedreigende aandoeningen; sommige onderzoeken hebben tot doel de kwaliteit van het leven te verbeteren. Ondanks het feit dat steeds meer preventieve medische activiteiten worden ontwikkeld, ook op potentieel letale aandoeningen, moet worden vastgesteld dat er gedurende de afgelopen 25 jaar geen wezenlijke verandering is gekomen in het mortaliteitspatroon, aldus Rosser (1978).

4.2 Screening met behulp van de Hemoccult test

De ontwikkeling van de Hemoccult test zou de inleiding kunnen zijn tot één van die nieuwe screeningsprojecten. Een landelijk bevolkingsonderzoek naar colon – en rectumcarcinoom is in Nederland momenteel (nog) geen onderwerp van politieke of maatschappelijke discussie, waarschijnlijk mede omdat darmkanker een ziekte is die niet zo zeer in de publieke belangstelling staat. Gezien de toenemende publiciteit zou men dit echter binnen afzienbare tijd kunnen verwachten. Tegen de achtergrond van de in het begin van dit hoofdstuk weergegeven overwegingen dienen wij ons zeer kritisch af te vragen, of het op grote schaal toepassen van de Hemoccult test als een aanwinst voor de (preventieve) gezondheidszorg moet worden beschouwd. Voorlopig worden hierna alleen de medische aspecten van screening op colorectale tumoren besproken, in hoofdstuk 9 zullen ook andere aspecten aan de orde komen.

In de literatuur verschijnen regelmatig publicaties omtrent grote of kleinere screeningsprojecten met behulp van de Hemoccult test. De onderzoeken tonen grote onderlinge verschillen betreffende doelgroepen, wijze van benadering van de populatie en het al of niet voorgeschreven dieet. Een overzicht van een aantal publicaties, verschenen voordat in Zoetermeer een bevolkingsonderzoek werd voorbereid, vindt men in tabel 4 – I.

Niet alleen zijn de doelgroepen onderling nauwelijks vergelijkbaar en de vormen van benadering dikwijls zeer verschillend, ook de manier waarop mensen met een positieve Hemoccult test verder werden onderzocht, maakt onderlinge vergelijking vrijwel onmogelijk. Zo werd het vervolgonderzoek bij Greegor (1972) en bij Hastings (1974) overgelaten aan de eigen arts. Hierdoor kwamen enerzijds relatief weinig resultaten binnen, anderzijds bereikten de auteurs geen enkele uniformiteit bij het vervolgonderzoek.

Voor een screening in de Nederlandse situatie kon alleen het onderzoek van

AUTEUR(S) EN JAAR PUBLICATIE	POPULATIE/LEEFTIJD	AANTAL	BENADERINGSWIJZE	DIET	START DIET
Deyhle e.a., 1976	onbekend	218	Hemoccult tijdens opname	slakkenrijk, geen rood vlees	3 dagen tevoren
Felfel, 1977	poliki.-patiënten	1440	Hemoccult uitgereikt	geen dieet	n.v.t.
Frühmorgen, 1977	"veldstudie"	6007	niet vermeld	niet vermeld	niet vermeld
Glober en Peskoe, 1974	cohort Japanners 52-72 jaar	1682	Opgeroepen voor Hemoccult, indien pos. herhaald met dieet	vleesloos en slakkenrijk	1 dag tevoren
Gnauck, 1974	open bevolking boven 50 jaar	1450	Hemoccult opgestuurd	geen rood vlees	niet vermeld
Gnauck, 1976	klinische patiënten en gezonde volwassenen leeftijd onbekend	5000	niet vermeld	vleesloos	niet vermeld
Gnauck, 1977	bezoekers diagn.-centrum en 2 veldstudies, leeftijd onbekend	8000	onduidelijk	vleesloos	4 dagen tevoren
Gregor, 1967	poliki.-patiënten, leeftijd onbekend	33	Hemoccult uitgereikt	niet vermeld	niet vermeld
Gregor, 1969	bezoekers kliniek, 25-90 jaar	278	Hemoccult uitgereikt	vleesloos en slakkenrijk	1 dag tevoren
Gregor, 1971	volw.bezoekers kliniek, leeftijd onbekend	900	Hemoccult uitgereikt	vleesloos en slakkenrijk	1 dag tevoren
Gregor, 1972	onduidelijk	—	Aan 2000 artsen Hemoccult sets verzonden	vleesloos en slakkenrijk	niet vermeld
Hastings, 1974	"Cancer Detection Day" vrijwilligers, alle lft.	2933	Hemoccult uitgereikt bij aanmelding, follow-up door eigen arts	vleesloos en slakkenrijk	niet vermeld
Kanzler en Willems, 1977	Patiënten verwezen na positieve Hemoccult	46	n.v.t.; reeds verwezen	onbekend	onbekend
Kunz en Siegel, 1976	klinische patiënten, leeftijd onbekend	1082	Hemoccult tijdens opname	slakkenrijk, geen rood vlees	3 dagen tevoren
Nealon en Grossi, 1976	chirurgische patiënten niet verwezen wegens gastrointest.bloeding	2876	Hemoccult tijdens opname	niet vermeld	niet vermeld
Riedel en Schneider, 1977	poliki.-gynaec.-patiënten	1017	Hemoccult meegegeven	niet vermeld	niet vermeld
De Ruiter, 1978	open bevolking boven 40 jaar	1010	Hemoccult toegezonden non-respondenten persoonlijk bezocht	vleesloos en slakkenrijk	4 dagen tevoren
Warm e.a., 1977	wegens gastrointest. klachten opgenomen patiënten	1400	Hemoccult tijdens opname	zacht dieet(!)	n.v.t.
Winawer e.a., 1976	vrijw.deelnemers per.geneesk.onderz.	4500	Hemoccult opgestuurd vóór bezoek aan kliniek	vleesloos en slakkenrijk	3 dagen tevoren
Winawer, 1977	vrijw.deelnemers per.geneesk.onderz.	13922	Hemoccult toegezonden	slakkenrijk, geen rood vlees	1 dag tevoren

Tabel 4-1: Overzicht van een aantal screeningsprojecten met behulp van de Hemoccult test, vóór 1978.

De Ruiter (1978) als model dienen. Hij deed een éénmalig onderzoek bij ruim 1000 inwoners ouder dan 40 jaar in het Noordhollandse dorp Warmenhuizen. De non-respondenten werden door artsenvrouwen persoonlijk bezocht. De opbrengst bedroeg één carcinoom en één precancereuze poliep. Een dermate intensieve

benadering van niet – deelnemers zou echter bij een onderzoek op belangrijk grotere schaal niet uitvoerbaar zijn.

Samenvattend was het plan voor een bevolkingsonderzoek naar colon – en rectumcarcinoom in Zoetermeer gebaseerd op de volgende overwegingen:

- 1e. De aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit tengevolge van darmkanker.
- 2e. De waarschijnlijkheid dat vroegdiagnostiek bij asymptomatische individuen een goede kans op verbetering van de prognose zou bieden, volgens sommigen in tegenstelling tot vroegdiagnostiek bij patiënten met klachten.
- 3e. Samenhangend met het voorgaande het feit dat colorectale tumoren pas laat aanleiding geven tot klinisch manifeste verschijnselen.
- 4e. De ontwikkeling van een veelbelovende screeningsmethode voor occult faecaal bloedverlies, in feite de enig bruikbare indicator voor het bestaan van een darmtumor.
- 5e. De discussies omtrent de waarde, de voor – en nadelen van preventief geneeskundig onderzoek, met name naar maligne aandoeningen.

Besloten werd tot een bevolkingsonderzoek naar colon – en rectumcarcinoom met behulp van de Hemoccult test bij alle inwoners van Zoetermeer vanaf de leeftijd van 40 jaar, dit laatste gezien de volgens de literatuur meest aangehouden leeftijdsgrens en het feit dat beneden deze leeftijd darmcarcinomen uiterst zeldzaam zijn. Omdat niet alle aspecten en toekomstige problemen rond een dergelijk grootscheeps onderzoek tevoren waren te overzien, werd een aantal globale vraagstellingen geformuleerd:

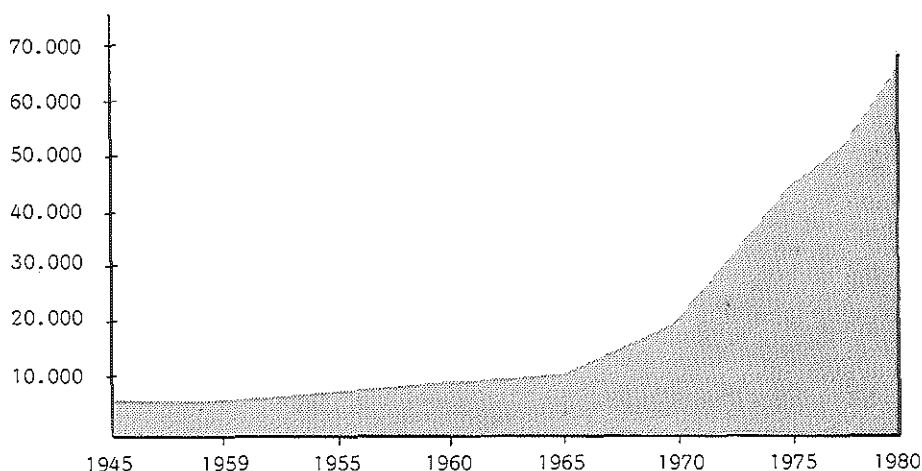
- I. Is een screeningscampagne met behulp van de Hemoccult test bij een open bevolking in een Nederlandse gemeente haalbaar in termen van respons en kosten – /batenfactoren?
- II. In hoeverre is deze screening in te passen in een huisartspraktijk?
- III. Is een indruk te krijgen over de invloed van een dergelijk project op de mortaliteit, door vergelijking van de stadia waarin zich op te sporen carcinomen bevinden, met tumoren bij klinische patiënten?
- IV. Is een indruk te krijgen van de prevalentie en de incidentie van colon – en rectumcarcinoom door in twee opeenvolgende jaren de populatie tweemaal te screenen?

HOOFDSTUK 5

BEVOLKINGSONDERZOEK IN ZOETERMEER

5.1 Zoetermeerse bevolkingsopbouw

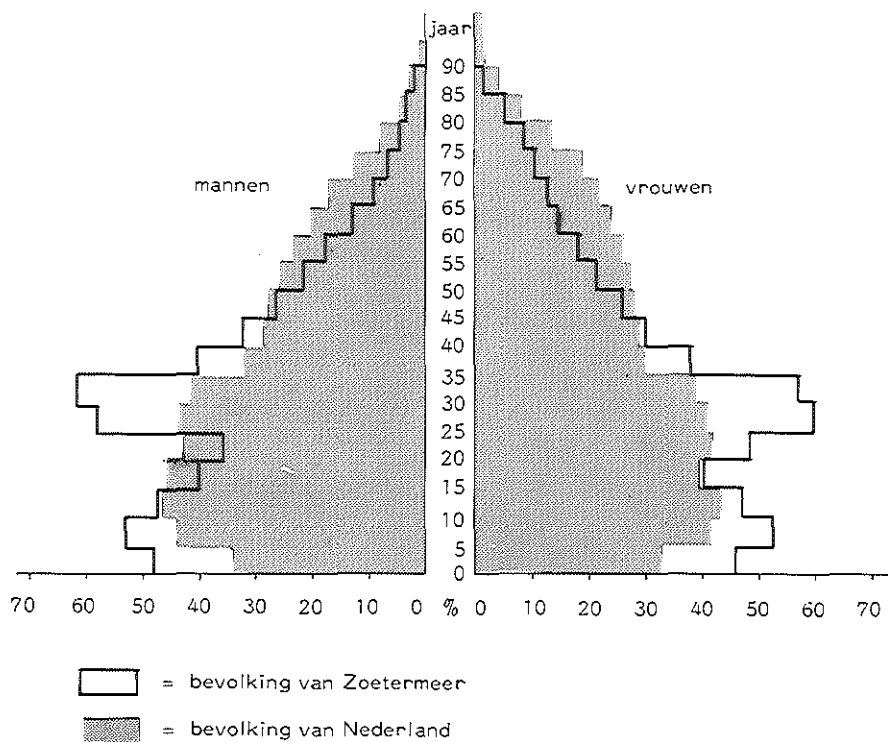
Tengevolge van de grootscheepse uitbreidingsplannen maakt Zoetermeer, als satellietstad van Den Haag, sinds het eind van de jaren zestig een zeer snelle groei door. Tussen 1945 en 1980 is het aantal inwoners inmiddels ruim vertienvoudigd (figuur 5 – I).



Figuur 5-1: Bevolkingstoename Zoetermeer (Bron: Sociografische Documentatie Gemeente Zoetermeer)

Het merendeel van de nieuwe bevolking bestaat uit jonge gezinnen, hetgeen tot uiting komt in de manier waarop de leeftijdsopbouw van de Zoetermeerse bevolking afwijkt van die van de totale bevolking van Nederland (figuur 5 – II): een relatieve oververtegenwoordiging van de leeftijdsgroep tussen 25 en 40 jaar en van kinderen beneden 10 jaar, een relatieve ondervertegenwoordiging van personen boven 40 jaar.

Figuur 5-II: Leeftijdsopbouw Zoetermeerse bevolking t.o.v. die van Nederland (Bron: Sociografische Documentatie Gemeente Zoetermeer)



Het grote aandeel van de jonge gezinnen verklaart ook de ondervertegenwoordiging van personen tussen 15 en 20 jaar.

5.2 Doelgroep

Als arbitraire grens werd gekozen voor de geboortedatum 1 januari 1939. Via bemiddeling van de Gemeente Zoetermeer werd een register verkregen van inwoners, geboren voor genoemde datum, die per 1 oktober 1978 in Zoetermeer woonachtig waren. Dit bestand werd gedurende het eerste onderzoekjaar 1979

gehanteerd, mutaties betreffende verhuizing en overlijden werden bijgehouden, nieuwe inwoners werden, althans voor de eerste ronde, niet in het bestand opgenomen. In 1980 werd een apart bestand verkregen van inwoners die zich na 1 oktober 1978 in Zoetermeer vestigden, voorzover geboren voor 1-1-1939. Deze laatste groep bewoners werd apart en minder uitgebreid geanalyseerd. Het eerste bestand telde 15.261 inwoners.

5.3 Voorbereidingen voor het onderzoek

Met de plaatselijke huisartsen werd uitgebreid vooroverleg gepleegd omtrent het voorgenomen onderzoek en de consequenties daarvan voor de dagelijkse praktijk, zoals het oproepen, uitnodigen, onderzoeken en verwijzen van patiënten door een ander dan de eigen huisarts. Hierbij werd de huisartsen tevens verzocht medische gegevens ter beschikking te stellen van patiënten, bij wie een colon- of rectumcarcinoom zou worden vastgesteld buiten het bevolkingsonderzoek om, vanzelfsprekend op voorwaarde dat betrokken patiënten hiermee accoord zouden gaan. De collegae huisartsen zegden zonder uitzondering spontaan hun volledige medewerking toe.

Met specialisten uit drie omliggende ziekenhuizen, te weten Sint Antoniushove te Leidschendam, Bronovo te Den Haag en het Diaconessenhuis te Voorburg, werd het protocol voor het specialistisch onderzoek doorgenomen. Met name werden afspraken gemaakt betreffende mogelijkheden tot snelle verwijzing, uniformiteit in de verslaglegging van specialistisch onderzoek en snelle rapportage. In verband met het eerstgenoemde aspect werd een aparte voorlichtingsavond georganiseerd voor de assistentes van de specialisten, waarbij ook de assistentes van de Zoetermeerse huisartsen werden uitgenodigd. Zodoende waren zij tijdig op de hoogte van het op handen zijnde onderzoekproject en konden zij kennismaken met de onderzoeker en zijn assistentes (ten behoeve van het onderzoek werd een extra fulltime doktersassistente aangetrokken).

De plannen voor het bevolkingsonderzoek werden besproken met de medisch adviseur van de regionale ziekenfondsen, in verband met de te verwachten grote aantallen specialistische en laboratoriumonderzoekingen. Met het plaatselijke hoofdkantoor van de P.T.T. werden afspraken gemaakt in verband met het verzenden van grote partijen onderzoeksmateriaal en het terugzenden hiervan naar een antwoordnummer, het verkrijgen van een postbus en het stroomlijnen van de verrekening van de portokosten. Voor het onderzoek werd een subsidie aangevraagd en verkregen bij het Praeventiefonds; als comptabele bij het voldoen van de rekeningen fungeerde de afdeling financiële administratie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. In de plaatselijke pers werden een aantal publicaties geplaatst; hoewel het niet onze opzet was, haalde het bevolkingsonderzoek ook de landelijke pers en zelfs radio en televisie.

5.4 Onderzoekprotocol

In de loop van 1979 werden alle Zoetermeeders uit genoemd register aangeschreven, in 1980 geschiedde dit opnieuw. De toegezonden envelop bevatte een informatiefolder, een Hemoccult set (3 mapjes, 6 spatels en een handleiding) en een antwoordenvelop, waarin de faecesmonsters per post konden worden geretourneerd (zie bijlagen).

Ten einde de invloed van het eten van vlees op zowel de respons als de testresultaten te kunnen bestuderen, werd in 1979 gedurende het eerste halfjaar een zowel vleesloos als slakkenrijk dieet voorgeschreven, het tweede halfjaar een uitsluitend slakkenrijk dieet. Twee dagen voor het afnemen van het eerste faecesmonster moest met het dieet worden begonnen, na het nemen van het laatste monster kon het eigen voedingspatroon weer worden hervat.

De testmapjes werden direct na binnenkomst onderzocht, met uitzondering van de zondagen en de meeste zaterdagen. Iedere blauwkleuring binnen 30 seconden na het opbrengen van het reagens werd als positief beschouwd, ongeacht de intensiteit van de blauwkleuring of het aantal positieve slides. Deelnemers kregen in alle gevallen schriftelijk bericht omtrent het resultaat. Bij een positieve test werd de betrokkene indien mogelijk eerst telefonisch ingelicht.

Personen bij wie occult faecaal bloedverlies werd aangetoond, werden uitgenodigd op het spreekuur. De ziektegeschiedenis werd aangetekend op een gestandaardiseerde anamneselijst, waarbij aandacht werd besteed aan vroegere ziekten, familieanamnese en specifieke gastroïntestinale klachten. Aan de anamneselijst werden nog een aantal vragen toegevoegd omtrent beroep, voedingsgewoonten, ras en langste woonplaats, met het oog op de (geringe) mogelijkheid aanwijzingen op het spoor te komen voor een relatie tussen één of meer van deze factoren en het voorkomen van colon – of rectumcarcinoom.

Na het afnemen van de anamnese vond lichamelijk onderzoek plaats, waarbij de nadruk werd gelegd op palpatie van het abdomen, inspectie van het perineum en het rectaal toucher. Er werd bloed afgenomen voor onderzoek van het bloedbeeld, het serumijzergehalte en de totale ijzerbindingscapaciteit; dit laatste om na te gaan in hoeverre een ijzertekort enige predictieve waarde heeft voor het bestaan van een colorectaal neoplasma. Alle bloedonderzoek vond plaats in het klinisch – chemisch laboratorium van het Diaconessenhuis te Voorburg (hoofd: drs. M. van Vreedendaal), zodat de uitslagen onderling vergelijkbaar zouden zijn. De bloedmonsters werden hiertoe dagelijks per auto vervoerd vanaf het bloedafname-laboratorium in Zoetermeer naar het Diaconessenhuis, gebruik makend van een reeds in Zoetermeer beschikbare voorziening.

Aan het eind van het spreekuurconsult werden afspraken gemaakt voor een colon inloophfoto en een rectoscopie in één en hetzelfde ziekenhuis; de patiënt werd zelf de keuze gelaten, in welk van de drie meewerkende ziekenhuizen het onderzoek zou plaatsvinden. De voorgecodeerde beoordelingsformulieren waren alle in drievoud uitgevoerd, zodat zowel de röntgenoloog als de endoscopist op de hoogte werden gebracht van de overige bevindingen (zie bijlagen).

5.5 Controlegroep

Ter beoordeling van de waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek bij vroegdiagnostiek van colorectale tumoren werd een groep Hemoccult-negatieve controlepersonen op het spreekuur uitgenodigd. Aanvankelijk leek het recruteren van controlepersonen op onoverkomelijke bezwaren te stuiten. De oorspronkelijke bedoeling was om bij iedere Hemoccult-positieve patiënt een persoon uit het bestand te kiezen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd, bij wie zo recent mogelijk een negatief testresultaat was gevonden. Het zoeken van de "match", het opzoeken van telefoonnummers, het herhaald telefoneren en de schrikreacties bij opgebeld deelnemers leidden tot veel tijdverlies en verwarrende situaties. Later vonden wij een andere methode, minder exact, maar zeer gemakkelijk uitvoerbaar: bij het schriftelijk bericht over een gunstige uitslag werd een extra briefje ingesloten met het verzoek om als controlepersoon mee te doen. Op deze wijze zou weliswaar later bij de analyse een correctie voor leeftijd en geslacht noodzakelijk zijn, de respons op deze wijze verkregen was echter uitermate spontaan; bovendien bleek dit de enige uitvoerbare methode om tot een controlegroep te komen. Het idee voor deze werkwijze ontstond pas in het tweede halfjaar; een onbedoeld extra voordeel hiervan was, dat de Hemoccult-negatieve controlepersonen met grotere zekerheid "echt" negatief waren, aangezien in die periode het gebruik van vlees in de voeding was toegestaan.

Hemoccult-negatieve controlepersonen werd dezelfde anamnese afgenomen en zij ondergingen hetzelfde lichamelijk onderzoek als de Hemoccult-positieve personen. Het bloedonderzoek vond eveneens op dezelfde wijze plaats. Om ethische en financiële redenen werd bij controlepersonen noch röntgenologisch, noch endoscopisch onderzoek verricht.

5.6 Verwijzingen door de huisarts

Een derde onderzoeksgroep werd gevormd door patiënten bij wie de huisarts, om welke reden dan ook, colononderzoek noodzakelijk achtte. Met de huisartsen werd afgesproken dat deze patiënten via het bevolkingsonderzoek zouden worden geanalyseerd, inclusief het specialistisch onderzoek. Op deze wijze zou zo veel mogelijk informatie kunnen worden verkregen over Zoetermeerders die colononderzoek ondergingen. Daarnaast zou het niet verantwoord zijn geweest om patiënten met klachten van de tractus digestivus te laten wachten tot zij (alfabetisch) aan de beurt zouden zijn om aan het Hemoccult onderzoek mee te doen.

5.7 Vervolg van personen zonder afwijkingen

Indien naar aanleiding van een positieve Hemoccult test bij het verdere onderzoek geen afwijkingen werden gevonden, werd de betrokkene verzocht de test te herhalen. Was de tweede test negatief, dan werd het onderzoek beëindigd; in dat geval zou de eerste Hemoccult test als "fout-positief" worden beschouwd. Was ook de tweede test

positief, dan werd het onderzoek uitgebreid met een maagfoto, gastroscopie en colonoscopie.

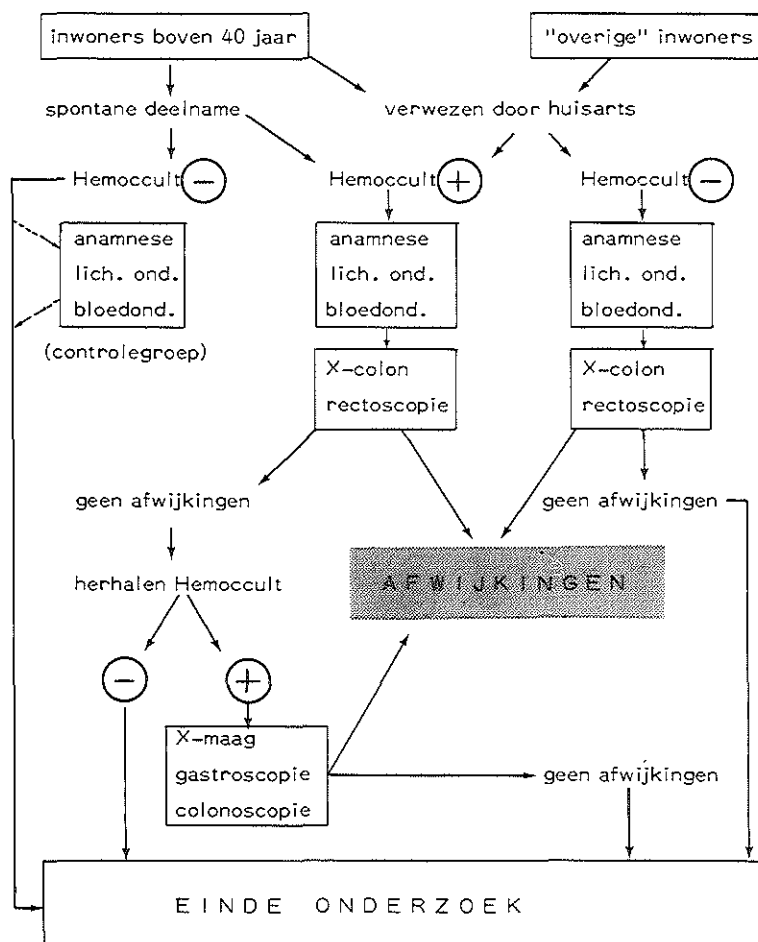
5.8 Verdere gang van zaken

De eigen huisarts kreeg van ieder onderzoek schriftelijk bericht, inclusief afschriften van alle specialistenbrieven. Eventuele behandeling van gevonden afwijkingen zou geschieden in overleg met de eigen huisarts. De binnenkomende gegevens werden genoteerd op optisch leesbare formulieren voor verwerking per computer.

Collega B. Makkink, patholoog-anatoom te Delft, werd bereid gevonden om de operatiepreparaten van eventuele carcinoompatiënten op te vragen en te beoordelen naar differentiatiegraad en tumoruitbreiding. Het totale materiaal uit ons onderzoek zou vergeleken worden met het systematisch verzamelde materiaal van in de samenwerkende Delftse ziekenhuizen behandelde colon- en rectumcarcinoompatiënten. Eén van de oncologische werkgroepen van de Delftse ziekenhuizen had namelijk de studie op zich genomen van alle colon- en rectumcarcinoompatiënten die in de periode 1973 – 1979 aldaar waren behandeld. Dit materiaal leek dus zeer geschikt voor vergelijking met de op een dergelijke wijze bestudeerde patiënten uit het Zoetermeerse onderzoek. Qua regio leek Delft geen slechte keus om als toetssteen te fungeren. Toen het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek voltooid was, bleek dat collega G.J. Heijmans, chirurg te Delft, het genoemde materiaal inmiddels in zijn proefschrift had bewerkt, hetgeen uiteraard dankbaar werd aanvaard (Heijmans, 1981).

Het schema voor het totale Zoetermeerse bevolkingsonderzoek is weergegeven in figuur 5 – III.

Figuur 5-III: Schema van het bevolkingsonderzoek te Zoetermeer



HOOFDSTUK 6

DEELNAME AAN HET BEVOLKINGSONDERZOEK

6.1 Respons in 1979

Het bestand van Zoetermeeders van 40 jaar en ouder telde bij het begin van het onderzoek 15.261 personen. De verdeling van deze populatie naar leeftijd en geslacht is weergegeven in tabel 6 – I.

Tabel 6-I: Leeftijds- en geslachtsverdeling totale populatie in 1979.

Leeftijd	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
40-54 jaar	4285	28,1	3924	25,7	8209	53,8
55-64 jaar	1818	11,9	1768	11,6	3586	23,5
65-74 jaar	945	6,2	1283	8,4	2228	14,6
75 + jaar	421	2,8	817	5,4	1238	8,1
Totaal	7469	48,9	7792	51,1	15261	100,0

In alfabetische volgorde werden wekelijks gemiddeld 500 enveloppen met testmateriaal verzonden. Door de alfabetische volgorde vond het rondsturen vrijwel aselekt plaats. In hoofdstuk 9 wordt aangegeven, waarom dit de respons nadelig kan hebben beïnvloed. Het was de bedoeling om telkens na een maand aan niet – deelnemers een herinnering te sturen. Dit bleek zeer tijdrovend en kostbaar, doordat de respons lager bleek dan oorspronkelijk was geraamd. Nadat aan 658 non – respondenten van de eerste 1337 aangeschrevenen een reminder was verzonden, werd deze activiteit, naar later bleek ten onrechte, gestaakt. De kleine groep van 1337 Zoetermeeders blijkt qua leeftijds – en geslachtsverdeling vergelijkbaar met de totale populatie (tabel 6 – II).

In 1979 bedroeg de totale respons van de mannen 49,2% en van de vrouwen 52,5%, ongeacht het zenden van reminders. Het percentage deelnemers bleek zowel voor mannen als vrouwen met de leeftijd af te nemen, over de hele linie was de respons onder vrouwen iets hoger dan onder mannen (tabel 6 – III). In tabel 6 – IV is de berekening aangegeven van de te verwachten respons, ingeval gedurende het gehele eerste onderzoekjaar systematisch aan non – respondenten een rappel zou zijn gestuurd. Als voorbeeld van deze berekening volgt die voor de

Tabel 6-II: Leeftijds- en geslachtsverdeling eerste 1337 aangeschrevenen in 1979.

Leeftijd	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
40-54 jaar	364	27,3	353	26,5	717	53,6
55-64 jaar	169	12,6	165	12,3	334	25,0
65-74 jaar	91	6,7	101	7,5	192	14,4
75 + jaar	32	2,4	62	4,7	94	7,0
Totaal	658	49,1	681	50,9	1337	100,0

Tabel 6-III: Totale respons naar leeftijd en geslacht in 1979.

	MANNEN			VROUWEN		
	Totaal	Respons		Totaal	Respons	
	n	n	%	n	n	%
40-54 jaar	4285	2243	52,3	3924	2290	58,4
55-64 jaar	1818	889	48,9	1768	935	52,8
65-74 jaar	945	411	43,4	1283	613	47,8
75 + jaar	421	133	31,6	817	257	31,4
Totaal	7469	3676	49,2	7792	4095	52,5

Tabel 6-IV: Invloed van rappel op de respons in 1979.

	Totaal	Eerste respons		Rappel Respons		Te verwachten respons	
	n	n	%	n	%	n	%
MANNEN							
40-54 jaar	4285	2182	50,9	178	34,3	2903	67,7
55-64 jaar	1818	873	48,0	76	21,1	1072	59,0
65-74 jaar	945	395	41,8	53	30,2	561	59,4
75 + jaar	421	129	30,6	21	19,0	185	43,9
Totaal	7469	3579	47,9	328	29,6	4729	63,2
VROUWEN							
40-54 jaar	3924	2231	56,9	168	35,1	2826	72,0
55-64 jaar	1768	913	51,6	76	27,6	1149	65,0
65-74 jaar	1283	600	46,8	48	27,1	785	61,2
75 + jaar	817	254	31,1	38	7,9	298	36,5
Totaal	7792	3998	51,3	330	29,1	5058	64,9

eerste regel van tabel 6 – IV, mannen van 40 t/m 54 jaar:

Totaal aantal	4285	100 %
Eerste respons	2182	50,9%

Non – respons 2103
 Respons na rappel 34,3%

Berekend over 2103 non –
 respondenten: 721

Te verwachten respons:
 $2182 + 721 = 2903$ 67,7%

Het systematisch toepassen van reminders zou in 1979 dus hebben geleid tot een toename van de respons van 14% voor mannen en bijna 12,5% voor vrouwen. Deze potentiële toename werd pas duidelijk bij de voorlopige evaluatie aan het eind van het eerste onderzoekjaar. Naar aanleiding hiervan werd tijdens de tweede ronde in 1980 opnieuw een poging gedaan om alle non – respondenten een rappel te sturen. Ook in 1980 lukte dit niet volledig, echter wel bij een veel groter deel van de populatie, namelijk de eerste 9019 inwoners uit het bestand.

Zoals in hoofdstuk 5 reeds werd vermeld, werd gedurende het eerste halfjaar van 1979 een zowel vleesloos als slakkenrijk dieet voorgeschreven, tijdens het tweede halfjaar een uitsluitend slakkenrijk dieet. Tabel 6 – V

Tabel 6-V: Respons in het eerste en tweede halfjaar 1979.

	GROEP I vleesloos en slakkenrijk dieet				GROEP II slakkenrijk dieet	
	exclusief rappel		inclusief rappel		n	%
	n	%	n	%		
Aangeschrevenen	6190	100	7527	100	7734	100
Deelnemers	3084	49,8	3955	52,5	3816	49,3

toont aan, dat de vleesrestrictie zeker geen negatieve invloed heeft gehad op de deelname. De respons in het eerste halfjaar bleek zelfs iets hoger dan in het tweede halfjaar, ook wanneer de eerste 1337 inwoners uit het bestand (toen nog rappels

werden toegepast) buiten beschouwing worden gelaten. Theoretisch zou het verschil in respons tussen eerste en tweede halfjaar nog veroorzaakt kunnen worden door een algemene daling van het deelnemerspercentage in de loop van het gehele jaar. Dat dit niet het geval was blijkt uit figuur 6 – VIII, waarin de respons in de loop van de tijd is weergegeven: hiertoe werd het bestand per jaar verdeeld in acht gelijke groepen, in chronologische volgorde.

Aangezien het toestaan van vlees in het dieet een verdubbeling van het aantal positieve Hemocult tests tot gevolg had, zonder dat dit gepaard ging met een overeenkomstige toename van het aantal pathologische bevindingen (zie hoofdstuk 7), werd bij de tweede onderzoekronde in 1980 het zowel vleesloze als slakkenrijke dieet als voorbereiding op de Hemocult test definitief ingevoerd.

6.2 Respons in 1980

Bij het begin van de tweede onderzoekronde in 1980 was het inwonersbestand tengevolge van verhuizing of overlijden met 4% verminderd tot 14.648 personen. Tabel 6 – VI en tabel 6 – VII geven de respons in 1980 op dezelfde wijze weer als voor 1979 is gebeurd in tabel 6 – III en tabel 6 – IV.

Tabel 6-VI: Totale respons naar leeftijd en geslacht in 1980.

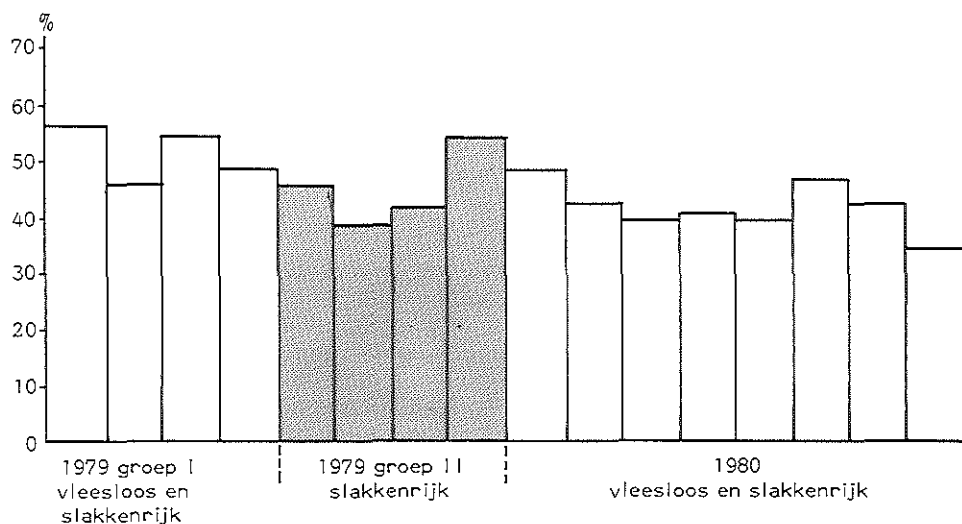
Leeftijd	MANNEN			VROUWEN		
	Totaal n	Respons n	Respons %	Totaal n	Respons n	Respons %
40–54 jaar	4130	1663	40,3	3823	1760	46,0
55–64 jaar	1734	706	40,7	1702	746	43,8
65–74 jaar	892	301	33,7	1251	465	37,2
75 + jaar	376	88	23,4	740	180	24,3
Totaal	7132	2758	38,7	7516	3151	41,9

De respons in het tweede onderzoekjaar bleek aanzienlijk lager dan in 1979, waarbij het verband met leeftijd en geslacht onveranderd bleef: afnemende respons met het toenemen van de leeftijd en over de hele linie een wat grotere deelname bij vrouwen. Indien het mogelijk was geweest om het verzenden van reminders het gehele jaar voort te zetten, zou de respons voor zowel mannen als vrouwen ruim 6% hoger zijn uitgevallen. Het deelname – percentage blijkt in 1980 gelijkmatiger over het hele jaar verdeeld te zijn dan in 1979 (figuur 6 – VIII).

Tabel 6-VII: Invloed van rappel op de respons in 1980.

	Totaal	Eerste respons		Rappel Respons		Te verwachten respons	
	n	n	%	n	%	n	%
MANNEN							
40-54 jaar	4130	1435	34,7	1335	17,1	1895	45,9
55-64 jaar	1734	624	36,0	512	16,0	802	46,2
65-74 jaar	892	266	29,8	265	13,2	349	39,1
75 + jaar	376	77	20,5	87	12,6	115	30,5
Totaal	7132	2402	33,7	2199	16,2	3168	44,4
VROUWEN							
40-54 jaar	3823	1525	39,9	1155	20,3	1993	52,1
55-64 jaar	1702	669	39,3	474	16,2	837	49,2
65-74 jaar	1251	407	32,5	331	17,5	555	44,4
75 + jaar	740	151	20,4	191	15,2	240	32,5
Totaal	7516	2752	36,6	2151	18,5	5102	48,4

Figuur 6-VIII: Deelname in de tijd voor 1979 en 1980 (bestand verdeeld in 8 gelijke groepen in chronologische volgorde).



6.3 Weigeringen

In 1979 bedroeg het percentage actieve weigeringen in totaal 1,2%. Binnen de groep van de 1337 eerst aangeschrevenen ("rappelgroep") was dit percentage bijna driemaal zo hoog als bij het overige bestand. De verdeling naar leeftijd en geslacht onder de weigeraars toont dat vooral de oudste leeftijdscategorie hoge weigeringspercentages had en dat vrouwen iets meer weigerden dan mannen. Zowel schriftelijke als telefonische weigeringen werden als zodanig geregistreerd.

In de tweede onderzoekronde steeg het percentage weigeringen op spectaculaire wijze: er trad bijna een vertienvoudiging op. Frappant is de overeenkomstige relatie met leeftijd en geslacht. In 1980 bleek echter het weigeren van deelname aan het Hemocult onderzoek nauwelijks of geen verband te houden met het al of niet toepassen van reminders (tabel 6-IX en tabel 6-X).

Tabel 6-IX: Actieve weigeringen naar leeftijd en geslacht in 1979 en 1980.

	1979			1980		
	Totaal n	Weigering n	%	Totaal n	Weigering n	%
MANNEN						
40-54 jaar	4285	21	0,5	4130	270	6,5
55-64 jaar	1818	19	1,0	1734	185	10,7
65-74 jaar	945	17	1,8	892	155	17,4
75 + jaar	421	19	4,5	376	107	28,5
Totaal mannen	7469	76	1,0	7132	717	10,1
VROUWEN						
40-54 jaar	3924	20	0,5	3823	238	6,2
55-64 jaar	1768	26	1,5	1702	186	10,9
65-74 jaar	1283	24	1,9	1251	232	18,5
75 + jaar	817	41	5,0	740	210	28,4
Totaal vrouwen	7792	111	1,4	7516	866	11,5

6.4 "Nieuwe" Zoetermeeders

Bij wijze van extra service werd in 1980 ook aan personen boven de leeftijd van 40 jaar, die na 1 oktober 1978 in Zoetermeer waren komen wonen en dus niet in het bestand voorkwamen, de gelegenheid geboden aan het bevolkingsonderzoek deel te nemen. Hiertoe werd van de afdeling bevolking van de gemeente een apart bestand verkregen. De lage respons en het opvallend hoge percentage weigeringen

Tabel 6-X: Weigeringen in relatie tot rappel in 1979 en 1980.

	1 9 7 9			1 9 8 0		
	"Rappelgroep" n=1337	Overigen n=13924	Totaal n=15261	"Rappelgroep" n=9019	Overigen n=5249	Totaal n=14648
Weigeringen	2,9 %	1,1 %	1,2 %	11,0 %	10,5 %	10,8 %

wordt vermoedelijk veroorzaakt door het feit dat deze groep de voorpubliciteit had gemist (tabel 6 – XI).

Tabel 6-XI: Deelname en weigeringen "nieuwe" Zoetermeeders in 1980.

	"Rappelgroep"		Overigen		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
Deelname	285	27,1	181	23,3	466	27,1
Weigering	193	20,4	178	22,9	371	21,5
Geen reactie	468	51,4	418	53,8	886	51,4
Totaal	946	100	777	100	1723	100

6.5 Verband tussen respons 1979 en 1980

Tot slot volgt in de tabellen 6 – XII en 6 – XIII

Tabel 6-XII: Relatie tussen deelname in 1979 en 1980.

	Deelname 1980		Geen deelname 1980		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
Deelname 1979	5219	34,2	2552	16,7	7771	50,9
Geen deelname 1979	690	4,5	6800	44,6	7490	49,1
Totaal	5909	38,7	9352	61,3	15261	100

een overzicht van de relatie tussen de deelname in respectievelijk 1979 en 1980. Tabel 6 – XII toont de werkelijke respons, waaruit blijkt dat 34,2% van de totale populatie

Tabel 6-XIII: Te verwachten deelname 1979 in relatie tot 1980.

	Deelname 1980		Geen deelname 1980		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
Deelname 1979	6572	43,1	3214	21,0	9786	64,1
Geen deelname 1979	231	1,5	5244	34,4	5475	35,9
Totaal	6803	44,6	8458	55,4	15261	100

tweemaal aan het onderzoek deelnam en 44,6% in het geheel niet. Tabel 6 – XIII geeft de aantallen en percentages deelnemers weer, zoals die te verwachten zouden zijn bij het consequent toepassen van reminders (zie toelichting bij tabel 6 – IV). In dat geval zou 43,1% van de Zoetermeeders tweemaal, en 34,4% geen van beide malen hebben deelgenomen.

HOOFDSTUK 7

TESTRESULTATEN EN GEVONDEN AFWIJKINGEN

7.1 Algemeen overzicht

In het eerste halfjaar van 1979 waren 81 Hemocult tests (2,0%) positief. Het achterwege laten van de vleesrestrictie uit het dieetvoorschrift leidde in het tweede halfjaar tot meer dan een verdubbeling van het percentage Hemocult – positieven: 4,4%. Merkwaardig genoeg bleek dit percentage in 1980, toen immers het vleesloze en slakkenrijke dieet definitief was ingevoerd, lang niet terug te keren tot het niveau van het eerste halfjaar 1979: 231 positieve tests, of 3,9% (tabel 7 – I). Tabel 7 – II

Tabel 7-I: Testresultaten in 1979 en 1980.

	1 9 7 9 – I			1 9 7 9 – II			1 9 8 0		
	vleesloos en slakkenrijk			slakkenrijk			vleesloos en slakkenrijk		
Totaal aantal	7527	100%		7734	100%		14648	100%	
Deelnemers	7527	52,5%	100%	3816	49,3%	100%	5909	40,3%	100%
Hemocult positief	81		2,0%	169		4,4%	231		3,9%

toont de verdeling naar leeftijd en geslacht van de Hemocult – positieve deelnemers. De twee perioden in 1979 tonen grote overeenkomst wat betreft de leeftijds- en geslachtsverdeling van Hemocult – positieve deelnemers. In beide perioden waren mannen vaker positief dan vrouwen, bij mannen nam het percentage positieve tests regelmatig toe met de leeftijd, bij vrouwen trad bij toenemende leeftijd eerst een daling op en pas daarna een flinke stijging. De verdubbeling van de positiviteit wordt vrijwel gelijkmatig in alle categorieën teruggevonden. Bij de testresultaten in 1980 is van het oorspronkelijke patroon echter niets meer terug te vinden.

Een overzicht van de bevindingen bij verder onderzoek van Hemocult – positieve personen wordt gegeven in tabel 7 – III.

Hoewel het aantal positieve tests verdubbelde, trad na opheffing van de vleesrestrictie een aanzienlijke daling op van het percentage neoplastische afwijkingen. Voor carcinomen daalde het percentage tot éénderde, het aantal

Tabel 7-II: Hemocult-positieve deelnemers naar leeftijd en geslacht.

	1979-I			1979-II			1980		
	Deelnemers	H-pos.	%	Deelnemers	H-pos.	%	Deelnemers	H-pos.	%
MANNEN									
40-54 jaar	1130	14	1,2	1113	51	4,6	1663	45	2,7
55-64 jaar	450	15	3,3	439	27	6,2	706	37	5,2
65-74 jaar	212	8	3,8	199	12	6,0	301	17	5,6
75 + jaar	81	7	8,6	52	8	15,4	88	4	4,5
Totaal mannen	1873	44	2,3	1803	98	5,4	2758	103	3,7
VROUWEN									
40-54 jaar	1135	14	1,2	1155	37	3,2	1760	64	3,6
55-64 jaar	485	4	0,8	450	13	2,9	746	30	4,0
65-74 jaar	322	12	3,7	291	11	3,8	465	24	5,2
75 + jaar	140	7	5,0	117	10	8,5	180	10	5,6
Totaal vrouwen	2082	37	1,8	2013	71	3,5	3151	128	4,1
Totaal M + V	3955	81	2,0	3816	169	4,4	5909	231	3,9

Tabel 7-III: Gevonden afwijkingen bij onderzoek van Hemocult-positieven.

	1979-I		1979-II		1980*	
	n	%	n	%	n	%
Hemocult pos.	81	100	169	100	208	100
Carcinoom	10	12,3	7	4,1	3	1,4
Adenoom	17	21,0	20	11,8	18	8,7
Diverse afwijkingen	38	46,9	66	39,1	52	25,0
Geen afwijkingen**	16	19,8	76	45,0	135	64,9

* exclusief de mensen die in 1979 ook reeds positief waren

** inclusief mensen die niet (volledig) werden onderzocht

gevonden adenomen daalde tot iets meer dan de helft. Het percentage patiënten, bij wie geen enkele afwijking kon worden vastgesteld, bleek eveneens ruim verdubbeld. In 1980 zette deze trend zich voort, met over de hele linie minder

afwijkingen. Dit zou verklaard kunnen worden doordat 5219 van de 5909 deelnemers uit 1980 (88,3%) ook reeds in 1979 hadden deelgenomen.

In tabel 7 – III zijn alle onderzochten slechts éénmaal geteld, zodat degenen die in 1979 een positieve test hadden en bij wie ook in 1980 het testresultaat positief uitviel, alleen bij 1979 zijn meegeteld. Dit betreft in totaal 23 mensen. Omstreeks de helft van hen waren in afwachting van endoscopische polypectomie wegens een reeds in 1979 gevonden adenomateuze poliep; enkele anderen bleken niet bereid om ten tweede male het volledige colononderzoek te ondergaan. Waarschijnlijk mede naar aanleiding van het bevolkingsonderzoek hadden alle drie meewerkende ziekenhuizen de apparatuur voor endoscopische polypectomie besteld. De levertijd bleek soms echter meer dan een jaar te bedragen.

Onder "diverse afwijkingen" werden alle gevonden colorectale of perianale afwijkingen verstaan die mogelijkerwijs aanleiding zouden kunnen geven tot een positieve Hemoccult: diverticulosis, diverticulitis, colitis, proctitis, Morbus Crohn, hemorrhoiden, bloedend perianaal eczeem, rectumprolaps, totale uterusprolaps met decubitus, condylomata lata (1x) of condylomata acuminata, benigne ulcus recti, en wat de endoscopist "vulnerabel rectumslijmvlies" noemde. Een patiënt in 1979 bleek een lintworm te hebben.

Van de 466 "nieuwe" Zoetermeeders (gevestigd na 1 oktober 1978), die in 1980 aan het bevolkingsonderzoek deelnamen – per definitie voor de eerste maal –, hadden 19 (4,1%) een positieve Hemoccult. De gevonden afwijkingen zijn vermeld in tabel 7 – IV.

Tabel 7-IV: Afwijkingen bij Hemoccult-positieve "nieuwe" Zoetermeeders in 1980.

	n	%
Hemoccult positief	19	100
Carcinoom	3	15,8
Adenoom	3	15,8
Diverse afwijkingen	2	10,5
Geen afwijkingen	11	57,9

Tabel 7 – V toont de relatie tussen de aard van de gevonden afwijkingen en het aantal positieve Hemoccult slides (1 tot 6). Er bleek geen duidelijk verband te bestaan tussen het aantal positieve slides en de gevonden afwijkingen. Evenmin bleek een duidelijk verband te bestaan tussen het aantal positieve slides en respectievelijk de leeftijd en het geslacht van de Hemoccult – positieve deelnemers. Deze laatste tabellen worden hier niet afgedrukt.

Ten einde zoveel mogelijk eventuele colorectale pathologie via het

Tabel 7-V: Relatie aantal positieve slides en gevonden afwijkingen.

	1 9 7 9 - I				1 9 7 9 - II				1 9 8 0			
	vleesloos 1/2+	slakkenrijk 3/4+	5/6+	totaal	vleesloos 1/2+	slakkenrijk 3/4+	5/6+	totaal	vleesloos 1/2+	slakkenrijk 3/4+	5/6+	totaal
Carcinoom	2	3	5	10	4	2	1	7	2	-	1	3
Adenoom	7	6	4	17	10	12	2	24	10	8	-	18
Diverse afwijkingen	21	11	6	38	41	21	4	66	28	19	5	52
Geen afwijkingen	14	2	-	16	61	11	5	77	92	33	10	135
Totaal	44	22	15	81	116	46	12	174	132	60	16	208

bevolkingsonderzoek op te sporen, werd aan de Zoetermeerse huisartsen gevraagd alle patiënten, die voor colononderzoek in aanmerking zouden komen, via het bevolkingsonderzoek te laten screenen en vervolgen. In totaal werden 63 patiënten na verwijzing door de huisarts onderzocht, waarvan 40 van 40 jaar en ouder. Slechts een kwart van de verwezenen bleek een positieve Hemocult te hebben. Maligne tumoren werden alleen gevonden bij Hemocult-positieve patiënten (zie tabel 7-VI).

Tabel 7-VI: Testresultaten en gevonden afwijkingen bij door de huisarts verwezen patiënten, voor zover 40 jaar of ouder.

	1 9 7 9		1 9 8 0		T O T A A L	
	H-negatief n = 20	H-positief n = 6	H-negatief n = 10	H-positief n = 4	H-negatief n = 30	H-positief n = 10
Carcinoom	-	2	-	2	-	4
Adenoom	-	1	-	-	-	1
Diverse afwijkingen	8	2	1	-	9	2
Geen afwijkingen	12	1	9	2	21	3

Tweederde van de verwezenen met negatieve Hemocult had in het geheel geen colorectale afwijking. Van de verwezenen bleek 10% een carcinoom te hebben, van de verwezenen met positieve Hemocult is dit 40%!

7.2 Maligne tumoren

In 1979 werden door middel van de screening 17 patiënten met een maligne darmtumor opgespoord, twee patiënten bleken na verwijzing door de huisarts een kwaadaardig darmgezwel te hebben. In 1980 leverde de screening drie nieuwe carcinoompatiënten op. Eén van hen had in 1979 niet aan het bevolkingsonderzoek deelgenomen, beide anderen hadden in 1979 een negatieve test gehad. Van de door de huisarts in 1980 verwezen patiënten hadden twee een carcinoom; één van hen had in 1979 een negatieve test, de ander had niet aan de eerste ronde deelgenomen. Van de "nieuwe" Zoetermeeders, die immers alleen in 1980 testmateriaal toegezonden kregen, werd bij drie personen een carcinoom ontdekt.

Schematisch kunnen de carcinoompatiënten als volgt worden weergegeven:

Opgespoorde carcinoompatiënten	
BEVOLKINGSONDERZOEK 1979	
via screening	17
na verwijzing	2
BEVOLKINGSONDERZOEK 1980	
via screening	3
1979 negatief : 2	
1979 geen test: 1	
na verwijzing	2
1979 negatief : 1	
1979 geen test: 1	
"nieuwe" Zoetermeeders	3
TOTAAL	27

Door de Zoetermeerse huisartsen werden in totaal 6 patiënten gemeld, bij wie anders dan via het bevolkingsonderzoek een colorectale tumor werd gevonden. Eén van hen had in het voorjaar van 1979 een negatieve Hemoccult test, een half jaar later bleek hij bij operatie helaas een reeds inoperabel coloncarcinoom te hebben. De overige vijf carcinoompatiënten hadden niet aan het bevolkingsonderzoek deelgenomen.

Uiteraard is de bedoeling van screening op colon- en rectumcarcinoom het opsporen van tumoren in een zodanig vroeg stadium van uitbreiding dat de prognose gunstig is. In de onderhavige onderzoeksperiode kan slechts een indruk worden verkregen van de prognose van de bij screening gevonden carcinoompatiënten. Voor vergelijking met de prognose bij klinische patiënten die via de gebruikelijke weg bij de specialist terechtkwamen, zijn heel bruikbaar de gegevens over klinische patiënten die door Heijmans (1981) in zijn proefschrift werden bewerkt. Hij analyseerde in de periode 1973 - 1979 323 klinische patiënten

met een colon- of rectumcarcinoom, die in de drie Delftse ziekenhuizen werden behandeld. Bij de vergelijking van onze patiënten met de Delftse patiënten zal dezelfde methodiek worden gehanteerd als die welke door Heijmans werd toegepast.

7.2.1 Geslachtsverdeling

Voor de vergelijking betreffende de verdeling in mannen en vrouwen werd uit het Zoetermeerse materiaal één patiënt weggelaten: een man met een maligne carcinoïd van het ileum, aangezien deze tumor niet in de indeling past (tabel 7-VII).

Tabel 7-VII: Geslachtsverdeling colon- en rectumcarcinoompatiënten in Delft en Zoetermeer.

	COLONCARCINOOM						RECTUMCARCINOOM					
	totaal		mannen		vrouwen		totaal		mannen		vrouwen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Delft (323)	164	100	73	44,6	91	55,4	159	100	100	62,9	59	37,1
Zoetermeer (22*)	13	100	7	53,8	6	46,2	9	100	5	55,6	4	44,4

*exclusief verwezenen en exclusief 1 patiënt met carcinoïd van het ileum

De bevinding van Heijmans en andere auteurs, dat de distributie over mannen en vrouwen voor de gezamenlijke tumoren gelijk is, waarbij rectumcarcinoom iets meer bij mannen voorkomt, wordt in ons materiaal min of meer bevestigd. Vanzelfsprekend zijn de Zoetermeerse getallen slechts klein en laten deze geen vergaande conclusies toe.

7.2.2 Leeftijdsverdeling

De verwachting was dat de Zoetermeerse patiënten gemiddeld jonger zouden zijn dan de Delftse patiënten. Twee patiënten uit het "klinische" materiaal waren jonger dan 40 jaar (zelfs beneden 30 jaar), hetgeen in Zoetermeer per definitie was uitgesloten.

Uit tabel 7-VIII blijkt dat de Zoetermeerse patiënten inderdaad gemid-

Tabel 7-VIII: Leeftijdsverdeling colon- en rectumcarcinoompatiënten in Delft en Zoetermeer.

	DELFT		ZOETERMEER	
	n	%	n	%
beneden 40 jaar	2	0,6	—	—
40-49 jaar	24	7,4	2	8,7
50-59 jaar	39	12,0	7	30,4
60-69 jaar	89	27,7	8	34,8
70-79 jaar	113	34,9	6	26,1
boven 80 jaar	56	17,4	—	—
totaal	323	100	23	100
gemiddelde leeftijd	68,3 jaar*		61,8 jaar	

*exclusief 2 patiënten jonger dan 40 jaar

deld jonger waren dan de klinische patiënten. Heijmans behandelt in zijn proefschrift vervolgens het delay, een aspect dat bij screening niet aan de orde is. Overigens bestonden bij de door de huisarts verwezen carcinoompatiënten de klachten een half tot zes (!) jaar.

7.2.3 Klachten

Tabel 7 – IX toont de frequentie van de voornaamste klachten. In het klinische

Tabel 7-IX: Voornaamste klachten.

	DELFT		ZOETERMEER	
	n	%	n	%
1. Bloedverlies	101	31,1	5	21,7
2. Afw. def. patroon	91	28,2	1	4,4
3. Pijn	58	18,0	3	13,0
4. Combinatie 1/2/3	32	9,9	1	4,4
5. Andere klachten	35	10,8	–	–
6. Geen klachten	6	1,9	13	56,5
Totaal	323	100	23	100

materiaal blijken bloedverlies per anum, afwijkend defaecatiepatroon en pijn in deze volgorde de meest voorkomende klachten te zijn. De door Heijmans genoemde patiënten zonder klachten kwamen ter analyse in verband met een hoge bezinking of anaemie, waarbij min of meer bij toeval een darmtumor werd gevonden. Ook bij de Zoetermeerse patiënten was bloedverlies per anum de meest voorkomende klacht, terwijl bij meer dan de helft van deze patiënten geen enkele klacht bestond, hoewel daar expliciet naar was gevraagd.

7.2.4 Rectaal toucher, rectoscopie en röntgenonderzoek

Heijmans benadrukt het belang van zowel rectaal toucher, scopie als röntgenonderzoek in combinatie, onder andere omdat in zijn patiëntenserie in 3 gevallen (1%) alleen het rectaal toucher positief was, in 9 gevallen (3%) toucher en scopie positief maar de colonfoto negatief, en bij 8 patiënten (2%) alleen de rectoscopie positief.

Bij de via screening opgespoorde Zoetermeerse carcinoompatiënten was in 6 gevallen (26%) alleen de rectoscopie positief, eveneens in 6 gevallen (26%) alleen de colon inloophoto positief, bij één patiënt (4%) waren zowel rectaal toucher als rectoscopie positief en in tien gevallen (43%) toonden zowel rectoscopie als colonfoto de tumor aan bij een negatief rectaal toucher. Eénmaal werd geen röntgenonderzoek verricht wegens een obstruerende rectumtumor, éénmaal ook

werd afgezien van rectoscopie, omdat op de röntgenfoto's een ondubbelzinnige, niet voor de rectoscoop bereikbare colontumor werd gezien.

Bij de door de huisarts verwezen patiënten was in twee gevallen alleen de colonfoto positief, in één geval waren rectaal toucher en rectoscopie positief, maar de foto negatief. De vierde verwezen patiënt had bij lichamelijk onderzoek een palpabele tumor rechts boven in de buik, de colonfoto wees op een 10 cm grote tumor in de flexura hepatica. In dit geval werd uiteraard geen rectoscopie verricht.

Dat zelfs door zorgvuldig colorectaal onderzoek niet altijd vermeden kan worden dat een tumor wordt gemist, bewijst de volgende ziektegeschiedenis:

Een 51-jarige man werd door de huisarts naar ons verwezen, omdat hij reeds sinds 2 jaar regelmatig bloed bij de ontlasting zag. In 1977 was een colon inloophoto gemaakt, met als uitslag: "Dit beeld past bij chronische ontsteking". In december 1978 had de patiënt van de huisarts een Hemocult mapje gekregen; het testresultaat was negatief. De Hemocult test die door ons in juni 1979 werd uitgereikt, toonde blauwkleuring op 5 van de 6 slides. Patiënt werd wederom verwezen voor röntgenonderzoek en rectoscopie. Op de röntgenfoto was mogelijk een poliep te zien in de flexura lienalis, de rectoscopie toonde geen afwijkingen. Aangezien het instrumentarium voor endoscopische polypectomie in het betreffende ziekenhuis in bestelling was, en de eventuele poliep althans op de foto geen maligne indruk maakte, werd pas in maart 1980 via de colonoscoop polypectomie verricht. Histologisch onderzoek toonde plaatselijk carcinoma in situ, de steel was vrij van tumorweefsel.

Bij controle in juli 1980 klaagde patiënt echter nog steeds over bloedverlies per anum. Patiënt werd opgenomen en bij sigmoïdoscopie werden op 16 en 18 cm van de anaalring twee poliepen gezien, de proefexcisie toonde carcinoomweefsel. Er werd aansluitend een lage anterior resectie verricht. De uitslag van de patholoog – anatoom luidde: "Rectumcarcinoom met transmurale uitbreiding, geen lymfkliermetastasen, resectieranden vrij van tumorweefsel". Patiënt herstelde voorspoedig van de ingreep, in oktober 1981 werd de tijdelijke A.P. opgeheven. Bij controle in januari 1981 had patiënt geen klachten, bij colonoscopie werden geen afwijkingen gevonden, een biopsie toonde geen maligniteit.

7.2.5 Tumorlocalisatie

Voor het vergelijken van de localisatie van de opgespoorde maligne tumoren met de bevindingen van Heijmans werden alle colorectale tumoren meegeteld, dus inclusief de tumoren bij verwezen patiënten. Dit komt neer op 28 tumoren: Van de in totaal 27 carcinoompatiënten hadden namelijk twee een dubbeltumor; het maligne carcinoïd van het ileum werd buiten beschouwing gelaten (tabel 7 – X).

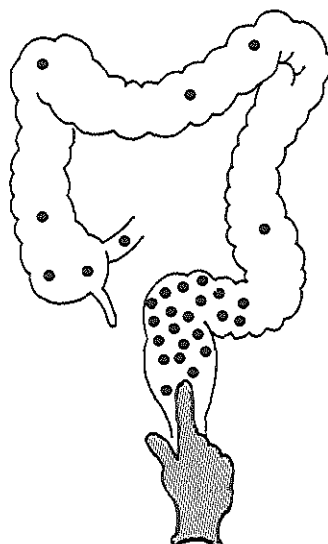
De spreiding van de 28 tumoren bij Zoetermeerse patiënten toont grote overeenkomst met het patroon dat Heijmans en ook andere auteurs beschrijven. Bij de indeling kunnen problemen ontstaan, doordat de diverse specialisten termen hanteren als "rectosigmoid, overgang sigmoid/descendens" e.d. Bij de Zoetermeerse patiënten werden tumoren van het rectosigmoid bij het rectum gerekend. Eenzelfde probleem ontstaat bij tumoren in de flexuren, deze werden voor ons materiaal bij het colon transversum ondergebracht. Figuur 7 – XI geeft nog eens op andere wijze de spreiding van de tumoren weer.

Tabel 7-X: Tumorlocalisatie

	DELFT		ZOETERMEER	
	n	%	n	%
Rectum	159	49,2	13	46,4
Sigmoid	58	18,0	8	28,6
Descendens	20	6,2	1	3,6
Transversum	29	9,0	3	10,7
Ascendens	27	8,4	2	7,1
Coecum	30	9,2	1	3,6
Totaal	323	100	28*	100

*1 patiënt had een dubbelcarcinoom

Figuur 7-XI: Tumorlocalisatie.



7.2.6 Therapie

De bij de Delftse en Zoetermeerse patiënten toegepaste therapie is samengevat in tabel 7 – XII.

Tabel 7-XII: Toegepaste therapie.

	DELFT		ZOETERMEER screening		ZOETERMEER verwezenen	
	n	%	n	%	n	%
Ileocoecalresectie	26	8,0	–	–	–	–
Hemicolectomie rechts	49	15,2	3	13,0	2	50,0
Transversectomie	17	5,2	–	–	–	–
Hemicolectomie links	16	5,0	1	4,3	–	–
Hoge anterior resectie	33	10,2	–	–	–	–
Lage anterior resectie	19	5,9	6	26,1	2*	50,0*
Rectumamputatie	47	14,6	–	–	–	–
Pull through	47	14,6	–	–	–	–
Endosc. polypectomie	–	–	6	26,1	1*	25,0*
Andere therapie	39	12,3	7	30,4	–	–
Totaal	323	100	23	100	5*	125*

*1 patiënt dubbel geteld: onderging eerst polypectomie en later lage anterior resectie

Het totaal van 28 Zoetermeerse patiënten is ogenschijnlijk één teveel; dit wordt veroorzaakt door de genoemde patiënt, bij wie aanvankelijk polypectomie werd verricht, doch later alsnog een lage anterior resectie.

Onder "andere therapieën" werden in Delft verstaan: electrocoagulatie, alleen radiotherapie en de operatie volgens Hartmann. Uit de tekst van Heijmans' proefschrift blijkt dat met electrocoagulatie niet bedoeld werd de polypectomie met de thermische lis – dit werd bij telefonische navraag nogmaals bevestigd. Bij de Zoetermeerse populatie werd met andere therapieën achtereenvolgens bedoeld: 2x een palliatieve operatie, 3x een sigmoïdrectie, 1x een sigmoïdotomie waarbij een carcinomateuze poliep werd verwijderd en bij één patiënt is de operatietechniek onbekend, aangezien hij vóór de operatie naar elders verhuisde.

Opvallend is voornamelijk het feit dat bij de Zoetermeerse patiënten die in opzet curatief werden geopereerd, geen rectumamputaties werden verricht, zodat geen van hen een definitieve anus praeternaturalis kreeg, en in de tweede plaats het feit dat in bijna een kwart van de gevallen kon worden volstaan met endoscopische polypectomie.

7.2.7 Classificatie

Tabel 7 – XIII geeft een vergelijking van de tumoruitbreiding tussen de Delftse

Tabel 7-XIII: Tumorclassificatie.

STADIUM	DELFT		ZOETERMEER screening		ZOETERMEER verwezenen		ZOETERMEER totaal	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dukes A	54	19,9	10	43	2	50	12	44
Dukes B	106	39,0	6	26	1	25	7	26
Dukes C	45	16,5	3	13	1	25	4	15
Dukes D	67	24,6	4	18	–	–	4	15
Totaal	272	100	23	100	4	100	27	100

en Zoetermeerse patiënten weer, volgens de in hoofdstuk 2 reeds genoemde, door Turnbull e.a. (1967) gemodificeerde indeling in stadia van Dukes. Heijmans geeft in zijn proefschrift niet aan, waarom in zijn overzicht slechts 272 van de 323 patiënten zijn geclassificeerd. Terwille van de overzichtelijkheid wordt deze indeling hieronder nogmaals genoemd:

- Dukes – A:** tumor beperkt tot de darmwand
- Dukes – B:** tumor door darmwand heen, geen lymfkliermetastasen
- Dukes – C:** tumor door darmwand heen, wel lymfkliermetastasen
- Dukes – D:** metastasen op afstand en/of doorgroei in aangrenzende organen.

De verdeling over de Dukes stadia is zowel in de gescreende populatie als bij de verwezen patiënten aanmerkelijk gunstiger dan in het klinische materiaal. Hoewel de aantallen te klein zijn voor een gefundeerde beoordeling, blijkt de verdeling bij de verwezen patiënten zelfs gunstiger dan bij de via screening opgespoorde patiënten. Dit gegeven past echter zeer wel bij de opvatting van Holliday (1979), dat vroegdiagnostiek bij patiënten met klachten de prognose niet verbetert, omdat tumoruitbreiding niet gerelateerd zou zijn aan de duur van de klachten.

7.2.8 Aantal positieve slides

Er bleek geen enkele relatie te bestaan tussen het aantal positieve slides en de localisatie of de mate van uitbreiding van de maligne tumoren, een zelfde bevinding als reeds eerder werd vermeld met betrekking tot overige aandoeningen, leeftijd en geslacht van Hemoccult – positieve deelnemers.

7.3 Adenomen

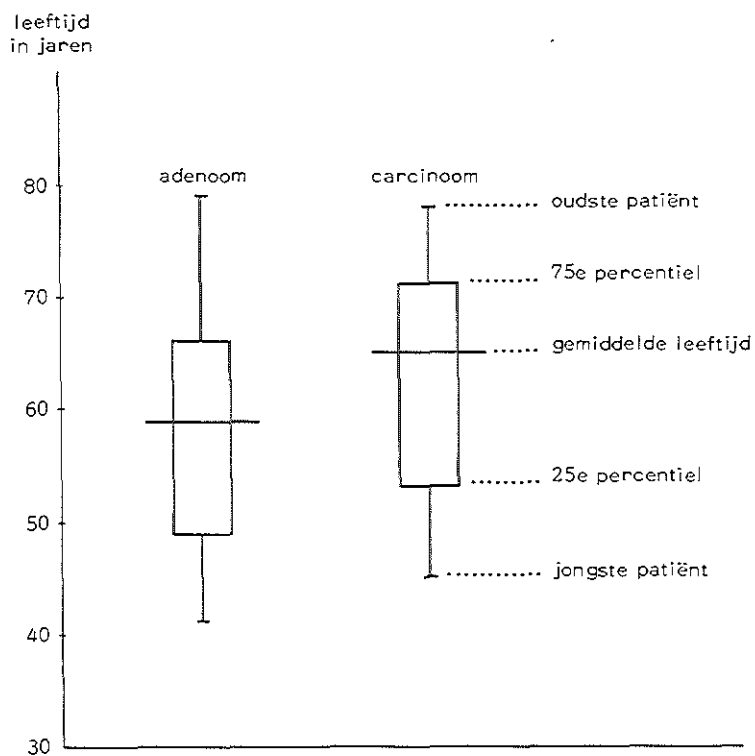
Er zijn ook uit het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek aanwijzingen gekomen voor een relatie tussen de aanwezigheid van adenomateuze poliepen en het ontstaan van colorectale carcinomen. Negen van de 27 carcinoompatiënten (33,3%) hadden naast hun maligne tumor tevens één of meer adenomateuze poliepen; 7 van de 27 patiënten (25,9%) hadden een tumor die door de endoscopist werd beschreven als een gesteelde of sessiele poliep, met meestal wel tekenen van mogelijke maligniteit, zoals bloeding of ulceratie. Eénmaal was een proefexcisie uit een poliep benigne, volledig histologisch onderzoek na polypectomie toonde echter maligne ontaarding aan.

Er waren twee patiënten die een dubbelcarcinoom bleken te hebben; de eerste werd eerder in dit hoofdstuk uitvoerig beschreven, de tweede had twee als adenomen imponerende poliepen, waarvan één een carcinoma in situ bevatte en de andere een reeds infiltrerend carcinoom.

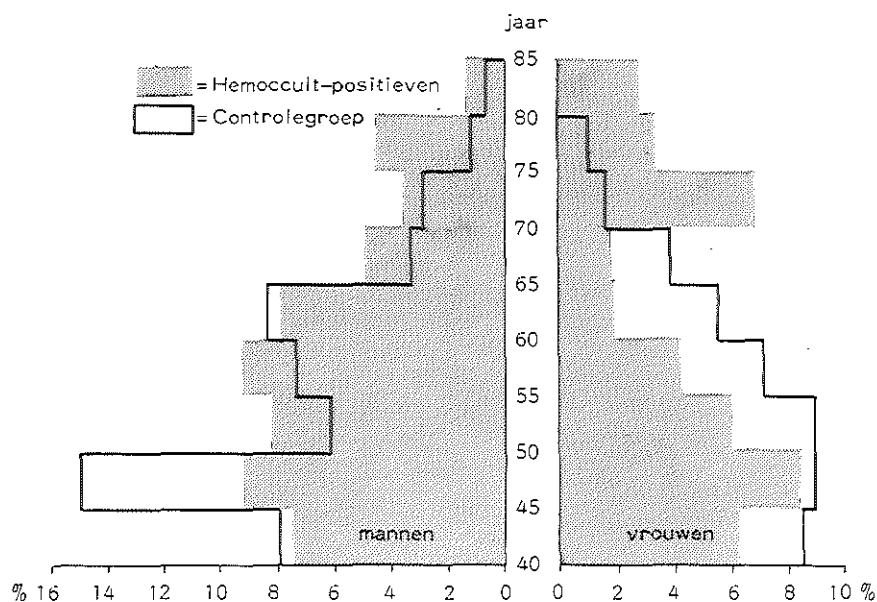
Zoals in de literatuur wordt aangegeven (zie hoofdstuk 2), zijn patiënten met adenomateuze poliepen gemiddeld jonger dan carcinoompatiënten (voor zover het colon en rectum betreft). Hieruit kan grofweg een indruk worden verkregen omtrent de eventuele duur van het proces waarbij een carcinoom zich uit een adenoom ontwikkelt. In ons materiaal wordt dit eveneens weerspiegeld (fig. 7 – XIV). De gemiddelde leeftijd van onze carcinoompatiënten is 66 jaar, die van de adenoompatiënten 59 jaar. Helaas is slechts van een klein deel van de adenomateuze poliepen zowel de histologische bouw als de mate van celatypie bekend. Van de wel getypeerde adenomen waren 29 tubulaire, 5 tubulo – villeuze en 3 villeuze adenomen. Vijf adenomen toonden ernstige celatypie (tot precancereus), 11 matige en 13 geringe atypie. Van 34 adenomateuze poliepen werd noch de histologische architectuur, noch de mate van atypie vermeld.

7.4 De waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek

Om na te gaan in hoeverre het afnemen van een anamnese en het verrichten van lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek nuttig is bij het screenen op colorectale tumoren, werden deze gegevens bij Hemoccult – positieve personen vergeleken met die bij een controlegroep. Tengevolge van de problemen bij de "matching" van controlepersonen (zie hoofdstuk 5) tonen de twee groepen duidelijke verschillen in leeftijdsverdeling: de controlegroep is jonger dan de groep positieven (fig. 7 – XV). De verdeling naar geslacht is voor beide groepen wel ongeveer gelijk. Ook bleken de verschillen in urbanisatiegraad niet zodanig, dat daarmee bij onderlinge vergelijking rekening gehouden zou moeten worden. Er zou dus alleen voor de



Figuur 7-XIV: Leeftijdsverdeling carcinoom- en adenoompatiënten.



Figuur 7-XV: Leeftijds- en geslachtverdeling Hemocult-positieven en controlepersonen in 1979.

leeftijd gestandaardiseerd moeten worden. Het aantal positieve bevindingen bleek echter zo gering, dat standaardisatie voor de leeftijd slechts pseudo – betrouwbaarheid van de gegevens zou suggereren. Hieronder wordt in het kort een overzicht gegeven van de invloed van de bestudeerde factoren.

Bij het afnemen van de anamnese werd, na het verzamelen van enige sociografische gegevens, geïnformeerd naar indicatoren voor voedingsgewoonten: vegetarisme, het als regel eten van wit of bruin brood en extra zoutgebruik. Deze vragen werden uitsluitend in de lijst opgenomen om eventueel een relatie met colorectale tumoren op het spoor te komen. Zoals eigenlijk wel verwacht, werd een dergelijke relatie niet gevonden. Vervolgens werd gevraagd in hoeverre de respondenten het voorgeschreven dieet hadden gevolgd en werd geïnformeerd naar het gebruik van medicamenten, de aanwezigheid of het hebben doorgemaakt van diverse aandoeningen, alles met het oog op eventuele beïnvloeding van de uitslag van de Hemoccult test. Tenslotte werd een familie anamnese afgenomen.

In tabel 7 – XVI worden de factoren die eventueel het testresultaat zouden kunnen beïnvloeden, weergegeven voor de groep positieven en de controlegroep. De frequentie van bloedend tandvlees was aanzienlijk hoger onder de positieven dan in de controlegroep. Dat de medicamenten die soms aanleiding kunnen geven tot gastroïntestinaal bloedverlies meer door de Hemoccult – positieven dan door controlepersonen werden gebruikt, ligt voor de hand. Verwonderlijk is echter de viermaal zo hoge frequentie van het gebruik van vitamine C in de groep positieven, terwijl op grond van literatuurgegevens het tegendeel kon worden verwacht.

Peptische ulcera kwamen bij Hemoccult – positieven meer in de anamnese voor dan bij controlepersonen. Deze relatie is aannemelijk, anderzijds zal hierbij het leeftijdsverschil tussen beide groepen een rol gespeeld kunnen hebben. Hemorroiden bleken zowel bij Hemoccult – positieven als bij de controles een zeer frequente aandoening. Er lijkt dus nauwelijks enige samenhang tussen een positieve Hemoccult en de aanwezigheid van aambeien. Bij het afnemen van de familieanamnese kwamen bijna geen positieve antwoorden, mede omdat vrijwel niemand voldoende op de hoogte bleek van de relevante familiegegevens.

Dat onder de Hemoccult – positieven het aantal gastroïntestinale klachten groter zou zijn dan onder de controle personen, was te verwachten. Alle bij colorectale tumoren (en helaas evenzeer bij andere aandoeningen) voorkomende symptomen scoorden hoger in de groep positieven, en nog hoger in de groep carcinoompatiënten (tabel 7 – XVII). Niettemin bleek ruim de helft van de Hemoccult – positieven geen enkele klacht te hebben en ook onder de carcinoompatiënten was dit nog bij 42,1% het geval. De aantallen carcinoompatiënten met klachten zijn zo klein en verschillen in verdeling zo weinig van de Hemoccult – positieve groep, dat aan het voorkomen van de klachten nauwelijks een voorspellende waarde kan worden toegekend.

In de groep Hemoccult – positieven werden wat meer afwijkingen gevonden dan in de controlegroep, soms afwijkingen die rechtstreeks met anaal bloedverlies

Tabel 7-XVI: Factoren die mogelijk de Hemoccult test beïnvloeden.

	Positieven n = 250		Controles n = 274	
	n	%	n	%
Neusbloeding	1	0,4	1	0,4
Bloedend tandvlees	12	4,8	5	1,8
MEDICAMENTEN				
Pijnstillers	17	6,8	11	4,1
Anticoagulantia	10	4,0	7	2,6
Vitamine C	6	2,4	2	0,7
IJzerpreparaten	4	1,6	1	0,4
DOORGEMAAKTE ZIEKTEN				
Hernia diafragmatica	7	2,8	1	0,4
Levercirrhose	-	-	-	-
Ulcus pepticum	43	17,2	34	12,4
Maagcarcinoom	-	-	-	-
Ziekte van Crohn	4	1,6	-	-
Colitis ulcerosa	4	1,6	-	-
Polyposis coli	1	0,4	1	0,4
Proctitis	5	2,0	2	0,7
Diverticulosis	6	2,4	5	1,8
Diverticulitis	1	0,4	4	1,5
Hemorrhoiden	95	38,0	95	34,7
Andere ziekten	70	28,0	32	11,7
Maagoperatie	21	8,4	10	3,6
Darmoperatie*	37	14,8	62	22,6
Galblaasoperatie	19	7,6	19	6,9
Kanker	9	3,6	12	4,4
Niet onderzocht	14	5,6	-	-

*inclusief appendectomie

in verband konden worden gebracht (fissura ani, rectumprolaps, rectumtumor, inwendige hemorrhoiden). Het verschil betreffende uitwendige hemorrhoiden is veel minder uitgesproken dan wat betreft inwendige aambeien. Ook het rectaal toucher leverde slechts een bescheiden bijdrage aan de (vroeg -)diagnostiek (tabel 7 - XVIII), waarmee niet gezegd wil zijn dat het rectaal toucher bij het lichamelijk

Tabel 7-XVII: Bij anamnese gemelde klachten in 1979.

	Positieven n = 250		Controles n = 274		Ca patiënten n = 19	
	n	%	n	%	n	%
Anorexie	6	2,4	1	0,4	1	6
Vermagering	4	1,6	1	0,4	-	-
Slikklachten	1	0,4	1	0,4	-	-
Horror carnis	1	0,4	1	0,4	-	-
Buikpijn	20	8,0	10	3,6	2	12
Opgeblazen gevoel	31	12,4	10	3,6	3	18
Flatulentie	32	12,8	18	6,6	3	18
Verand.def.patroom	6	2,4	1	0,4	1	6
Obstipatie	20	8,0	11	4,0	1	6
Diarrhee	5	2,0	1	0,4	-	-
Anaal bloedverlies	39	15,6	3	1,1	3	18
Loze aandrang	7	2,8	1	0,4	1	6
Pijn na defaecatie	6	2,4	-	-	1	6
Geen klachten	119	47,6	220	80,3	8	42
Niet onderzocht	14	5,6	-	-	-	-

onderzoek in het algemeen niet belangrijk is. Ingeval van screening op colon - en rectumcarcinoom behoeft van het rectaal toucher (het oorspronkelijke idee voor het bevolkingsonderzoek) echter niet veel verwacht te worden.

Figuur 7 - XIX toont de vergelijking tussen de genoemde groepen betreffende Hb, BSE en ijzersaturatie (het quotiënt van het serumijzer en de totale ijzerbindingscapaciteit).

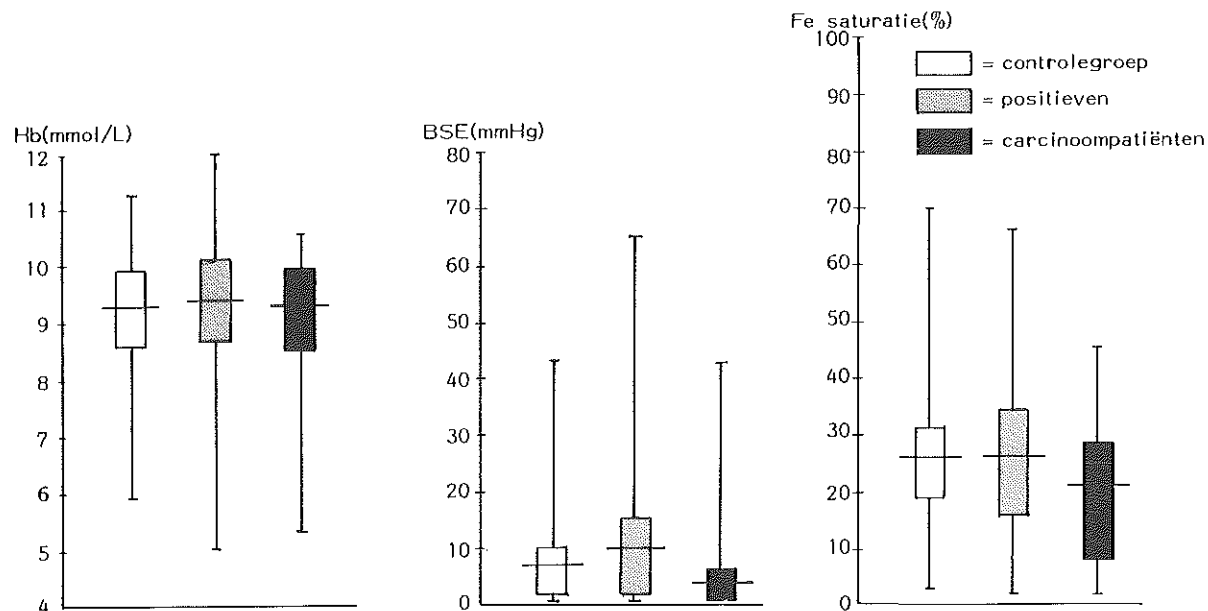
Aangezien de geslachtsverdeling in alle 3 groepen nagenoeg gelijk was, is afzonderlijke weergave voor mannen en vrouwen achterwege gelaten. Het enige

Tabel 7-XVIII: Bevindingen bij lichamelijk onderzoek in 1979.

	Positieven n = 250		Controles n = 274		Ca patiënten n = 19	
	n	%	n	%	n	%
Icterus	1	0,4	—	—	—	—
Palpabele weerstand	1	0,4	1	0,4	2	10
Anale fistel	1	0,4	—	—	—	—
Rectumprolaps	5	2,0	1	0,4	—	—
Fissura ani	8	3,2	—	—	—	—
Uitw.hemorrhoiden	87	34,8	84	30,7	6	31
RECTAAL TOUCHER						
Hypertone sfincter	14	5,6	7	2,6	—	—
Prostaathypertrofie*	7	4,7	5	3,3	3	27
Hobbelige prostaat *	4	2,7	2	1,2	—	—
Palpabele weerstand	5	2,0	1	0,4	1	5
Inw.hemorrhoiden	24	9,6	5	1,9	1	5
Bloed aan handschoen	2	0,8	—	—	—	—
Diverse afwijkingen	27	10,8	13	4,7	—	—
Niet onderzocht	14	5,6	—	—	—	—

*percentage van de mannen

opvallende is de lage ijzersaturatie in de groep carcinoompatiënten. Wellicht heeft ijzergebrek enige predictieve waarde voor het bestaan van een colorectale tumor. De overlap met de waarden gevonden in de twee andere groepen is evenwel groot. In het algemeen kan worden gesteld dat, hoewel bij individuele patiënten het vinden van een ijzergebreksanemie of een verhoogde bezinking alleszins nadere analyse wettigt, het nut van bloedonderzoek bij screening op colon- en rectumcarcinoom op zijn minst twijfelachtig is.



Figuur 7-XIX: Hemoglobine, bezinkingssnelheid en ijzersaturatie bij controlegroep, Hemocult-positieven en carcinoompatiënten (voor legenda zie figuur 7-XIV).

HOOFDSTUK 8

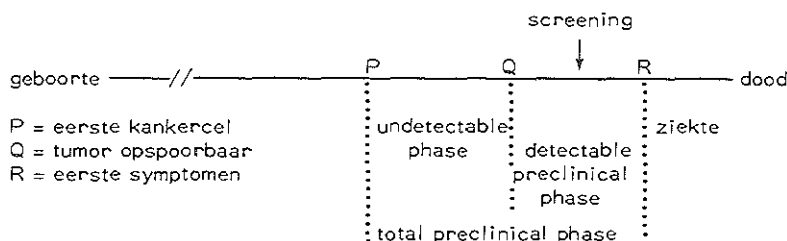
KOSTEN EN BATEN VAN HET BEVOLKINGSONDERZOEK

Vroege opsporing van kanker staat in het middelpunt van de belangstelling. Hiervoor zijn minstens twee duidelijke redenen aan te geven: in de eerste plaats zijn noch van preventieve noch van therapeutische ontwikkelingen binnen afzienbare tijd wonderen te verwachten, in de tweede plaats bestaat er de intuïtieve opvatting dat vroege opsporing van maligne tumoren de overlevingskansen vergroot. Dat de beoordeling van het nut van kankerscreening erg moeilijk is, zal in dit hoofdstuk worden geïllustreerd aan de hand van een aantal epidemiologische basisbegrippen, die later in het hoofdstuk zullen worden toegepast op de gegevens uit het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek.

8.1 Enkele epidemiologische basisbegrippen

De levenslijn van een individu, bij wie zich in de loop van het leven een carcinoom ontwikkelt, kan schematisch worden weergegeven als in figuur 8-1.

Figuur 8-1: De "detectable preclinical phase"



Op P ontstaat de maligne degeneratie van een cel. De eerste tijd kan het carcinoom nog niet worden ontdekt door een screeningstest. Bij Q is de tumor voldoende groot geworden om via screening opgespoord te worden. Hoe snel Q na P komt, hangt af van de aard van het carcinoom en van de aard van de toegepaste testmethode. Op punt Q gaat dus de "undetectable phase" over in de "detectable preclinical phase" of DPCP. Op R manifesteren zich de eerste klinische symptomen; daar eindigt dus de DPCP en begint de klinische ziekte. Het doel van de screening is het opsporen

van tumoren die nog niet tot klinische verschijnselen hebben geleid en die zich dus in de "detectable preclinical phase" bevinden. Tumoren in de DPCP hebben een incidentie (het aantal nieuwe gevallen), en een prevalentie (het totaal aantal aanwezige gevallen); de DPCP heeft bovendien een zekere duur, die berekend kan worden uit incidentie en prevalentie. Ten einde een screeningstest te beoordelen is het van belang te weten hoe de sensitiviteit is (hoeveel van de aanwezige carcinomen met de test zijn op te sporen), hoe de specificiteit is (hoeveel van de mensen zonder carcinoom ook een negatieve test hebben) en hoe de voorspellende (predictieve) waarde van de test is, met andere woorden: hoeveel van de mensen met een positieve test een carcinoom blijken te hebben. Dit kan schematisch worden weergegeven in een "waarheidstabel" (fig 8 – II).

Figuur 8-II: "Waarheidstabel"

	Carcinoom	Geen Carcinoom	Totaal
Test positief	a	b	a + b
Test negatief	c	d	c + d
Totaal	a + c	b + d	N=a+b+c+d
	Sensitiviteit = $a/(a+c)$		
	Specificiteit = $d/(b+d)$		
	Predict. waarde = $a/(a+b)$		

Uit een bevolkingsonderzoek komt men in principe alleen a en b te weten: mensen met een positieve test, die al of niet een carcinoom blijken te hebben. Hieruit kan de predictieve waarde worden berekend. Van de mensen met een negatieve test is niet bekend of zij wel of niet een tumor hebben, zodat noch de sensitiviteit noch de specificiteit exact te bepalen is. De specificiteit kan echter wel vrij eenvoudig worden benaderd.

Wanneer, zoals meestal het geval zal zijn, het aantal carcinomen in een populatie klein is, kan men (b + d) bij benadering gelijk stellen aan het totale aantal gescreenden (N). Dit totaal is bekend. Nu kan men de "non-specificiteit" berekenen als b/N en de specificiteit als $1 - b/N$.

Het benaderen van de sensitiviteit is veel minder betrouwbaar. Om een indruk te krijgen van het aantal "gemiste" carcinomen kan men de test – negatieven gedurende een bepaalde periode, bijvoorbeeld een jaar, vervolgen. Hierbij wordt dan aangenomen dat de carcinomen die zich in deze periode openbaren, reeds als DPCP prevalent waren op het moment van de screening, doch dat ze door de test zijn gemist. Op deze wijze verkrijgt men een getal dat voor de c in de "waarheidstabel" kan worden gebruikt.

8.2 Toepassing op het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek

Wanneer wij de epidemiologische theorieën willen toepassen op het onderhavige bevolkingsonderzoek, stuiten wij op een aantal problemen, waarmee voor de start van het onderzoek onvoldoende rekening was gehouden.

a. Door de wijziging in het dieet, halverwege het onderzoekjaar 1979, veranderde één van de eigenschappen van de testmethode en dus ook van de DPCP, aangezien deze afhankelijk is van de biologische gevoeligheid van de test. Dat het oorspronkelijke dieet in het tweede onderzoekjaar weer in ere werd hersteld, maakt de zaak in dit opzicht nog ingewikkelder.

b. Tijdens de eerste onderzoekronde openbaarde zich één carcinoom bij een patiënt, bij wie zes maanden tevoren de Hemocult test negatief was. Aangezien de tumor helaas reeds inoperabel was, moet worden aangenomen dat deze tijdens het ontlastingsonderzoek reeds aanwezig is geweest. Bij nadere informatie bleek echter dat de patiënt ten tijde van de test wegens bestaande buikklachten een zacht (!) dieet voorgeschreven had gekregen, waardoor de "fout – negativiteit" van de test weer zou kunnen worden betwijfeld.

c. In 1980 werden 3 carcinomen ontdekt bij mensen die in de eerste ronde Hemocult – negatief waren. De vraag doet zich hierbij voor, of deze tumoren tijdens de eerste ronde "detectable" zijn geweest, met andere woorden: of het hier incidente of prevalentie tumoren betrof.

d. Met uitzondering van de onder b. genoemde patiënt werd geen enkele carcinoompatiënt meer door de plaatselijke huisartsen gemeld, die tevoren een negatieve test had. Hoewel met de huisartsen duidelijke afspraken dienaangaande waren gemaakt en ook enkele carcinoompatiënten werden gemeld (geen van hen had aan de screening deelgenomen), kan niet met zekerheid worden aangenomen dat alle informatie ook werkelijk is doorgekomen.

e. De deelnemers uit 1980 kunnen worden onderverdeeld in vier geselecteerde groepen: zij die in 1979 deelnamen inclusief vleesbeperking, zij die in 1979 deelnamen zonder vleesbeperking en zij die niet in 1979 deelnamen, verdeeld naar "oude" en "nieuwe" Zoetermeesters. In verband met bovengenoemde verwarrende omstandigheden zullen voor de berekening van sensitiviteit en specificiteit alleen de gegevens uit 1979 worden gebruikt, waarbij de in 1980 alsnog opgespoorde tumoren (zie c.) dienen om te filosoferen over de "fout – negativiteit". Deze tumoren worden tevens betrokken bij de speculaties over prevalentie en incidentie.

8.2.1 *Sensitiviteit van de Hemocult test*

In tabel 8 – III zijn verschillende berekeningen weergegeven volgens de "waarheidstabel".

Tabel 8-III: Berekeningen van sensitiviteit, specificiteit en predictieve waarde van de Hemocult test in 1979.

1979-I vleesloos + slakkenrijk dieet uitgaande van 1 "fout-negatieve" test 1979-I vleesloos + slakkenrijk dieet uitgaande van 4 "fout-negatieve" tests

	Ca	geen Ca	Totaal		Ca	geen Ca	Totaal
Hemocult +	10	71	81	Hemocult +	10	71	81
Hemocult -	1	3873	3874	Hemocult -	4	3870	3874
Totaal	11	3944	3955	Totaal	14	3941	3955

Sensitiviteit = $10 : 11 = 90,9\%$

Specificiteit = $d:(b+d)=3873:3944=98,2\%$

Specificiteit = $1-(b/N)=1-\frac{71}{3955} = 98,2\%$

Predict.waarde = $10 : 81 = 12,3\%$

Sensitiviteit = $10 : 14 = 71,4\%$

Specificiteit = $d:(b+d)=3870:3941=98,2\%$

Specificiteit = $1-(b/N)=1-\frac{71}{3941} = 98,2\%$

Predict.waarde = $10 : 81 = 12,3\%$

1979-II slakkenrijk dieet

	Ca	geen Ca	Totaal
Hemocult +	7	162	169
Hemocult -	0	3647	3647
Totaal	7	3809	3816

Sensitiviteit = $7 : 7 = 100\%$

Specificiteit = $d:(b+d)=3647:3809=95,7\%$

Specificiteit = $1-(b/N)=1-\frac{162}{3816} = 95,8\%$

Predict.waarde = $7 : 169 = 4,1\%$

1979 totaal
uitgaande van 1 "fout-negatieve" test

	Ca	geen Ca	Totaal
Hemocult +	17	233	250
Hemocult -	1	7520	7521
Totaal	18	7753	7771

Sensitiviteit = $17 : 18 = 94,4\%$

Specificiteit = $d:(b+d)=7520:7753=97,0\%$

Specificiteit = $1-(b/N)=1-\frac{233}{7771} = 97,0\%$

Predict.waarde = $17 : 250 = 6,8\%$

1979 totaal
uitgaande van 4 "fout-negatieve" tests

	Ca	geen Ca	Totaal
Hemocult +	17	233	250
Hemocult -	4	7517	7521
Totaal	21	7750	7771

Sensitiviteit = $17 : 21 = 81,0\%$

Specificiteit = $d:(b+d)=7517:7750=97,0\%$

Specificiteit = $1-(b/N)=1-\frac{233}{7771} = 97,0\%$

Predict.waarde = $17 : 250 = 6,8\%$

De eerder genoemde carcinoompatiënten uit 1980, bij wie de test in 1979 negatief was, waren allen deelnemers uit het eerste halfjaar, waarbij vleesloos dieet werd voorgeschreven. Door deze patiënten wel of niet als gemist op te vatten, kan respectievelijk een laagste en een hoogste waarde voor de sensitiviteit worden berekend. De hierboven onder b. genoemde inoperabele patiënt wordt wel als gemist beschouwd. Op deze wijze berekend zou de sensitiviteit van de Hemocult test bij toepassing van een vleesloos dieet tussen 71,4 en 90,9% bedragen. Aangezien tot op het moment van het schrijven van deze dissertatie geen patiënten werden gemeld, die na een negatieve Hemocult test in het tweede halfjaar van 1979 een colorectaal carcinoom ontwikkelden, kan de sensitiviteit bij toestaan van vlees in de voeding niet anders dan op 100% worden berekend.

8.2.2 Specificiteit van de Hemocult test

Uit tabel 8-I wordt duidelijk dat de drie eventueel gemiste tumoren niet van invloed zijn op de specificiteit: in beide gevallen bedraagt deze, bij vleesloos dieet, 98,2%. Bij het toestaan van vlees wordt de specificiteit 2,5% lager. De uitkomsten van de berekeningen illustreren overigens fraai de betrouwbaarheid van de formule $1 - b/N$, wanneer men deze vergelijkt met de formule $d/(b + d)$.

8.2.3 Predictieve waarde van de Hemocult test

Het toestaan van vlees in het dieet blijkt een duidelijke vermindering van de predictieve waarde tot gevolg te hebben gehad: bij vleesrestrictie bedraagt deze 12,3%, het drievoudige van de waarde indien vlees werd toegestaan (4,1%).

8.2.4 Prevalentie en incidentie van darmkanker, rendement van de procedure en de duur van de DPCP

Prevalentie is een abstract begrip, aangezien het werkelijk aanwezige aantal tumoren in een populatie nooit bekend is. Colette (1976) noemt het totaal aantal bekende tumoren liever het "treffergetal". In 1979 werden onder 7771 deelnemers 17 tumoren opgespoord en er werd één tumor zeker gemist. Het treffergetal wordt dan $18/7771 = 0,0023163$ of 232 per 100.000 mensen ouder dan 40 jaar. Betrekken wij de door de huisarts verwezen patiënten erbij (in 1979 26 mensen, waarvan twee een carcinoom bleken te hebben), dan wordt de berekening $20/7797 = 0,002565$ of 257 per 100.000. In 1980 werden bij 5909 deelnemers aan de screening 3 carcinen opgespoord, bij 14 verwezenen werden nog eens 2 tumoren gevonden. Het treffergetal wordt dan $3/5909 = 0,0005077$ of 51 per 100.000, respectievelijk $5/5923 = 0,0008441$ of 84 per 100.000. Het ligt voor de hand om de daling van het treffergetal toe te schrijven aan de reeds in 1979 opgespoorde en behandelde carcinoompatiënten.

Voor de berekening van de incidentie moeten wij ons beperken tot de groep Zoetermeerders die tweemaal aan de screening deelnamen, dit waren er 5219. Uit deze groep leverde de screening van 1980 2 tumoren op. Indien wordt aangenomen dat deze tumoren in 1979 nog niet prevalent waren, zou de incidentie $2/5219 =$

0,0003832 of 38 per 100.000 bedragen. Betreft men hierbij ook nog de ene patiënt, in 1980 verwezen, die in 1979 Hemoccult negatief was, dan wordt de incidentie 57 per 100.000.

Uitgaande van de in eerste instantie in 1979 opgespoorde 17 carcinomen, kan berekend worden dat bij de 7490 in 1979 niet onderzochte personen minstens 16 tumoren werden gemist. Immers, de deelname bleek af te nemen met de leeftijd en de prevalentie van colorectaal carcinoom zal dus onder de non – respondenten zeker niet lager zijn dan onder de deelnemers. Van deze 16 tumoren zijn er in 1979 door tussenkomst van huisartsen twee ter attentie gekomen en in 1980 mogelijk twee door middel van de herhaalde screening en verwijzingen. Tot en met ultimo 1980 zouden dan nog minimaal 12 tumoren in de oorspronkelijk aangeschreven populatie "verborgen" zitten, tegenover maximaal 22 opgespoorde carcinomen. Het rendement van de gehele screeningsprocedure is dan geschat $22/34 = 65\%$ geweest. Van de laatstgenoemde 12 "verborgen" tumoren zijn er inmiddels 6 bekend geworden (hoofdstuk 7).

De duur van de DPCP kan worden berekend uit de formule $P = I \times D$, waarin P staat voor prevalentie, I voor incidentie en D voor de duur van de DPCP. Hoewel reeds is aangegeven hoe speculatief de berekende waarden voor prevalentie (c.q. treffergetal) en incidentie zijn, wordt hieronder toch getracht een indruk te krijgen van de duur van de detectable preclinical phase. Hiertoe wordt uitgegaan van de prevalentie in 1979 (de prevalentie in 1980 werd beïnvloed door de screening in 1979) en de incidentie die uitsluitend berekend kon worden uit het aantal carcinomen in 1980. De te berekenen uiterste waarden voor de DPCP worden dan respectievelijk $232/57 = 4$ jaar en $257/38 = 6 \frac{3}{4}$ jaar.

Samenvattend kunnen de resultaten van onze berekeningen op grond van gegevens uit het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek als volgt worden weergegeven:

Sensitiviteit van de Hemoccult test	
met vleesloos dieet	71,4 – 90,9 %
zonder vleesloos dieet	100 %
Specificiteit van de Hemoccult test	
met vleesloos dieet	98,2 %
zonder vleesloos dieet	95,7 %
Predictieve waarde van de Hemoccult test	
met vleesloos dieet	12,3 %
zonder vleesloos dieet	4,1 %
Prevalentie (beter: treffergetal) van colon – en rectumcarcinoom	
	232 – 257 per 100.000*

Incidentie van colon- en rectumcarcinoom	38 – 57 per 100.000*
Duur van de "detectable preclinical phase"	4 tot 6 ¾ jaar.
Rendement van de gehele procedure	65%

* Personen van 40 jaar en ouder

8.3 Financiële overwegingen

De Ruiter (1980) berekende de kosten van een éénmalig bevolkingsonderzoek bij ongeveer 1000 inwoners van het Noordhollandse dorp Warmenhuizen. Deze inwoners werden in één keer collectief benaderd, non – respondenten werden vervolgens bezocht door enkele artsenvrouwen. Deze intensieve vorm van rapelleren resulteerde uiteindelijk in een respons van meer dan 80%. Zijn berekening luidde als volgt:

1000 Hemoccult sets ad f.3, –	f 3000
adresseren	f 1000
postzegels	f 1450
2 weken salaris administratieve kracht	f 900
diversen	f 150

f. 6500

Bij 3% = 30 positieve Hemoccult tests:

30 x administratiekosten ziekenhuis	f 1050
30 x laboratorium (Hb, BSE, Serum Fe)	f 900
30 x colon inloop foto ad f.80, –	f 2400
30 x proctosigmoidoscopie ad f.240, –	f 7200
diverse kosten	f 450

f. 12000

Kosten van opsporing 1 – 2 carcinomen en 6 adenomen f. 18500

Hiermee schatte De Ruiter de kosten per deelnemer op f.18,50 en de kosten voor het opsporen van een carcinoom op f.9000, – . Het bevolkingsonderzoek bij ruim 15.000 Zoetermeerders bracht diverse extra kosten met zich mee. Zo was de eerste respons slechts 50%. Enerzijds moet daarom rekening worden gehouden met extra onkosten voor verzending van testmateriaal aan mensen die niet deelnemen (indien geen herhalings – oproepen worden gestuurd, betekent dat dus een verdubbeling van de

verzendskosten), anderzijds brengt het sturen van reminders ook weer extra portokosten met zich mee.

Bij een grootschalig onderzoek als het Zoetermeerse is minimaal één extra fulltime doktersassistente noodzakelijk gebleken. Haar taak bestond onder andere uit het klaarmaken en verzenden van het testmateriaal, het administreren van uitgaande en inkomende testenvelopen, het bijhouden van mutaties in het inwonersbestand, het verzenden van reminders, het uitvoeren van de Hemocult tests, het opbellen van positieve deelnemers, het ontvangen en inschrijven van respondenten op het spreekuur, het verzenden van testuitslagen en het maken van afspraken voor specialistisch onderzoek. Met een bruto maandsalaris van één doktersassistente per 1000 aangeschrevenen is de begroting dus aan de krappe kant. Men dient hierbij te bedenken dat het gehele onderzoek geschiedde in een reguliere huisartspraktijk, waarin één doktersassistente reeds een volledige dagtaak had.

Uitgaande van een te verwachten respons van bijna tweederde in de eerste ronde (zie tabel 6 – IV) moeten voor het deelnemen van 1000 inwoners 1500 mensen worden aangeschreven, waarvan de helft een herhalingsoproep ontvangt. De berekening volgens het model van De Ruiter zou dan worden:

1500 Hemocult sets ad f.3,—	f. 4500
adresseren	f. 1500
porto testmateriaal (partijtarief)	f. 750
porto 750 reminders	f. 500
porto 1000 uitslagen	f. 650
1 ½ bruto maandsalaris assistente	f. 4000
diversen	f. 100
	f. 12000

Bij 3 ½ % positieve tests:

35 x colon inloop foto	f. 3500
35 x sigmoidoscopie	f. 9500
	f. 13000

totaal	f. 25000
-------------------------	-----------------

Hierbij is rekening gehouden met het feit dat bij de meeste Hemocult – positieven rectoscopie voldoende is en dat soms sigmoidoscopie of zelfs colonoscopie nodig is, zodat is uitgegaan van de kosten van sigmoidoscopie. Voorts is het bloedonderzoek uit de begroting verdwenen, omdat is gebleken, dat dit geen bijdrage aan de screening levert. Geen rekening is gehouden met het honorarium voor een arts, die toch bij ieder screeningsproject de supervisie moet hebben.

Volgens bovenstaande begroting zouden de kosten per deelnemer ongeveer

25 gulden bedragen. De kostprijs per deelnemer is een zinvoller parameter dan de prijs voor het opsporen van een tumor, omdat daartegenover de "baten" moeten worden gesteld in termen van overleving, verbetering van de kwaliteit van het leven en besparing van kosten van langdurige behandeling van inoperabele patiënten. Hierbij zijn zaken aan de orde die niet of nauwelijks in geldbedragen zijn uit te drukken.

Zou de screening op landelijk niveau worden uitgevoerd, dan zou rekening moeten worden gehouden met honoraria van artsen en met diverse overheadkosten. Naar mijn ervaring kostte het bevolkingsonderzoek bij 15.000 mensen omstreeks 0,2 dagtaak. Volgens C.B.S. — cijfers waren per 1 januari 1980 4,5 miljoen Nederlanders 40 jaar of ouder. Er zouden dus $4.500.000/15.000 \times 0,2 = 60$ artsen nodig zijn. Uitgaande van 2/3 respons (3 miljoen deelnemers ad f. 25, — per deelnemer) zouden de totale kosten voor een éénmalig bevolkingsonderzoek neerkomen op een bedrag van 80 tot 100 miljoen gulden. Indien de screening zou worden ingebouwd in de dagelijkse praktijk van de huisarts in de vorm van "case detection", zou dit per respondent niet meer dan 30 tot 40 gulden behoeven te kosten, inclusief het honorarium van de huisarts.

HOOFDSTUK 9

DISCUSSIE

9.1 Deelname aan het bevolkingsonderzoek

Het kan niet worden ontkend dat de respons op het bevolkingsonderzoek in Zoetermeer ver beneden de verwachtingen bleef. Aanvankelijk werd uitgegaan van een deelname van rond 70%, overeenkomstig bijvoorbeeld het cervixcarcinoomproject. De actuele respons op het darmkankeronderzoek bedroeg het eerste jaar omstreeks 50%. De opkomst bij een bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in 3 proefregio's bij vrouwen in de leeftijdsgroep tussen 35 en 54 jaar bedroeg 64 tot 75% (tabel 9 – I).

Tabel 9-I: Opkomstpercentages bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in 3 proefregio's 1976-1979 (G.G. & G.D. Rotterdam, 1981)

Jaar	Rotterdam	Utrecht	Nijmegen
1976	66,2 %	71 %	75 %
1977	70,0 %	71 %	71 %
1978	70,4 %	69 %	64 %
1979	68,3 %	–	–
Totaal	69,1 %	70 %	70 %

Ieder jaar werd een andere groep vrouwen benaderd, niet – deelnemers ontvingen een herhalingsoproep. Hier was dus bij alle respondenten sprake van eerste deelname. Bezien wij nu de respons in Zoetermeer, uitgaande van het consequent verzenden van reminders in 1979 (tabel 6 – IV), dan blijkt de te verwachten deelname bij vrouwen uit dezelfde leeftijdsgroep 72% te bedragen. Andere leeftijdscategorieën kunnen niet worden vergeleken, omdat aan het cervixonderzoek geen oudere vrouwen konden deelnemen.

Dit is wel mogelijk bij een bevolkingsonderzoek naar borstkanker dat in 1975 in Leiden werd gehouden. Hierbij werd voor de eerste oproep uitsluitend een onderste leeftijdsgrens gehanteerd van 35 jaar. Ook hier kregen niet – deelnemers een herhalingsoproep, maar hierbij werd 75 jaar als maximum leeftijd aangehouden.

De opkomst bedroeg in Leiden 69%, maar ook hier blijkt een duidelijke afname van de respons met de leeftijd (tabel 9 – II).

Tabel 9-II: Opkomstpercentage naar leeftijd van het bevolkingsonderzoek borstkanker te Leiden in 1975 (berekend naar De Jong, 1979).

Leeftijd	Opkomst
35–39 jaar	87,8 %
40–44 jaar	80,0 %
45–49 jaar	78,2 %
50–54 jaar	73,4 %
55–59 jaar	77,4 %
60–64 jaar	72,5 %
65–69 jaar	66,4 %
70 + jaar	43,5 %
Totaal	69,2 %

Het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek steekt wat betreft deelname niet ongunstig af bij een min of meer vergelijkbaar onderzoek van Hardcastle e.a. (1980), waar de deelname 45% bedroeg. Overigens bleek daarbij het percentage positieve Hemoccult tests overeen te komen met het gemiddelde percentage positieve tests in Zoetermeer, namelijk 3,8%.

De respons in 1980, de tweede ronde van het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek, kan niet met bovenstaande projecten worden vergeleken, aangezien daarbij slechts sprake was van eerste deelname. De enige voorlopige conclusie die uit de lagere responscijfers voor het tweede jaar in Zoetermeer kan worden getrokken, is dat zeker rekening gehouden moet worden met een afname van de respons, indien screening jaarlijks wordt herhaald. Bovendien blijkt dat ruim éénderde van de bevolking a priori niet aan screening deelneemt (tabel 6 – XIII). Jansen (1981) berekende dat de respons zich bij jaarlijkse herhaling uiteindelijk zou stabiliseren rond de 20%.

9.2 Redenen voor niet – deelname

Spruit e.a. (1979) onderzochten factoren die de respons op het Leidse borstkankeronderzoek beïnvloed konden hebben. Zij concludeerden dat slechts weinig factoren gunstig te beïnvloeden zouden zijn. Vooral bij oudere vrouwen werd als reden voor niet – deelname ziekte opgegeven. Zeven procent van alle opgeroepen vrouwen (27% van de niet – deelneemsters) zeiden elders reeds onderzocht te zijn. Er bleken slechts zeer weinig vrouwen niet te hebben

deelgenomen tengevolge van organisatorische problemen, zoals het niet ontvangen van de oproepkaart of verhuizing buiten de stad. Een kwart van de ondervraagde niet – deelnemers zei om praktische redenen verhinderd te zijn; dit gegeven is moeilijk te interpreteren. Een belangrijk aantal niet – deelnemers gaf aan dat zij steun van de directe sociale omgeving gemist hadden, een gering geloof hadden in de genezingskansen bij borstkanker, of objectief wetenschappelijke kennis niet op zichzelf betrokken. Van de ondervraagden zei 15% onomwonden dat zij niet over kanker wilden lezen, noch naar TV – programma's over ernstige ziekten wilden kijken.

Bij de niet – deelnemers aan het Rotterdamse bevolkingsonderzoek naar cervixcarcinoom is bij 74% de reden van non – respons bekend (tabel 9 – III).

Tabel 9-III: Redenen van afzegging bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker proefregio Rotterdam (G.G. & G.D. Rotterdam, 1981).

Elders uitgestreken	41,2 %
Uterus verwijderd	14,8 %
Onbestelbaar, overleden	0,7 %
Geen tijd, te druk	2,6 %
Andere reden	14,1 %
Geen opgave van reden	26,6 %

De meest vermelde reden (41,2%) was het feit dat men elders reeds een uitstrijkje had laten maken. Bij 14,8% van de vrouwen bleek de uterus verwijderd; ook in Rotterdam was slechts in 0,7% van de gevallen een organisatorische of administratieve oorzaak voor non-respons aanwezig.

Ook tijdens het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek werd een sociologisch deelname – onderzoek gehouden, en wel door drs. J.H. Jansen, destijds als socioloog verbonden aan het Studiecentrum Sociale Oncologie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Hieronder worden de voor dit betoog meest relevante punten kort samengevat (Jansen, 1981).

De interviews werden afgenomen één tot twee weken na ontvangst van het testmateriaal. Negentig procent van de respondenten had de bij de test behorende brief gelezen (N.B. in deze samenvatting wordt onder respondenten verstaan degenen die zich lieten interviewen, en dus niet: deelnemers aan het onderzoek). Dit betekent dat een deel van de geïnterviewden intussen de test al hadden uitgevoerd en een ander deel nog niet. Van de 360 benaderde personen stonden 244 (67,8%) het interview toe. Het overgrote deel van de aangeschrevenen (92%) had overigens al vóór ontvangst van de test van het bevolkingsonderzoek gehoord. Geen enkele respondent had op het moment van het interview nog nooit van het onderzoek gehoord. In 63% van de gevallen werd de krant als informatiebron genoemd, in 38%

werden kennissen of familie genoemd. Van de ondervraagden bevestigde 44% wel eens met anderen over het onderzoek te hebben gesproken, zei 54% een deelnemer te kennen en zei 17% iemand te kennen die niet meedeelde. Bijna de helft (49%) van de respondenten had een voorkeur voor de huidige opzet van het onderzoek, namelijk via een plaatselijke huisarts (tabel 9 – IV).

Organisatie door	Deelnemers		Niet-deelnemers		Totaal	
Ziekenhuis	9	5,3 %	8	10,8 %	17	7,0 %
Speciale dienst	50	29,6 %	20	27,0 %	70	28,8 %
Huisarts	84	49,7 %	35	47,3 %	119	49,0 %
G.G.&G.D.	9	5,3 %	5	6,8 %	14	5,8 %
Huisarts en G.G.&G.D.	9	5,3 %	1	1,4 %	10	4,1 %
Geen voorkeur	8	4,7 %	5	6,7 %	13	5,3 %
Totaal	169	99,9 %	74	100,0 %	243	100,0 %

Tabel 9-IV: Bereidheid tot deelname aan het bevolkingsonderzoek darmkanker te Zoetermeer, naar voorkeur voor organisatie (naar Jansen, 1981).

Hierbij werd geen duidelijk verschil gevonden tussen degenen die zich bereid verklaarden deel te nemen aan de screening en degenen die dit niet van plan waren. Van degenen die niet van plan waren aan het onderzoek mee te doen, gaf 40% als reden op: geen tijd, 36% geen zin/te oud en 12% ziekte. Dit komt overeen met de reeds genoemde bevindingen van Spruit e.a. (1979) en ook met de bevindingen van Spector e.a. (1981) die uit vijf van de vijftien gestelde enquêtevragen een behoorlijke (73%) voorspelling konden doen omtrent de al of niet deelname aan een Hemoccult screening.

Van degenen die (nog) niet de ontlastingsmonsters hadden genomen, vonden slechts twee respondenten (1,4%) de test te vies. Van de respondenten die de test reeds hadden uitgevoerd, was dit 12,4%. Van de ondervraagde deelnemers aan het onderzoek bleek 98% zich aan het dieetvoorschrift te hebben gehouden, waarbij moet worden aangetekend, dat de interviews werden afgenomen in het tweede halfjaar van het onderzoek, dus bij het dieet zonder vleesbeperking, maar met extra slakkenrijk voedsel. Er bestond een voorkeur om aan het begin van de week met de test te beginnen, dus gedurende het weekend met het dieet te starten. Door 45% werden de eerste faecesmonsters op maandag of dinsdag verzameld. Niemand nam twee monsters op één dag: dit komt overeen met de vraag naar de defaecatiefrequentie, waarbij 72,3% van de respondenten meedeelde dagelijks

éénmaal ontlasting te hebben. Slechts 5,5% van de ondervraagden had meer dan éénmaal per dag ontlasting.

Een probleem, waarmee bij de voorbereiding van het bevolkingsonderzoek reeds rekening was gehouden, werd ook tijdens het interview aan de orde gesteld, namelijk de aard van het toilet. Men had kunnen verwachten dat een "diepspoelend" toilet problemen zou kunnen geven bij het nemen van ontlastingsmonsters.

Van de geënquêteerden bleek 85% over een "vlakspoeler" te beschikken, maar de bezitters van alleen een "diepspoeler" bleken zelfs meer deel te nemen dan de bezitters van een "vlakspoeler". Kennelijk behoeft met de aard van de w.c. geen rekening te worden gehouden.

Er werd een positieve relatie gevonden tussen "sociale participatie" (gemeten aan het actief lidmaatschap van verenigingen of kerkgenootschappen) en deelname aan het onderzoek. Voor de drie variabelen van het "Health Belief Model": de kans waarop men verwacht een bepaalde ziekte te krijgen, hoe ernstig men die ziekte acht en of men verwacht dat de aanbevolen preventieve actie doeltreffend zal zijn, werd een duidelijke, zij het niet significante samenhang met deelname gevonden.

Kennis omtrent darmkanker en een positieve houding ten aanzien van vroege opsporing bleken samen te gaan. Dat het lezen van de folder een rol speelde, blijkt uit het feit dat degenen die op het moment van het interview de folder niet hadden gelezen, aanzienlijk lager scoorden op zowel "kennis" als "houding". Het kennen van iemand met deze ziekte bleek in positieve zin samen te hangen met deelname aan het onderzoek. Jansen concludeert dat voorlichting gebaseerd op "van - mond - tot - mond reclame" effectief is. Voorlichting met behulp van (ex-)patiënten zou een aanbeveling uit deze samenhang kunnen zijn.

De enquête werd in 1980 op dezelfde manier herhaald. De nog niet gepubliceerde gegevens uit de tweede enquête leerden dat, met uitzondering van de "sociale participatie", alle in eerste instantie gevonden relaties waren verdwenen (Jansen, persoonlijke mededeling).

Dat het kennen van iemand met darmkanker, of van deelnemers aan het bevolkingsonderzoek het responspercentage gunstig zou kunnen beïnvloeden, betekent dat het verzenden van testmateriaal in alfabetische volgorde een optimale respons kan belemmeren; hiertoe zou het wellicht beter zijn geweest de tests per wijk of per straat te verspreiden. Een voordeel van de alfabetische volgorde, en daarmee de random verspreiding over de hele stad, is de betere vergelijkbaarheid van groepen inwoners in de tijd, zoals eerste en tweede halfjaar. Dit voordeel speelt alleen een rol uit het oogpunt van wetenschappelijk onderzoek, en zou bij een uitsluitend preventief screeningsprogramma niet van belang zijn. Adequate voorlichting blijkt van groot belang voor het bereiken van een grote respons, gezien het meetbare effect op "kennis" en "houding". Ook dit zou gemakkelijker te realiseren zijn, wanneer buurtgewijs zou worden gescreend. Wat betreft de gebruiksaspecten van de Hemoccult test lijken nauwelijks problemen op te treden, hetgeen ook gebleken is uit het feit dat alle binnengekomen faecesmonsters goed te beoordelen waren.

9.3 Weigeringen

Wat betreft de actieve, schriftelijke of telefonische weigeringen valt vooral op dat het percentage in het tweede jaar bijna tienmaal zo hoog was als in de eerste ronde, terwijl in 1980 geen relatie meer was terug te vinden met het al dan niet verzenden van reminders. Deze bevinding past, met de aanmerkelijk lagere respons, bij de opmerking in paragraaf 9.1, dat herhaalde screening waarschijnlijk niet gepaard gaat met gelijkblijvende respons.

Een voorlopige inhoudsanalyse van de schriftelijke weigeringen door Mevr. drs. M.J.A. de Jonge, als socioloog verbonden aan de vakgroep huisartsgeneeskunde van de Rijksuniversiteit te Leiden, leerde dat het velen niet voldoende duidelijk is geweest waarom een tweede onderzoekronde werd gehouden, dit ondanks hernieuwde publiciteit via de pers en een herziene begeleidende folder. Een groep weigeraars vond de termijn waarop het onderzoek werd herhaald, te kort. Ook deze gegevens steunen de verwachting dat het herhaald screenen problemen rond de respons zal opleveren, en dat een goede voorlichting van groot belang blijft.

9.4 Het dieet bij de Hemocult test

In hoeverre vleesrestrictie in het voorbereidende dieet essentieel is, is moeilijk te beoordelen. In het tweede halfjaar van 1979 trad ogenschijnlijk een duidelijk "verduunningseffect" op: een verdubbeling van het percentage positieve tests met zo ongeveer een halvering van de percentages pathologische bevindingen (tabel 7 – III). De gegevens uit de tweede onderzoekronde zijn hiermee echter nauwelijks te rijmen. Dat er belangrijk minder kwaadaardige tumoren zouden worden gevonden, ligt voor de hand, aangezien er in 1979 reeds 19 waren "weggevangen". Niet te verklaren is echter het hoge percentage Hemocult – positieven zonder afwijkingen, evenmin als de toename van het percentage positieve Hemocult tests op zich in 1980. Men zou kunnen denken aan veranderingen in de test. De tests die in 1979 werden gebruikt, behoorden tot één en dezelfde batch. In 1980 werd een nieuwe batch afgeleverd. Het is niet gelukt om van de fabrikant nadere gegevens te verkrijgen omtrent eventuele veranderingen in de test.

Tegenover de argumenten vóór vleesrestrictie staat het feit dat de screening zonder vleesbeperking tot dusver geen enkele fout – negatieve test opleverde (sensitiviteit 100%), terwijl de Hemocult – screening bij vleesloos dieet minstens één en mogelijk vier fout – positieve tests met zich meebracht. Er is overigens geen enkele aanwijzing gevonden, dat de vleesbeperking de respons (negatief) zou beïnvloeden (tabel 6 – V). Ondanks de tegenstrijdige bevindingen lijkt een voorbereiding door middel van een zowel vleesloos als slakkenrijk dieet de voorkeur te verdienen.

9.5 Selectie van deelnemers in de tweede ronde

De gegevens omtrent zowel de respons als de testresultaten en de pathologische

bevindingen in 1980 zijn duidelijk beïnvloed door selectie van deelnemers naargelang eerdere deelname en het testresultaat in 1979 (tabel 9 – V).

Tabel 9-V: Deelname in 1979 en 1980 naar testresultaten.

	1980 positief	1980 negatief	1980 geen test	totaal
1979 positief	23	85	142	250
1979 negatief	166	4945	2410	7521
1979 geen test	42	648	6800	7490
totaal	231	5678	9352	15261

Van de 250 Hemocult – positieve deelnemers in 1979 herhaalden 108 (43,2%) de test in 1980. Van de 7521 eerste deelnemers met negatieve Hemocult namen 5111 (68,0%) in 1980 opnieuw deel. Van de positieven in 1979 hadden 23 (9,2%) in 1980 opnieuw een positieve test, van de negatieven in 1979 waren 166 (3,2%) in 1980 positief. Van degenen die in 1980 voor het eerst aan het bevolkingsonderzoek deelnamen, 690 mensen, waren 42 (6,1%) Hemocult – positief. De "nieuwe" Zoetermeerders (gevestigd na de start van het bevolkingsonderzoek) toonden weer een totaal andere respons (27,1%, zie tabel 6 – XI) en Hemocult – positiviteit (4,1%, zie tabel 7 – IV). Dit grote aantal selecties maakt het interpreteren van de onderzoekresultaten uit de tweede ronde vrijwel onmogelijk.

9.6 Vroege opsporing van carcinoom

In het tweede deel van hoofdstuk 7 is aangegeven dat de verdeling van de tumorstadia onder de door screening opgespoorde carcinoompatiënten in vergelijking met de klinische patiënten uit Delft een betere prognose belooft, zowel qua overleving als wat betreft de "kwaliteit van het leven". Dit laatste heeft betrekking op het feit dat bij geen van de Zoetermeerse patiënten een anus praeternaturalis behoefde te worden aangelegd.

De Hemocult test bleek uitsluitend in kwalitatief opzicht van waarde, aangezien het aantal positieve slides niet in verband kon worden gebracht met hetzij de aanwezigheid van een tumor, hetzij de localisatie of het stadium van de eventuele tumor. Anamnestiche gegevens, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek leverden op zich geen bijdrage tot de vroege opsporing. Wel is de predictieve waarde van een positieve Hemocult test bij personen met klachten opvallend hoog: veertig procent van de Hemocult – positieve verwezenen bleek immers een carcinoom te hebben.

9.7 Epidemiologische aspecten en de relatie adenoom/carcinoom

In hoofdstuk 8 werd, met in acht neming van de nodige reserve, getracht een indruk te krijgen van de waarde van de Hemocult test als screeningsmethode, het

rendement van dit bevolkingsonderzoek en het kostenaspect. De sensitiviteit van de Hemoccult test blijkt in ieder geval boven de 70% te liggen en de specificiteit boven de 95%. Dit zijn redelijke waarden voor een screeningstest. Voor het Zoetermeerse programma kon worden uitgerekend dat het rendement in de eerste ronde ongeveer 65% bedroeg, bij een respons van 50% maar met een actieve medewerking van de plaatselijke huisartsen. Zonder deze medewerking, maar bij een hogere respons als gevolg van herhalingsoproepen, zou het rendement ten aanzien van opgespoorde tumoren bij een enkelvoudige screeningscampagne ongeveer gelijk blijven. Gezien de aanzienlijke daling van de respons in de tweede ronde moet worden aangenomen dat het rendement van het bevolkingsonderzoek aanzienlijk lager wordt, naarmate het vaker wordt herhaald.

Op grond van de geschatte incidentie en prevalentie werd de duur van de "detectable preclinical phase" berekend. De duur van de DPCP tussen 4 en bijna 7 jaar komt redelijk overeen met zowel het verschil in gemiddelde leeftijd tussen de Zoetermeerse adenoom – respectievelijk carcinoompatiënten (7 jaar) als het verschil in gemiddelde leeftijd tussen de Zoetermeerse respectievelijk Delftse carcinoompatiënten (6 ½ jaar).

Ook uit het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek werden aanwijzingen gevonden voor het bestaan van een verband tussen adenomen van colon en rectum en het ontstaan van carcinoom. Zowel de aanwezigheid van focaal carcinoom in adenomateuze poliepen als het voorkomen van adenomen naast maligne tumoren bij dezelfde patiënt wijzen hierop. Men kan zich dus afvragen of adenomen moeten worden gerekend tot de "detectable preclinical phase" van carcinoom. Indien deze vraag bevestigend zou worden beantwoord, zou dit grote consequenties hebben voor de sensitiviteit, de specificiteit en de predictieve waarde van de Hemoccult test (tabel 9 – VI).

Het ligt voor de hand dat wanneer één of meer carcinomen werden gemist, zeker een aanzienlijk aantal adenomateuze poliepen niet werd opgespoord. Daarom kunnen op grond van onze onderzoeksgegevens de sensitiviteit en specificiteit niet goed worden geschat. Dit is beter mogelijk voor de predictieve waarde. In 1979 waren 250 deelnemers positief, van wie 17 een carcinoom en 37 een adenoom bleken te hebben. De predictieve waarde van de Hemoccult test voor carcinoom is $17/250 = 6,8\%$, de predictieve waarde voor adenoom en carcinoom samen is echter ruim drie maal zo hoog: $54/250 = 21,6\%$.

Bij de vraag of bevolkingsonderzoek naar colon – en rectumcarcinoom landelijk zou moeten worden opgezet, speelt het financiële aspect een belangrijke rol. De kosten per deelnemer bedragen ongeveer 25 gulden, exclusief het artsenhonorarium. Op landelijke schaal moet rekening worden gehouden met extra kosten. Een grove raming van de totale kosten van een landelijk bevolkingsonderzoek kwam uit op een bedrag van 80 tot 100 miljoen gulden in de eerste ronde. Dit is vooral een (te) hoog bedrag, omdat het rendement bij volgende screeningsronden zeker zou dalen.

Tabel 9-VI: Berekening van sensitiviteit, specificiteit en predictieve waarde van de Hemocult test, uitgaande van adenomen als DPCP van colorectaal carcinoom, rekening houdend met 1 fout-negatieve test.

	carcinoom	adenoom	geen ca of ad	totaal
Hemocult +	17	37	196	250
Hemocult -	1	?	7520	7521
Totaal	55	37	7716	7771

sensitiviteit : $54 / (>55) = <98,2 \%$

specificiteit : $1 - (196/7771) = 97,5 \%$

predict. waarde : $54 / 250 = 21,6 \%$

Idem, uitgaande van 4 fout-negatieve tests:

	carcinoom	adenoom	geen ca of ad	totaal
Hemocult +	17	37	196	250
Hemocult -	4	?	7516	7521
Totaal	59	37	7712	7771

sensitiviteit : $54 / (>59) = <91,5 \%$

specificiteit : $1 - (196/7771) = 97,5 \%$

predict. waarde : $54 / 250 = 21,6 \%$

9.8 Verdere overwegingen

Om te beoordelen of een bevolkingsonderzoek naar colon- en rectumcarcinoom zinvol is, moet behalve aan de eigenschappen van de test, het rendement van het onderzoek en de financiële aspecten ook aandacht worden besteed aan het aantal opgespoorde tumoren in relatie tot de prognose. Het opsporen van een maligne tumor wordt dikwijls gezien als het redden van een mensenleven. Dit is moeilijk aantoonbaar, gezien de onbekendheid omtrent het natuurlijk beloop bij een individuele patiënt. Sommige opgespoorde kankerpatiënten overlijden uiteindelijk toch aan deze ziekte en lang niet alle in een symptomatisch stadium verkerende kankerpatiënten overlijden aan hun carcinoom.

Het nut van bevolkingsonderzoek kan voorts worden gemeten aan resultaten op korte termijn, zoals de verdeling over de stadia van opgespoorde tumoren en de sterfte onder opgespoorde kankerpatiënten in de eerstvolgende jaren. Uit deze gegevens kan echter slechts een voorlopige indruk worden verkregen. De resultaten van het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek tonen een "verschuiving naar links", wanneer de tumorstadia worden vergeleken met het Delftse materiaal (hoofdstuk

7). Van de 17 opgespoorde carcinoompatiënten in 1979 overleden er tot eind 1981 drie, van wie slechts één aan carcinoom. Eén patiënt met chronische bronchitis en cor pulmonale overleed door een cardiale oorzaak, de tweede patiënt overleed aan een neurologische aandoening. In beide gevallen werd bij obductie geen tumorweefsel meer gevonden. Deze bevindingen suggereren een gunstig effect op lange termijn, doch niet meer dan dat.

Tenslotte zijn er de resultaten op lange termijn, in casu een verlaging van de mortaliteit na vele jaren. Deze zijn, althans voor ons onderzoek, op dit moment niet te schatten. Overigens moet men bij het vergelijken van de overleving onder "gescreenden" en patiënten die wegens klachten werden onderzocht en kanker bleken te hebben, nog met een aantal valkuilen rekening houden. Allereerst moet van de overlevingsduur bij een opgespoord carcinoom de tijd worden afgetrokken die theoretisch ligt tussen het tijdstip van de diagnose en het moment dat de klachten zouden zijn opgetreden (de zogenaamde "lead time"). Ten tweede kan op grond van het feit dat de prevalentie van een tumor een functie is van de duur van de DPCP, worden berekend dat langzaam groeiende tumoren een onevenredig hoge prevalentie hebben. Hierdoor zullen, zeker bij een eerste screeningsronde, relatief veel langzaam groeiende tumoren worden opgespoord, die ook zonder screening een relatief goede prognose hebben. Ten derde moet men bedenken dat deelnemers aan screening vrijwilligers zijn, die hoogstwaarschijnlijk zijn geselecteerd op grond van het zich bewust zijn van de eigen gezondheid. Dit betekent dat deze mensen eerder een arts raadplegen bij (beginnende) klachten en meer gemotiveerd zijn om zich aan therapeutische adviezen te houden. Tenslotte speelt nog een rol het probleem van de "interval cases". Dit zijn patiënten die, na een aanvankelijk negatief testresultaat, na verloop van tijd toch een carcinoom blijken te ontwikkelen. De vraag hierbij is, of bij een dergelijke patiënt de tumor bij screening werd gemist, of dat er sprake is van een snelgroeiend gezwel, dat ten tijde van de screening nog niet "opspoorbaar" was. De consequenties van deze vraag voor de sensitiviteit en de specificiteit zijn besproken in hoofdstuk 8.

9.9 Conclusies en aanbevelingen

Op grond van diverse berekeningen betreffende de eigenschappen van de Hemoccult test kan worden geconcludeerd dat deze testmethode geschikt is voor screening op zowel benigne als maligne colorectale tumoren. Hierbij heeft de Hemoccult test uitsluitend kwalitatieve waarde, in de zin van positiviteit of negativiteit van de test; het aantal positive slides is geenszins voorspellend. Bij screening in een open populatie spelen de anamnese, het lichamelijk onderzoek en het bloedonderzoek geen rol van betekenis. Wel mag aan een positieve Hemoccult bij een patiënt met specifieke klachten een belangrijke predictieve waarde worden toegekend voor het bestaan van een colorectale tumor.

Screening op colon- en rectumcarcinoom kan op verschillende manieren worden uitgevoerd:

1e. Door middel van een bevolkingsonderzoek in een open populatie. Gezien het rendement in de eerste ronde en de duidelijke daling van de respons in de tweede ronde, in combinatie met de aanzienlijke kosten berekend op landelijk niveau, lijkt een dergelijk bevolkingsonderzoek niet goed haalbaar.

2e. Door middel van "case detection", waarbij het initiatief uitgaat van de huisarts. Een huisartspraktijk van bijvoorbeeld 2700 zielen telt gemiddeld 900 ingeschrevenen boven de leeftijd van 40 jaar. Zelfs indien een huisarts in één jaar bij alle 900 patiënten een Hemoccult test zou willen uitvoeren, komt dat neer op 4 tot 5 tests per dag en dat is alleszins uitvoerbaar. Indien deelnemers dit onderzoek zelf zouden betalen, betekent dat een bedrag van 30 tot 40 gulden, alnaargelang het honorarium dat de huisarts zelf berekent. In dat geval zou het onderzoek volledig kostendekkend zijn, inclusief het specialistische vervolgonderzoek.

3e. Door middel van het aanbieden van het ontlastingsonderzoek, waarbij de screening geschiedt op basis van vrijwillige aanmelding. Een niet te onderschatten voordeel van deze methode is het feit dat ieder individu vanuit de eigen verantwoordelijkheid voor de bewaking van zijn of haar gezondheid beslist om wel of niet aan de screening deel te nemen, onafhankelijk van medici, ziektekostenverzekeraars, overheid of andere subsidiërende instanties. Dit geldt met name indien deelnemers het onderzoek zelf betalen. Adequate voorlichting is de voornaamste taak van de huisarts hierbij.

De Hemoccult test verdient een plaats bij ieder preventief geneeskundig onderzoek van personen boven de leeftijd van 40 jaar, zoals keuringen en periodiek onderzoek. Hetzelfde geldt voor routine onderzoek om andere redenen, zoals bij opname in een ziekenhuis of verpleeghuis. Overigens wordt hier voorbijgegaan aan de discussie omtrent de wenselijkheid van dergelijke routine onderzoeken.

Het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek heeft de vraag of vleesbeperking in het voorbereidende dieet noodzakelijk is, onvoldoende duidelijk kunnen beantwoorden. Vooralsnog lijkt het gewenst een zowel vleesloos als slakkenrijk dieet voor te schrijven.

Eerder in dit hoofdstuk werd aangegeven dat, op drie verschillende manieren berekend, de "detectable preclinical phase" omstreeks 6 tot 7 jaar bedraagt. Een tweede screening zou dus drie jaar na de eerste ronde kunnen worden uitgevoerd, volgende screeningsronden zouden bijvoorbeeld met een interval van vijf jaar kunnen plaatsvinden.

HOOFDSTUK 10

SAMENVATTING

Naar aanleiding van een ervaring tijdens een spreekuur in de huisartspraktijk ontwikkelde zich het idee voor een onderzoek naar de mogelijkheden van screening op colon- en rectumcarcinoom (hoofdstuk 1). Er waren diverse argumenten om een dergelijk onderzoek te starten, zoals de omvang van het probleem bij darmkanker en de algemene opvatting dat ook bij colorectale tumoren vroegtijdige diagnostiek de prognose verbetert (hoofdstuk 2) en daarnaast de ontwikkeling van een volgens de literatuur veelbelovende screeningstest op occult faecaal bloedverlies. Deze Hemoccult test berust, evenals de tot de dusver gebruikelijke benzidine- en o-tolidinereactie, op de peroxydase activiteit van hemoglobine, onder invloed waarvan in dit geval guajac hars door waterstofperoxyde wordt geoxydeerd tot een blauw gekleurde verbinding. Bij de Hemoccult test is het reagens echter geïmpregneerd in elektroforesepapier, waardoor de gevoeligheid kan worden gestandaardiseerd. Het geïmpregneerde elektroforesepapier is gevat in een kartonnen mapje met twee vensters, waarin ontlastingsmonsters kunnen worden uitgestreken. De test, bestaande uit drie van dergelijke mapjes (in totaal zes monsters), kan per post worden geretourneerd, waarna de mapjes aan de achterzijde worden geopend. Het uitvoeren van de test bestaat uit het aanbrengen van twee druppels waterstofperoxydeoplossing; blauwkleuring binnen 30 seconden wijst op bloedsporen. De beschrijving van de Hemoccult test en de bespreking van diverse onderzoeken naar de eigenschappen van deze testmethode vindt men in hoofdstuk 3.

Sinds de eerste publicatie over de Hemoccult test door Greigor(1967) is op vele manieren screening op colon- en rectumcarcinoom uitgevoerd. In hoofdstuk 4 is aangegeven dat de verschillende onderzoeken onderling nauwelijks vergelijkbaar zijn wegens vele variaties in doelgroepen, al of niet voorgeschreven dieet en follow up. Wat betreft het dieet dat ter voorbereiding op het nemen van ontlastingsmonsters zou moeten worden voorgeschreven, zijn de meeste auteurs het eens over het aanbevelen van residurijk voedsel; door de versnelde darmassage zouden ook kleine colorectale laesies kunnen worden geprikkeld, waardoor eerder bloeding zou optreden. In hoeverre het eten van vlees een storende invloed op het testresultaat heeft, wordt uit de literatuur onvoldoende duidelijk.

Vanuit een huisartspraktijk werd een bevolkingsonderzoek naar colon- en rectumcarcinoom opgezet, waarbij in de loop van het jaar 1979 aan alle inwoners van Zoetermeer van 40 jaar en ouder per post het testmateriaal werd toegezonden. Het aanschrijven geschiedde in alfabetische volgorde aan de hand van een alfabetisch inwonersregister, waardoor selectie bij aanschrijving werd voorkomen.

Ter bestudering van het effect van het eten van vlees op het testresultaat werd het eerste halfjaar een vleesloos slakkenrijk dieet voorgeschreven en het tweede halfjaar een slakkenrijk dieet zonder vleesbeperking. Bij een positieve Hemoccult test werd de betrokkene uitgenodigd op het spreekuur voor anamnese en lichamelijk onderzoek en vervolgens werd specialistisch onderzoek afgesproken in de vorm van colon inloophoto en rectoscopie. Tenslotte werd bloed afgenomen voor onderzoek van het bloedbeeld en het serumijzer. In 1980 werd de populatie opnieuw aangeschreven voor een tweede screeningsronde. Om later te noemen redenen werd in de tweede ronde het dieet zonder vlees voorgeschreven. Hoofdstuk 4 is gewijd aan de beschrijving van de totale opzet van het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek.

De deelname aan de eerste screeningsronde bleek teleurstellend: 50 procent. Het verzenden van herhalingsoproepen aan niet – deelnemers stuitte op praktische problemen, zodat die procedure slechts op kleine schaal werd uitgevoerd. Uit de respons naar aanleiding van de herhalingsoproepen kon wel worden berekend hoe groot de deelname zou zijn geweest bij systematische toepassing van reminders. De te verwachten respons bedroeg 64 procent. De deelname bleek gerelateerd aan de leeftijd: door ouderen werd minder deelgenomen. Vrouwen namen over het algemeen iets meer aan het onderzoek deel dan mannen. In de tweede screeningsronde daalde de feitelijke respons tot 40 procent, ondanks het op grotere schaal verzenden van herhalingsoproepen. Ook de te verwachten respons bij optimale toepassing van reminders bedroeg nog slechts 46 procent. De deelname aan het bevolkingsonderzoek wordt besproken in hoofdstuk 6.

Hoofdstuk 7 is gewijd aan de testresultaten en de bij verder onderzoek opgespoorde afwijkingen. Vergelijking van de testresultaten in het eerste en in het tweede halfjaar van 1979 leerde dat het toestaan van vlees in het dieet leidde tot meer dan een verdubbeling van het percentage positieve tests (2,0 respectievelijk 4,4%) en ongeveer een halvering van het percentage opgespoorde afwijkingen. Daar staat tegenover dat na de vleesloze periode aanwijzingen gevonden werden voor minstens één en mogelijk vier "fout – -negatieve" Hemoccult tests, terwijl bij test-negatieven uit het tweede halfjaar van 1979 tot ultimo 1980 geen carcinomen zijn vastgesteld. Waarom het niet eten van vlees gedurende de testperiode zou kunnen leiden tot het missen van tumoren, is niet duidelijk. Evenmin is verklaarbaar waarom in de tweede onderzoekronde van 1980 het percentage positieve tests toch weer bijna twee maal zo hoog was (3,9%) als in het eerste halfjaar van 1979, terwijl in 1980 juist vanwege de genoemde bevindingen in 1979 het zowel vleesloze als slakkenrijke dieet werd gehandhaafd.

Zoals verwacht verkeerden de opgespoorde maligne tumoren gemiddeld in een vroeger stadium dan de tumoren die naar aanleiding van klachten worden gediagnostiseerd. Dit kon worden bestudeerd door vergelijking van de Zoetermeerse carcinoompatiënten met een klinische patiëntenserie uit de gezamenlijke Delftse ziekenhuizen. Of deze "verschuiving naar links" inderdaad zal leiden tot een gemiddeld langere overleving, kan slechts worden vermoed en zal pas op langere termijn blijken. Wel werd nu reeds een gunstig beeld verkregen omtrent

de bij de Zoetermeerse patiënten toegepaste therapie, alsmede de consequenties van de behandeling. Bij geen van de Zoetermeerse patiënten werd een definitieve anus praeternaturalis aangelegd en bij zes patiënten kon zelfs worden volstaan met endoscopische polypectomie. De screening in 1979 leverde 17 patiënten met een carcinoom op, screening bij dezelfde populatie in de tweede ronde bracht bij nog eens drie patiënten een maligne tumor aan het licht. Patiënten die door de plaatselijke huisartsen wegens klachten naar het bevolkingsonderzoek werden verwezen, werden volledig specialistisch onderzocht, ongeacht het resultaat van de Hemoccult test. Van de 40 door de huisarts verwezen patiënten bleken vier een carcinoom te hebben, zij hadden allen een positieve test. Van de Hemoccult-negatieve verwezenen, 30 in getal, had niemand een maligne tumor. Nog eens drie carcinomen werden gevonden onder Hemoccult-positieve Zoetermeerdere die na de start van het bevolkingsonderzoek in Zoetermeer waren komen wonen, dus niet tot het oorspronkelijke bestand behoorden, maar niettemin in de gelegenheid werden gesteld aan de screening deel te nemen.

De Hemoccult test bleek alleen in kwalitatief opzicht bruikbaar, aangezien het aantal positieve slides niet gerelateerd bleek te zijn aan het al of niet hebben van een tumor. Met behulp van een controlegroep van test - negatieve personen werd onderzocht of aanwijzingen zouden kunnen worden ontleend aan anamnestiche gegevens, bevindenden bij lichamelijk onderzoek of afwijkingen bij bloedonderzoek. Dit bleek niet het geval.

Behalve de genoemde 27 carcinoompatiënten werden bij 61 patiënten één of meer adenomateuze poliepen gevonden. Van hen waren twee patiënten door de huisarts verwezen. Daarnaast had een aantal carcinoompatiënten tevens één of meer adenomen en sommige maligne gezwellen bleken zich focaal te hebben ontwikkeld in adenomateus weefsel. Deze bevindingen steunen de opvatting dat er een duidelijke adenoom/carcinoom relatie bestaat.

In hoofdstuk 8 worden een aantal epidemiologische grondbeginselen toegelicht aan de hand van de gegevens van het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek en wordt gepoogd een vorm van kosten/batenanalyse te maken. Op grond van de sensitiviteit (71,4 - 90,9%), de specificiteit (95,7 - 100%) en de predictieve waarde (4,1 - 12,3%) kan de Hemoccult test worden gekwalificeerd als een goed bruikbare screeningsmethode. Op basis van het deelnamepercentage moet echter worden geconcludeerd dat het rendement bij herhaalde screening ongetwijfeld daalt.

Ook werd een indruk verkregen omtrent de prevalentie en de incidentie van colorectale tumoren. Alnaargelang de in de tweede screeningsronde opgespoorde tumoren als prevalent of incident werden beschouwd, varieerde de berekende prevalentie in de eerste ronde van 232 tot 257 per 100.000 inwoners boven de 40 jaar en de incidentie (in 1980) van 38 tot 57 per 100.000. Uit de waarden voor de prevalentie en incidentie kon de duur van de "detectable preclinical phase" worden berekend; deze bleek 4 tot 6 $\frac{3}{4}$ jaar te bedragen.

Wat de financiële aspecten betreft werd uitgegaan van de kosten per deelnemer en niet bijvoorbeeld van de kosten voor het opsporen van een carcinoom.

In de Zoetermeerse situatie kostte de screening omstreeks 25 gulden per deelnemer, waarbij wordt aangetekend dat de onderzoeker geen honorarium ontving. Een landelijk bevolkingsonderzoek zou, inclusief het honorarium voor de 60 benodigde artsen en diverse overheadkosten, in de eerste ronde omstreeks 80 tot 100 miljoen gulden vergen. Bij onderzoek door de eigen huisarts zou, indien iedere deelnemer een bedrag van 30 tot 40 gulden zou betalen, het gehele onderzoek kostendekkend zijn.

Hoofdstuk 9 tenslotte bevat de discussie naar aanleiding van de bevindingen van het Zoetermeerse onderzoek. Hoewel de Hemoccult test een goed bruikbare screeningsmethode blijkt te zijn, kan gezien het betrekkelijke geringe rendement en de te verwachten daling van de respons bij herhaalde screening een periodiek bevolkingsonderzoek naar colon- en rectumcarcinoom op landelijke schaal niet worden aanbevolen. De voorkeur gaat eerder uit naar een benadering in de vorm van uitgebreide voorlichting, waarbij screening wordt aangeboden op basis van deelname op eigen initiatief. Het belang van goede voorlichting werd bevestigd door een sociologisch deelname-onderzoek, waarbij tevens bleek dat de "sociale participatie" de enig relevante parameter is die van invloed is op de deelname aan het bevolkingsonderzoek.

Hoewel er tegenstrijdige bevindingen waren in relatie tot het voorgeschreven dieet, lijkt het zowel vleesloze als slakkenrijke dieet als voorbereiding op de Hemoccult test vooralsnog de voorkeur te verdienen.

Dat screening op colorectale tumoren in een open populatie de prognose van opgespoorde carcinoompatiënten verbetert, kon aannemelijk worden gemaakt. Het opsporen van adenomateuze poliepen en het endoscopisch verwijderen daarvan heeft waarschijnlijk ook grote preventieve waarde. Overigens wordt in hoofdstuk 9 tevens aangegeven dat resultaten van de screening uiterst kritisch moeten worden gezien.

Er werd een opvallende overeenkomst gevonden tussen de duur van de "detectable preclinical phase" van colon- en rectumcarcinoom (4 tot 6 $\frac{3}{4}$ jaar), het gemiddelde leeftijdsverschil tussen adenoom- en carcinoompatiënten (7 jaar) en het gemiddelde leeftijdsverschil tussen de Zoetermeerse en de Delftse ("klinische") carcinoompatiënten (6 $\frac{1}{2}$ jaar). Hieruit kan globaal worden geconcludeerd dat een tweede screening na 3 jaar en volgende onderzoekronden om de 5 jaar een aanvaardbare preventie garanderen.

Op welke manier de screening moet worden uitgevoerd, is het laatste punt van discussie. Aangezien een bevolkingsonderzoek als het Zoetermeerse niet de meest geschikte vorm blijkt te zijn, blijven over de "case detection" op initiatief van de huisarts, aangevuld met het opnemen van de Hemoccult test in de routine bij bezoek aan de interne polikliniek of opname in ziekenhuis of verpleeghuis, en screening op individueel initiatief van de deelnemers. De voorkeur van de auteur gaat uit naar de laatste vorm. De Hemoccult test verdient voorts een vaste plaats bij iedere vorm van preventief geneeskundig onderzoek, zoals bij keuringen en periodiek onderzoek, bij personen boven de leeftijd van 40 jaar.

SUMMARY

A chance discovery of an unexpected tumor by the author during one of his surgery hours led to the idea of an investigation into the possibilities of community screening for colorectal cancer (chapter 1). There were various arguments in favour of such an investigation being undertaken, such as the magnitude of the intestinal cancer problem, the general belief that also in the case of colorectal tumors early diagnosis will improve prognosis (chapter 2) and furthermore the development of a screening test for occult faecal loss of blood, a test which according to literature is held to be promising.

Like the benzidine and the o - tolidine reactions, this Hemoccult test is based on the peroxydase activity of hemoglobin, under the influence of which in this case hydrogen peroxyde will cause guaiac resin to be oxydized into a blue - coloured compound. With the Hemoccult test, however, the reaction agent has been impregnated in electrophoresis filter paper, as a result of which sensitivity can be standardized. The impregnated electrophoresis filter paper is held by a small cardboard envelope with two windows into which the faecal samples can be applied. The test comprising 3 of these envelopes (a total of 6 samples) can be returned by mail, after which the envelopes are opened on the back. Actual testing is done by applying 2 drops of hydrogen peroxyde solution; the development within 30 seconds of a blue colour is an indication of the presence of blood traces. For a description of the Hemoccult test and for a discussion of the various investigations into the features of this testing method reference is made to chapter 3.

Since the first publication on the Hemoccult test by Greegor (1967), screening for colorectal cancer has been done in numerous ways. Chapter 4 shows that comparisons between the various investigations can hardly be made due to the many differences in target groups, diets if prescribed and follow - up. As regards the diet which should be prescribed in preparation of the faecal sampling most authors agree on the recommendation of food containing plenty of roughage; this would i.a. stimulate bowel movements as a result of which colorectal lesions tend to bleed earlier. To what extent the consumption of meat interferes with the test result is not sufficiently clear from literature.

Using a general practice as a basis a population survey for colorectal tumors was set up. The test material was mailed in the course of 1979 to all the inhabitants of Zoetermeer aged 40 and above. Addressing was done alphabetically, using an alphabetical population register, thus avoiding any selective approach.

In order to study the effect of meat consumption on the test result a meatfree, high roughage diet was prescribed during the first 6 months and a diet rich in roughage without meat restriction was prescribed during the second 6 months. In the case of a positive Hemoccult test the person in question was invited to come to surgery where a medical history was taken and a physical examination performed, whilst subsequently an appointment was made for a specialist examination in the form of a barium enema and proctosigmoidoscopy. Finally a blood sample was taken for blood count analysis and serum iron determination. In 1980 the population was approached for a second screening round. For reasons to be mentioned later the diet prescribed during the second round was the meatfree version. Chapter 4 describes the total set-up of the community screening held in Zoetermeer.

Participation in the first screening round proved to be disappointing: 50 per cent. Sending a reminder to non-participants met with practical problems so that this procedure was followed on a small scale only. The response to the reminding letter did make it possible to calculate what the participation would have been if a systematic reminder procedure had been applied i.e. 64 per cent.

Participation was found to be age-related: there was less participation by the elderly. On the whole the participation by women was somewhat higher than by men. In the second screening round the actual response fell to 40 per cent despite the sending of reminders on a larger scale. Also the response to be expected in the case of an optimum use of reminders was down to a mere 46 per cent. The participation in the community screening scheme is discussed in chapter 6.

Chapter 7 deals with the test results and the abnormalities detected during further examination. Comparison of the test results obtained in the first and in the second halves of 1979 showed that the entry of meat into the diet caused the percentage of positive tests to be more than doubled (2.0 and 4.4 per cent respectively) and the percentage of detected abnormalities to be halved. On the other hand indications of at least one and possibly four "fault-negative" Hemoccult tests were found after the meatless period, whereas in test-negative persons from the second half of 1979 till the end of 1980 no tumors were diagnosed. Why the consumption of meat during the test period might lead to the failure to detect tumors is not clear. Neither can it be explained why in the second test round in 1980 the percentage of positive tests was yet again nearly twice as high (3.9) as in the first half year of 1979, whereas in 1980 the meatfree high roughage diet was adhered to precisely because of the 1979 findings mentioned.

As had been expected, the detected malignant tumors were on average in an earlier phase than the tumors which had been diagnosed as a result of complaints. This could be studied by comparing the Zoetermeer cancer patients with a series of clinical patients selected from three hospitals in Delft. Whether this "move to the left" will indeed lead to longer average survival can only be speculated and will not be established until in later years. Yet the therapy applied for the Zoetermeer patients and the consequences of the treatment already present a favourable picture.

In none of the Zoetermeer cancer cases did a permanent anus praeternaturalis have to be resorted to and in the case of six patients treatment could be limited to endoscopic polypectomy.

The 1979 screening yielded 17 cancer patients and screening of the same population in the second round led to the discovery of a malignant tumor in the case of three more patients. Patients who had been referred to the community screening scheme by local physicians on the ground of complaints were submitted to a comprehensive specialist examination irrespective of the outcome of the Hemoccult test. Of the 40 patients thus referred four were found to have a cancer growth, they were all Hemoccult - positive. Of the persons referred having a negative Hemoccult test result (30 in total) none had a malignant tumor. Another three cancer cases were found among Hemoccult - positive inhabitants of Zoetermeer who had come to live there after the community screening scheme had started but who were nevertheless given the opportunity to participate in the scheme.

The Hemoccult test proved to be workable only in a qualitative sense because the number of positive slides did not appear to be related to the presence or absence of tumors, their localisation or the degree of their infiltration. With the aid of a control group of Hemoccult - negative persons an investigation was made to ascertain whether any indications could be drawn from the anamnestic data, the findings of the physical examination or the abnormalities observed in the blood analysis. This proved not to be the case.

Apart from the 27 cancer patients mentioned, adenomatous polyps were found in 61 patients. Two of the latter had been referred by their general practitioner. Furthermore a number of cancer patients had also one or more adenomas and some malignant growths were found to have developed in adenomatous tissue. These findings support the opinion that there is a distinct adenoma/carcinoma sequence.

In chapter 8 a number of epidemiological principles are elucidated on the basis of the data obtained from the population screening held in Zoetermeer. Also a form of cost/effectiveness analysis has been attempted. On the basis of sensitivity (71.4 - 90.0 per cent), specificity (95.7 - 100 per cent) and predictive value (4.1 - 12.3 per cent) the Hemoccult test can be qualified as an obviously workable screening method. The efficacy in the first screening round was 65 per cent. On the basis of the percentage of the participation in the second round it must be concluded, however, that in a repeated screening the efficacy undoubtedly decreases.

An impression was also gained of the prevalence and the incidence of colorectal tumors. In so far as the tumors diagnosed during the second test round can be considered as prevalent or incident cases the calculated prevalence rate during the first test round varied from 232 to 257 per 100,000 persons aged 40 and above. The incidence rate (in 1980) varied from 38 to 57 per 100,000. From the values for prevalence and incidence the duration of the detectable preclinical phase could be calculated; this appeared to be 4 to 6 $\frac{3}{4}$ years.

As far as the financial aspects are concerned, the cost per participant was taken as a basis and not e.g. the cost of tracing a tumor. Under the circumstances prevailing in Zoetermeer the cost of the screening was approximately 25 guilders per participant. It should be mentioned, however, that the present researcher received no fee. The cost of a nationwide scheme for community screening including the fees for the 60 physicians required and also including the various overheads would be 80 to 100 million guilders in the first round. In case of people being examined by their own physician and if each participant should pay an amount of 30 to 40 guilders the cost of the entire examination would be covered.

Finally chapter 9 discusses the findings of the investigation made in Zoetermeer. Although the Hemoccult test was found to be an obviously workable method, a periodical community screening for colorectal tumors e.g. on a national scale cannot be recommended in view of its comparatively low cost/effectiveness.

A preferable approach would rather have the form of extensive information of the public whereby screening is offered on the basis of people participating on their own initiative. The importance of good information was confirmed by a sociological analysis of participation, which also proved that "social participation" is the only relevant sociological parameter which has a bearing on participation in the community screening scheme.

Although there were contradictory findings regarding the diet prescribed it would seem that the diet which is at the same time meatfree and rich in roughage is to be preferred as a preparation for the Hemoccult test. It could be rendered plausible that the screening for colorectal tumors in an open community improves the prognosis of diagnosed cancer patients. Diagnosing adenomatous polyps and removing them endoscopically are likely to have a great preventive value as well. Incidentally chapter 9 also indicates that the results of the screening are to be judged very critically.

There was a striking analogy among the duration of the detectable preclinical phase of colorectal cancer (4 to 6 $\frac{3}{4}$ years), the average age difference between adenoma and carcinoma patients (7 years) and the average age difference between the Zoetermeer patients and the (clinical) patients of Delft (6 $\frac{1}{2}$ years). From this it can be globally concluded that a second screening after 3 years and subsequent screening rounds every 5 years guarantee acceptable prevention.

The final discussion item is the way in which the screening is to be performed. A community screening such as was done in Zoetermeer not being the most suitable form apparently, what remains is case detection on the physician's initiative supplemented by the incorporation of the Hemoccult test in the routine applied during consultations at the internal polyclinic or in cases of hospitalisation or nursing, as well as in screenings on the own initiatives of participants. The author's personal preference is for the latter approach. The Hemoccult test furthermore merits standard incorporation in any form of preventive medical examination of persons aged 40 and above.

LITERATUUR

American Cancer Society(1978) : Cancer facts and figures

Armstrong,B., R.Doll(1975) : Environment factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special references to dietary practices. *Int.J.of Cancer* 15, 617 – 631

Bokelmann,D., H.U.Drüner, U.Schülz(1972) : Klinik und Prognose der Kolon – und Rektumkarzinom. *Dtsch.med.Wschr.*97, 1590 – 1594

Burkitt, D.P., A.Walkes, N.S.Painter(1972) : Effects of dietary fiber on stools and transit times and its role in the causation of disease. *Lancet*, 1408 – 1412

Burkitt,D.P.(1975) : Large bowel cancer: an epidemiological jigsaw puzzle. *J.Nat.Cancer Inst.*54, 3 – 6

Bussey,H.J.R.(1963) : The long – term results of surgical treatment of cancer of the rectum. *Proc.R.Soc.Med.*56, 494

Bussey,H.J.R.(1975) : Familial polyposis coli. *Baltimore : John Hopkins Univ.Press*

Bussey,H.J.R., M.H.Wallace, B.C.Morson(1967) : Metachronous carcinoma of the large intestine and intestinal polyps. *Proc.R.Soc.Med.*60, 208 – 210

C.B.S.(1980) : Atlas van de Nederlandse Kankersterfte

Christensen,F., N.Anker, M.Mondrup(1974) : Blood in faeces, a comparison of the sensitivity and reproducibility of five chemical methods. *Clin.Chim.Acta* 57, 23 – 27

Collette,H.J.A.(1976) : Epidemiologische aspecten van het cervix carcinoom. *Proefschrift, Utrecht*

Commission on Chronic Illness(1957) : Chronic illness in the United States. *Cambridge, Mass.Harvard Un.Press, vol.I*

Correa,P., E.Ducque, C.Cuello, W.Haenszel(1972) : Polyps of the colon and rectum in Cali, Columbia. *Int.J.Cancer* 9, 86 – 96

Cremers,H.Th.P.(1978) : Wat doen wij de mens aan met preventief onderzoek ?
Medisch Contact 33, 45 – 46

Deyhle,P.(1975) : Dickdarmkarcinom. *Schweiz.Apoth.Ztg.*113, 419 – 508

Deyhle,P., H.J.Nüesch, E.Kobler, S.Jenny, H.Säuberli(1976) : Der Hemoccult – Test in der Vorsorge des Dickdarmkarcinoms. *Schw.med.Wschr.*106, 297

Dool,C.W.A.van den(1975) : Opsporing van carcinoom in de huisarts- praktijk.
Huisarts en Wetenschap 18, 194 – 199

Dukes,C.E.(1940) : Cancer of the rectum: an analysis of 1000 cases. *J.Pathol.*50, 527 – 539

Dukes,C.E.(1943) : The surgical pathology of rectal cancer. *Proc.R.Soc.Med.*, 131 – 144

Dijk,L.van(1977) : Is screening meer dan een kostbare illusie ? *T.soc.Geneesk.*55, 633 – 638

Enterling,H.T., G.W.Evans, R.Mercado – Lugo, L.Miller, W.T.Fitts Jr.(1962) : Malignant potential of adenomas of colon and rectum. *J.Am.Med.Ass.*179, 322 – 330

Feifel,G.(1977) : The Hemoccult test without dietary restrictions.
Symp.Kolorekt.Krebsvorsorge, Frankfurt am Main

Feifel,G., R.Gnauck, F.Kümmerle, J.Menke, M.Pflanz, M.Reifferscheid(1976) : Wie lässt sich die Rektum – Ca Vorsorge verbessern ? *Ärztliche Praxis* 28:34, 1 – 8

Frühmorgen,P., L.Demling : Results of a Hemoccult screening test on 6000 subjects.
Symp.Kolorekt.Krebsvorsorge, Frankfurt am Main

Gardner,E.J., R.C.Richards(1953) : Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis.
Am.J.Hum.Genetics 5, 139 – 147

Gilbertsen,V.A.(1974) : Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the the incidence of rectal cancer. *Cancer* 34, 936 – 939

Glober,G.A., S.M.Peskoe(1974) : Outpatient screening for gastrointestinal lesions using guaiac – impregnated slides. *Am.J.Dig.Dis.*19:5, 399 – 403

Gnauck,R.(1974): Okkultes Blut im Stuhl als Suchtest nach kolorektalem Krebs und Präkanzerösen Polypen. *Ztschr.Gastroent.*12:4, 239 – 250

Gnauck,R.(1975) : Suchtest nach kolorektalem Krebs. *Dtsch.Ärzteblatt* 15, 1033 – 1038

Gnauck,R.(1976) : Screening for colorectal cancer using guaiac slides. *3rd Int.Symp.Det.Prev.Cancer, New York*

Gnauck,R.(1977) : Screening for colorectal cancer with Hemoccult. *Leber, Magen und Darm* 7:1, 32 – 35

Gregor,D.H.(1967): Diagnosis of large bowel cancer in the asymptomatic patient. *JAMA* 201:12, 123 – 125

Gregor,D.H. : Detection of silent colon cancer in routine examination. *Ca – a cancer journal for clinicians* 19, 330 – 337

Gregor,D.H.(1971) : Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. *Cancer* 28, 131 – 134

Gregor,D.H.(1972) : Detection of colorectal cancer using guaiac slides – a progress report. *Ca – a cancer journal for clinicians* 22 :6, 360

Haenzel,W., M.Kurihara(1968) : Studies of Japanese migrants: mortality from cancer and other chronic diseases among Japanese in the United States. *J.Nat.Cancer Inst.*40, 43

Hardcastle,J.D, T.W.Balfour, S.S.Amar(1980) : Screening for symptomless colorectal cancer by testing for occult blood in general practice. *Lancet*, 791 – 793

Harmse,N.S., F.de Waard(1973) : Recente ontwikkeling van de kankerfrequentie in drie registratiegebieden in Nederland. *T.soc.Geneesk.*51, 670 – 679

Hastings,J.B.(1974) : Mass screening for colorectal cancer. *Am.J.Surg.*127, 228 – 233

Heald,R.J., H.E.Lockhart – Mummery(1972): The lesion of the second cancer of the large bowel. *Brit.J.Surg.*59, 16 – 19

Herzog,P., K.Ewe, K.A.Holtermüller(1978) : Die Zuverlässigkeit des Hemoccult Tests. *Dtsch.med.Wschr.*103 48 – 49

Heijmans,G.J.(1981) : De preventie van specifiek chirurgische complicaties bij de behandeling van het colon – en rectumcarcinoom. *Proefschrift, Leiden*

Holliday,H.W., J.D.Hardcastle(1979) : Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *Lancet*, 309 – 311

Illich,I.(1976) : Medical nemesis. *Pantheon Books, New York*

Jaffe,R.M., B.Kasten, D.S.Young, J.D.MacLowry(1975) : False – negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann.Int.Med.*83, 824 – 826

Jansen,J.H.(1981) : Deelname aan een bevolkingsonderzoek naar darmkanker met de Hemoccult test. *Studiecentrum Sociale Oncologie, Erasmus Universiteit, Rotterdam*

Jong,W.de(1975) : Bevolkingsonderzoek op borstkanker in Leiden. *Proefschrift, Leiden*

Kalsbeek,H.L.(1973) : Kan de diagnose coloncarcinoom eerder worden gesteld ? *Ned.Tijdschr.v.Geneesk.*11:7, 236 – 266

Kanzler,G., D.Willems(1977) : Past experience with the Hemoccult test and its follow – up examinations in an internalist mutual practice (with emphasis on gastroenterology). *Symp.Kolorekt.Krebsvorsorge, Frankfurt am Main*

Kirsner,J.B.(1973) : Genetic aspects of inflammatory bowel disease. *Clin.Gastroent.* 2, 557 – 575

Knoerschild,H.E.(1965) : Sigmoidoscopic examination: routine use in patients in hospital. *Calif.Med.*102, 359 – 363

Kroes,R.(1978) : Voeding en kanker. *Kanker* 3, 19 – 21

Kunz,O., P.Siegel(1976) : Suchtest für okkulte Blutungen aus dem Dickdarm. *Therapie der Gegenwart* 115:6, 1040 – 1048

Lane,N., R.Lev(1963) : Observations on the origin of adenomatous epithelium of the colon. *Cancer* 16, 751 – 764

McConnell,R.B.(1972) : Genetics of Crohn's disease. *Clin.Gastroent.* 1, 321 – 334

- McConnell,R.B.(1976)** : Genetic aspects of gastrointestinal cancer. *Clin.Gastroent.* 5:3, 483 – 503
- Moertel,Ch.G., M.B.Dockerty(1966)** : The routine proctoscopic examination : a second look. *Mayo Clin.Proc.* 41:6, 368 – 374
- Morris,D.W., J.R.Hansell, J.D.Ostrow, C.S.Lee(1976)** : Reliability of chemical tests for faecal occult blood in hospitalized patients. *Am.J.Dig.Dis.* 21:10, 845 – 852
- Morson,B.C.(1976)** : Genetics of colorectal cancer. *Clin.Gastroent.* 5:3, 505
- Muto,T, H.J.R.Bussey, B.C.Morson(1975)** : The evolution of cancer in the colon and rectum. *Cancer* 36, 2251 – 2270
- Nealon,T.F., C.C.Grossi(1976)** : To determine if autoscreening for occult gastrointestinal bleeding in hospitalized patients could detect early CR cancer. *3d Int.Symp.Det.Prev.Cancer, New York*
- Neuhauser,D., A.M.Lewicki(1975)** : What do we gain from the sixth stool guaiac ? *Nw.Eng.J.Med.* 293, 226 – 228
- Ostrow,J.D., C.A.Mulvaney, J.R.Hansell, R.S.Rhodes(1973)** : Sensitivity and reproducibility of chemical tests for occult blood with an emphasis on false – positive reactions. *Am.J.Dig.Dis.* 18:11, 930 – 940
- Ruiter,P.de(1973)** : Enkele heekundige aspecten van het rectum – en coloncarcinoom. *Proefschrift, Utrecht*
- Ruiter,P.de(1978)** : Occult bloedverlies en vroege diagnostiek van colon – en rectumcarcinoom. *Ned.Tijdschr.v.Geneesk.* 112:11, 365 – 368
- Ruiter,P.de(1980)** : Mass screening. *Boerhaave cursus colon – en rectumcarcinoom, Leiden*
- Riedel,H., J.Schneider(1977)** : The prevention of colon carcinoma from the point of view of a gynaecologist. *Symp.Kolorekt.Krebs vorsorge, Frankfurt am Main*
- Rosser,W.W.(1978)** : Screening in family medicine: the current situation. *J.Fam.Practice* 6:3, 503 – 509
- Segi,M., M.Kurihara, T.Matsuyama(1972)** : Cancer mortality for selected sites in 24 countries, no.6 (1966 – 1967). *Japan.Cancer Soc., Nagoya, Japan*

Slooten,E.A.van(1978) : Oncologie. *Stafleu, Leiden*

Smith,D.L., Ch.E.Signorino, T.O.de la Cruz, M.I.Lewis(1970) : Staging of colonic and rectal carcinomas: a review of ten year's experience at a private hospital. *Dis.Colon and Rectum* 13, 302

Spector,M.H., W.B.Applegate, S.J.Olmstead, P.V.DiVasto, B.Skipper(1981) : Assessment of attitudes toward mass screening for colorectal cancer and polyps. *Preventive Medicine* 10, 105 – 109

Spruit,I.P., M.van Kampen – Donker, H.M.van der Ploeg, C.de Lezenne Coulander, G.L.Obermann – de Boer, M.G.van Nieuwenhuijzen(1979) : Opkomstgedrag bij bevolkingsonderzoek op borstkanker te Leiden. *T.soc.Geneesk.*57, 784 – 795

Stroehlein,J.R., V.F.Fairbanks, V.L.W.Go, W.F.Taylor, J.H.Thompson(1976) : Hemocult stool – tests – false – negative results due to storage of specimens. *Mayo Clin.Proc.*51, 548 – 552

Sturmans,F.(1977) : Screening op borstkanker: het standpunt van een andersdenkende. *T.soc.Geneesk.*55, 628

Turnbull,R.B., K.Kyle, F.R.Watson, J.Spratt(1967) : Cancer of the colon: the influence of the no – touch isolation technic on survival rates. *Ann.Surg.*116, 420 – 427

Vandenbroucke,J.P.(1981) : Kosten – batenanalyse en preventief onderzoek. *Ned.Tijdschr.v.Geneesk.*125:7, 276 – 278

Valkenburg,H.A.(1980) : Vroege opsporing en bevolkingsonderzoek. *Oncologie, Stafleu, Leiden*

VOMIL(1978) : Trends in sterfte aan kwaadaardige nieuwvormingen 1950 – 1976

Waard,F.de(1977) : Argumenten vóór bevolkingsonderzoek op borstkanker. *T.soc.Geneesk.*55, 627 – 628

Warm,K., Z.Blazek, G.Weithofer, R.Bloch(1977) : Modifizierte Guajakprobe zur Früherkennung von Tumoren des Verdauungstraktes. *Münch.med.Wschr.*119:9, 285 – 288

Wells, H.J., J.F.Pagano(1977) : Hemocult test – reversal of false – negative result due to storage. *Gastroenterology* 72:5 part 2A, 1125 – 1148

Wieringen, J.C. van (1977) : Integratie van preventief onderzoek en gezondheidszorg. *T.soc.Geneesk.* 55, 629

Wiener, S.L., J. Wiener (1975) : Red fruits causing false – positive occult blood tests in stool. *Nw.Eng.J.Med.*, aug. 21

Wilson, J.M.G., G. Jungner (1968) : Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers nr. 34, W.H.O., Geneve*

Winawer, S.J. (1976) : Fecal occult blood testing. *Am.J.Dig.Dis.* 21:10, 885 – 888

Winawer, S.J., D. Schottenfeld, D. Miller, P. Sherlock, E. Deschner, M. Stearns, R. Watson, M. Edelman, M. Fleischer, M. Schwarz, S. Hajdu, M. Melamed (1976) : Screening for cancer and polyps of the colon. *3d Int. Symp. Det. Prev. Cancer, New York*

Winawer, S.J., D.G. Miller, D. Schottenfeld, S.D. Leidner, P. Sherlock, B. Befler, M.W. Stearns Jr. (1977) : Feasability of fecal occult – blood testing for detection of colorectal neoplasia. Debits and credits. *Cancer* 40:5, 2616 – 2619

Winawer, S.J., M. Ginther, E. Weston, B. Reichlin, M. Fleischer, C. Cirone, D. Schottenfeld, D. Miller (1978) : Impact of modifications in fecal occult blood test on screening program for colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 74:5, 1151

Wood, D.A. (1971) : Clinical stages and endresults classification: TNM system of clinical classification as applicable to carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 28, 109

Wynder, E.L., T. Shigematsu (1967) : Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 20, 1520 – 1561

Wynder, E.L., T. Kajitani, S. Ishiwaka, H. Dodo, A. Takano (1969) : Environmental factors of cancer of the colon and rectum, II: Japanese epidemiological data. *Cancer* 23, 1210 – 1220

Wynder, E.L., B.S. Reddy (1975) : Dietary fat and colon cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 54, 7 – 10

Wynder, E.L., B.S. Reddy, G.D. McCoy, J.H. Weisburger, G.M. Williams (1976) : Diet and gastrointestinal cancer. *Clin. Gastroent.* 5:3, 463 – 482

Zamcheck, N. (1976) : The present status of carcinoembryonic antigen (CEA) in

diagnosis, detection of recurrence, prognosis and evaluation of therapy of colonic and pancreatic cancers. *Clin.Gastroent.*5:3, 625 – 638

Zwaveling,A.(1978) : De handschoen in de strijd tegen het rectumcarcinoom nader bekeken. *Ned.Tijdschr.v.Geneesk.*122:22, 777 – 779

CURRICULUM VITAE

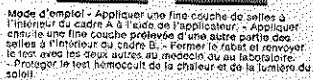
Alexander Nico de Wolf werd op 3 augustus 1946 te Amsterdam geboren. Na verhuizing naar Den Haag behaalde hij het diploma H.B.S. – B aan de toenmalige Zuiderpark – H.B.S. In 1963 werd de medicijnenstudie begonnen aan de Rijksuniversiteit te Leiden, waar hij in 1968 met goed gevolg het doctoraal examen aflegde. Hij zette zijn studie voort aan de toenmalige Medische Faculteit Rotterdam, die thans deel uitmaakt van de Erasmus Universiteit. Te Rotterdam werd ook het artsdiploma behaald in 1971.

In april 1972 vestigde hij zich als huisarts te Zoetermeer. In 1976 ontstond het eerste contact met de vakgroep huisartsgeneeskunde van de Rijksuniversiteit te Leiden, via het huisarts – opleiderschap. In december aanvaardde hij een part – time functie bij deze vakgroep, als begeleider van een groep arts – assistenten en sinds oktober 1980 is hij als wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de vakgroep huisartsgeneeskunde verbonden, in de functie van coördinator van de beroepsopleiding tot huisarts. Naast deze functie is hij, na zijn associatie, nog part – time in zijn huisartspraktijk werkzaam.

BIJLAGEN

- Hemocult test *
- Informatiefolder 1979
- Herhalingsoproep
- Formulier voor anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek
- Aanvraag endoscopie
- Aanvraag colon inloop foto
- Aanvraag bloedonderzoek
- Uitslag t.b.v. huisarts
- Informatiefolder 1980

*) Vanaf 1 maart 1982 is de importeur van de Hemocult test:
INTERCHEMIE,
Beresteinseweg 38, 1217 TJ Hilversum
Postbus 1585, 1200 BN Hilversum
Telefoon 035 - 23 43 41 / 23 43 42.



a utility event: 003
household for:

Gist-Brocades Farmacia Nederland bv, Rijswijk, z.h.
 nv Brocades-Belga sa diagnostica Brussel/Bruxell
 Laboratoires Boylaut Dept. diagnostics St-Mande

1. Schrijf uw naam en de datum van de 1e, 2e en 3e testdag op de voorkant van de hamocouff-etus.
2. Open op de eerste dag het eerste hamocouff-test-etus aan de voorkant. Breng met de spatel een dun laagje ontlasting aan binnen vierkant A.
3. Naem met een andere spatel een tweede monster uit een ander deel van de ontlasting. Streik dit uit in vierkant B.
4. Sluit het test-etus.
5. Herhaal de bovenstaande procedure op de tweede en derde testdag. De drie test-etus onmiddellijk na de derde testdag naar uw arts brengen.



1. Écrire votre nom et les dates du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} test sur le devant de la plaquette.
2. Ouvrir la première plaquette le premier jour et appliquer une fine couche de selles dans le cadre A à l'aide de l'appliqueur.
3. Prélever un second échantillon d'une autre partie des selles à l'aide d'un nouveau appliqueur et étaler une fine couche dans le cadre B.
4. Fermer la plaquette.
5. Répéter cette procédure le 2^{ème} et le 3^{ème} jour. Faire parvenir les trois plaquettes au médecin ou laboratoire immédiatement après le 3^{ème} test.

WAAROM EEN ONDERZOEK NAAR DARMSIEKTEN?

Kanker van de dikke darm is een veel voorkomende, ernstige ziekte. Deze aandoening komt ongeveer even vaak voor als longkanker, maar wanneer de ziekte in een beginstadium wordt ontdekt, kan de patiënt door een operatie geheel genezen worden.

HOE KAN DARMSIEKT VROEG ONTDEKT WORDEN?

Een gezwel van het darmslijmvlies bloedt af en toe een beetje. Daardoor bevat de ontlasting kleine hoeveelheden bloed, die met het blote oog niet zichtbaar zijn. Met een laboratorium-test kan dit bloed worden aangetoond. Sinds kort bestaat er een eenvoudige en hygiënische methode om deze test uit te voeren: met een spateltje wordt een klein beetje ontlasting uitgestreken op een stukje papier. Door toevoeging van een druppel testvloeistof kan de dokter aan een blauwe verkleuring zien of de ontlasting bloed bevat.

MOET IEDEREEN WORDEN ONDERZOEKT?

Darmsiekte komt vaker voor naarmate men ouder wordt. Beneden de leeftijd van 40 jaar komt de ziekte vrijwel niet voor. Daarom vindt het onderzoek plaats bij alle Zoetermeerders boven de 40 jaar.

HOE GAAT HET ONDERZOEK IN ZIJN WERK?

In de loop van een jaar krijgt iedere Zoetermeerder boven de 40 jaar een envelop thuisgestuurd, waarin drie testmapjes, zes spateltjes, een gebruiksaanwijzing en een antwoord-envelop.

Het is de bedoeling dat in totaal zes ontlastingsuitstrijkjes worden gemaakt. Wanneer men ontlasting heeft, wordt een spateltje diep in de ontlasting gestoken en dun uitgestreken op het linker vakje van het eerste mapje. Vervolgens steekt men een tweede spateltje op een andere plaats in de ontlasting en strijkt dat uit op het rechter vakje. Het tweede mapje wordt gebruikt wanneer men weer ontlasting heeft en de derde keer doet men nog eens hetzelfde.

Om de test-uitslag zo betrouwbaar mogelijk te maken, is het gewenst dat men enige dagen een eenvoudig dieet volgt. Het dieetlijstje vindt men bij de test-mapjes.

Ook bepaalde medicijnen kunnen het resultaat beïnvloeden en moeten bij voorkur niet worden ingenomen tijdens de testperiode. Deze medicijnen worden eveneens in de lijst vermeld. Wanneer de zes ontlastingsmonsters zijn gemaakt, stuurt men de drie mapjes in de antwoord-envelop terug (zonder postzegel).

HOE LANG DUURT HET VOORDAT DE UITSLAG BEKEND IS?

De ontlastingsmonsters worden bij binnenkomst dezelfde dag nog onderzocht. Omdat de test eenvoudig en snel is uit te voeren, kunt U erop rekenen dat U binnen enkele dagen bericht krijgt over het resultaat. In verband met administratieve verwerking zou enige vertraging kunnen optreden, wij denken echter dat de uitslag uiterlijk 10 dagen na het opsturen van de mapjes bij U bekend is.

WAT GEBEURT ER ALS ER BLOED IS GEVONDEN?

Gelukkig betekent dit meestal niet dat er een ernstige ziekte in het spel is: het bloed kan afkomstig zijn van goedaardige ontstekingen of bijvoorbeeld aambeien.

Bij een zogenaamde „positieve“ test wordt U uitgenodigd verder onderzoek te ondergaan om de oorzaak van het bloedverlies op te sporen. Dit onderzoek omvat het beantwoorden van een aantal vragen over doorgemaakte ziekten of bestaande klachten, een kort lichamelijk onderzoek, het maken van röntgenfoto's van de dikke darm en het inwendig bekijken van de endeldarm met een optisch instrument, de zogenaamde „rectoscoop“. Dit hele onderzoekprogramma is binnen twee weken afgerond, zodat U niet te lang in spanning op de uitslag hoeft te wachten.

ZIJN ER AAN HET ONDERZOEK KOSTEN VERBODEN?

Het ontlastings-onderzoek is kosteloos. Het vervolgonderzoek voor zover dat door specialisten gebeurt, komt zoals gebruikelijk voor rekening van ziekenfonds of particuliere verzekeringsmaatschappij. Ook verder worden U geen kosten berekend. Het enige dat van U gevraagd wordt, is de bereidheid om aan het onderzoek deel te nemen.

WANNEER KAN MEN DE TEST-MAPJES TEGEMOET ZIJN?

Het ligt in de bedoeling om op 1 januari 1979 met het onderzoek te beginnen. Om administratieve redenen worden de inwoners in alfabetische volgorde aangeschreven. U kunt dus voor Uzelf nagaan of U vroeg of laat aan de beurt bent. Indien U om een of andere reden eerder wilt meedoen, kan dit in principe worden geregeld. Dit is voor onze organisatie wel extra ingewikkeld, dus wij hebben het liefst dat U gewoon Uw beurt afwacht.

HOE GAAT HET MET MENSEN DIE DARMSIEKTEN HEBBEN?

Met alle huisartsen is afgesproken, dat wanneer Uw huisdokter vervoegd onderzoek noodzakelijk vindt, hij U rechtstreeks naar ons onderzoek kan verwijzen.

IS MIJN HUISARTS OP DE HOOGTE VAN DIT ONDERZOEK?

Het onderzoek is opgezet in nauw overleg en in goede samenwerking met alle Zoetermeerse huisartsen.

Vragen en problemen rond dit bevolkingsonderzoek kunt U dan ook, behalve aan ons, ook aan Uw huisarts voorleggen.

WAAR KAN MEN MET VRAGEN OVER HET ONDERZOEK TERECHT?

U kunt Uw vragen schriftelijk richten aan:

Bevolkingsonderzoek Darmziekten
Postbus 330, 2700 AH Zoetermeer
Telefonische inlichtingen kunt U na 12.00 uur krijgen bij:

A. N. de Wolf, huisarts
telefoon 079 - 16 50 35

Voor vroegtijdige opsporing van darmkanker bij de Zoetermeerse bevolking is het van groot belang dat zo veel mogelijk inwoners deelnemen aan het ontlastings-onderzoek. Wanneer U bereid bent hiervoor de moeite te nemen, levert U een belangrijke bijdrage in de strijd tegen darmkanker.

Zoetermeer,

Geachte Heer/Mevrouw,

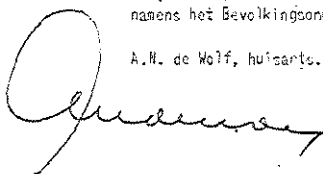
Onlangs werd U verzocht deel te nemen aan het ontlastings-onderzoek ter opsporing van darmaandoeningen. Tot nu toe ontvingen wij van U geen ontlastings-monsters.

Mede in het belang van Uw gezondheid verzoeken wij U alsnog aan het onderzoek deel te nemen. Indien U beslist niet wilt meedoen, zouden wij graag de reden hiervan vernemen. Ook met deze informatie zoudt U ons reeds van dienst zijn.

Vriendelijk dank voor Uw medewerking.

Hoogachtend,
namens het Bevolkingsonderzoek Darmafskten,

A.W. de Wolf, huisarts.



OLIEPAST ANOPHELES FORMULIER I

Laatnummer.....	☐	1-2
Formulier nummer.....	☐	3-4
Lijst nummer.....	☐	5-9
Geboortenummer.....	☐	10-13
Geboortejahr.....	☐	14-15
Indoerzoekjahr.....	☐	16-17
Geacht..... 1.man 2.vrouw 3.onbekend.....	☐	18
Nationaliteit..... 0.neer 1.Nederlands 2.niet-Nederlands 3.onbekend.....	☐	19
Reisop (landst).....	☐	20-21
Provincie(langst)..... 00.Buitenland 01.Gron. 02.Friesl. 03.Drente 04.Fveerik. 05.Geldnel. 06.Ftrecht 07.Hellol. 08.Zeell. 09.Feel. 10.N.Brab. 11.Limb. 99.Onbekend.....	☐	22-23
Urbanisatiegraad (gemeente).....	☐	24
Vegetatier..... 0.nee 1.minder dan 5 jr. 2.5-10 jr. 3.10-15 jr. 4.15-20 jr. 5.langer dan 20 jaar 9.onbekend.....	☐	25
Routine bruilbreed..... 0.nee 1.ia 2.onduidelijk 9.onbekend.....	☐	26
Extrazul..... 0.nee 1.ia 2.onduidelijk 9.onbekend.....	☐	27
Bloed-ingestie..... 0.nee 1.musbloeding 2.tandvlesbloeding 3.aan bloedend vondie gezogen 4.andere vorm 5.andere vorm 9.onbekend.....	☐	28
Bloed..... 0.nee 1.vloesloes 2.slakkenlijk 3.vloesloes en slakkenlijk 9.onbekend.....	☐	29
Prinsilliers oeslikt..... 0.geen 1.acetosa 2.pvrazolanderivaat 3.indometacin 4.meerdere 5.andere 9.onb.....	☐	30
Vitamin C oeslikt..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	31
Literprop. oeslikt..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	32
Anticoagulantia..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	33
VORRENIERE ZIKTEN		
Parina diafragmatia..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	34
Leverschistosom..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	35
Milcus oecticum..... 0.nee 1.u.v. 2.b.d. 3.u.v.en u.d. 4.niet duidelijk welk 9.onbekend.....	☐	36
Maagbainosa..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	37
Yorbus Crohn..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	38
Colitis ulcerosa..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	39
Polypsos colit..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	40
Fractitie..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	41
Glycitolisosis..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	42
Pivneticulitis..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	43
maagmiden..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	44
Andere mliev. ziekte..... 0.nee 1.ia 9.onbekend..... welk.....	☐	45
Pancreatitis..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	46
Gallblaspoperatie..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	47
Gallenperatie..... 0.nee 1.ia 9.onbekend.....	☐	48
Andere oeslikt..... 0.nee 1.ia 9.onbekend..... welk.....	☐	49
Andere mliev. ziekte..... 0.nee 1.ia 2.maag 3.pancreat 4.meerdere 5.andere 9.onbekend.....	☐	50

HEBICOT L. ONDERZOEK FORMULIER 11

FAMILIE ANAMNESE

Colon/rectuscarcinoom.....	0, nee 1, 1e graad 2, 2e graad 3, 1e en 2e graad 9, onbekend.....	☐ 51
Andere maligniteit.....	0, nee 1, 1e graad 2, 2e graad 3, 1e en 2e graad 9, onbekend.....	☐ 52
Polyposis coli.....	0, nee 1, 1e graad 2, 2e graad 3, 1e en 2e graad 9, onbekend.....	☐ 53
Colitis ulcerosa.....	0, nee 1, 1e graad 2, 2e graad 3, 1e en 2e graad 9, onbekend.....	☐ 54
Hirsch Sprue.....	0, nee 1, 1e graad 2, 2e graad 3, 1e en 2e graad 9, onbekend.....	☐ 55
Andere familieziekte.....	0, nee 1, 1e graad 2, 2e graad 3, 1e en 2e graad 9, onbekend.....	☐ 56

TRACTUS DIG. ANAMNESE

Anorexia.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 57
Versauring.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 58
Stikklichten.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 59
Harde copris.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 60
Buikpijn.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 61
Opgeblazen gevoel.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 62
Flatulentie.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 63
Recent verand. def. patroon.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 64
Obstipatie.....	0, nee 1, 1a, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000	☐ 65
Chronisch diarree.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 66
Aspect faeces.....	0, normaal 1, bloed 2, slijm 3, bloed en slijm 4, dubius 9, onbekend.....	☐ 67
Loze aandrang.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 68
Pijn na defecatie.....	0, nee 1, 1a 2, dubius 9, onbekend.....	☐ 69

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Onderzoker.....	0,neen 1,De Wolf 2,Baxna 3, andere 9, onbekend.....	☐ 70
Langte (ca=100).....	08 en hoger is code 98, 99=onbekend.....	☐ 71-72
Gewicht (kg).....		☐ 73-75
Adipositas.....	0, nee 1, matig 2, duidelijk 3, onbekend.....	☐ 76
Versauring.....	0, nee 1, matig 2, duidelijk 3, onbekend.....	☐ 77
Icterus.....	0, nee 1, dubius 2, duidelijk 3, onbekend.....	☐ 78
Lever.....	0, niet palpabel 1, scherpe rand 2, slomp rand 3, hobbelig 9, onbekend.....	☐ 79
aanla) cm onder ribb.....		☐ 80
Milt.....	0, niet palpabel 1, palpabel 9, onbekend.....	☐ 81
palpabel buiktuor.....	0, nee 1, dubius 2, duidelijk 3, onbekend.....	☐ 82
Parasitaire fisiel.....	0, nee 1, dubius 2, ja 9, onbekend.....	☐ 83
Rosluimprolape.....	0, nee 1, dubius 2, ja 9, onbekend.....	☐ 84
Fissura ani.....	0, nee 1, dubius 2, ja 9, onbekend.....	☐ 85
Uitw, haaraormhoider.....	0, nee 1, dubius 2, ja 9, onbekend.....	☐ 86

HEMATOCUL T ONDERZOEK FORMULIER III

PICTAAL TEGEKEN

Stinctie.....	0, normaal 1, hypertoon 2, hypotoon 3, getruilt 4, onduidelijk 9, onbekend.....	☐	87
Prostaat.....	0, normaal 1, mogelijk vergroot 2, duid. vergroot 3, heftig 9, onbekend.....	☐	88
Palpabele tumor.....	0, nee 1, dubius 2, duidelijk 9, onbekend.....	☐	89
Inw. haemorrhiden.....	0, niet gevonden 1, dubius 2, duidelijk 9, onbekend.....	☐	90
Ried aan handenbinnen.....	0, nee 1, dubieus 2, ja 9, onbekend.....	☐	91
Diversen.....	0, geen bijzonderheden 9, onbekend 1, andere afwijkingen.....	☐	92
PICTONDERZOEK			
Haemoglobine (mmol/l).....		☐	93-95
BSE (mmol/l).....	98 of hoger is code 98, 99 = onbekend.....	☐	96-97
Leucocyten ($\times 10^9/L$).....		☐	98-100
MCV (fl).....		☐	101-103
MCH (pmol).....		☐	104-107
MCHC (mmol/L).....		☐	108-109
Serum Fe (mmol/L).....		☐	110-111
Bindingscap. (mmol/L).....		☐	112-114
HEMATOCUL.....	0, negatief 1-2-3-4-5-6 per 6 positief 9, onbekend.....	☐	115
VERVOLGONDERZOEK.....	0, niet nodig 1, overtuigd 2, nodig i.v.a. pos. Hemacul 3, nodig i.v.a. HA 9, onbekend.....	☐	116
AANVULLENDE INFORMATIE (o.a. huisarts) 0, geen bijzonderheden 1, bijzonderheden 9, onbekend.....		☐	117



ENDOSCOPIE

op _____ dag _____ om _____ uur
ziekenhuis: _____

KOPIE UITSLAG NAAR RÖNTGENAFDELING

INDICATIE	☐ Hemocult positief	☐ Verwezen door huisarts, Hemocult pos./neg.
VERRICHT ONDERZOEK	☐ Rectoscopie	☐ Sigmoidoscopie ☐ Coloscopie
TE BEOORDELEN	☐ Volledig tot _____ cm	☐ Onvolledig, reden: _____ code
COLITIS/PROCTITIS	☐ geen ☐ dubieus ☐ gering ☐ matig ☐ ernstig	☐ lok.:
DIVERTICULOSIS	☐ geen ☐ dubieus ☐ gering ☐ matig ☐ ernstig	☐ lok.:
DIVERTICULITIS	☐ geen ☐ dubieus ☐ gering ☐ matig ☐ ernstig	☐ lok.:
POLIEPEN	☐ geen ☐ aantal ☐ diameter	☐ lok.:
	☐ verwijderd ja/nee ☐ biopsie ja/nee	☐ _____ cm v.a. anus
NEOPLASMA	☐ geen ☐ dubieus ☐ suspect	☐ biopsie ja/nee ☐ lok.:
BIOPSIE ELDERS	☐ geen ☐ wel verricht	☐ _____ cm v.a. anus
INW. HAEMORROIDEN	☐ geen ☐ dubieus ☐ ja	
DIVERSEN	_____	
CONCLUSIE	_____	

N.B. codering voor lokalisatie:

C = caecum L = flexura lienalis
A = ascendens D = descendens
H = flex. hepatica S = sigmoid
T = transversum R = rectum

endoscopist: dr. _____



COLON INLOOP FOTO

op _____ dag _____ om _____ uur

ziekenhuis: _____

KOPIE NAAR ENDOSCOPIE dr.: _____

INDICATIE	☐ Hemocult positief	☐ Verwezen door huisarts, Hemocult pos./neg.
TE BEOORDELEN	☐ goed	☐ onvolledig, reden: _____
LUCHTINSUFFLATIE	☐ verricht	☐ niet verricht, reden: _____
COLONSPASMEN	☐ geen	☐ dubieus ☐ gering ☐ matig ☐ ernstig ☐ lok.: _____ code
DIVERTICULOSIS	☐ geen	☐ dubieus ☐ gering ☐ matig ☐ ernstig ☐ lok.: _____
DIVERTICULITIS	☐ geen	☐ dubieus ☐ gering ☐ matig ☐ ernstig ☐ lok.: _____
COLITIS/PROCTITIS	☐ geen	☐ dubieus ☐ gering ☐ matig ☐ ernstig ☐ lok.: _____
POLYPOSIS COLI	☐ geen	☐ dubieus ☐ gering ☐ matig ☐ ernstig ☐ lok.: _____
SOLITAIRE POLIEP(EN)	☐ geen	☐ dubieus ☐ aantal ☐ diameter(s) ☐ lok.: _____
NEOPLASMA	☐ geen	☐ dubieus ☐ stenose ☐ uitspanning ☐ lok.: _____
DIVERSEN	_____	
CONCLUSIE	_____	

N.B. codering voor lokalisatie:

C = caecum L = flexura lienalis
A = ascendens D = descendens
H = flex. hepatica S = sigmoid
T = transversum R = rectum

rontgenoloog dr. _____

AANVRAAG BLOEDONDERZOEK wegens	☐ positieve Hemocult
	☐ controle bij negatieve Hemocult
	☐ verwijzing door huisarts
REKENING naar:	☐ ziekenfonds
	☐ patiënt
	☐ postbus 330, 2700 AH zoetermeer

KOPIE UITSLAG naar: dr. _____

ziekenhuis: _____

Hb	mmol/L	leucocyten	x 10 ⁹ /L
BSE	mm	serum ijzer	(10-25 µmol/L)
MCV	(80-105 f.l.)	bindingscap.	(45-70 µmol/L)
MCH	(1700-2100 amol)		
MCHC	(19-22 mmol/L)		

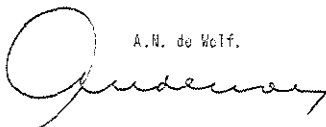
Amice Collega,

Hierbij de uitslagen van het vervolgonderzoek van

wegens ☐ positieve Hemocult
☐ controle bij negatieve Hemocult
☐ verwezen in verband met
.....
.....

De einddiagnose luidt:
.....
.....

Met vriendelijke groeten,

A.N. de Wolf,


BEVOLKINGSONDERZOEK DARMDIETEN

Ook dit jaar kunnen alle Zoetermeerders die vóór 1 januari 1939 zijn geboren, gratis deelnemen aan het bevolkingsonderzoek dat gericht is op het vroegtijdig opsporen van darmkanker. Dit gebeurt met behulp van een laboratoriumtest, waarmee onzichtbaar kleine hoeveelheden bloed in de ontlasting kunnen worden ontdekt.

RESULTATEN IN 1979

Van de ruim 15.000 Zoetermeerders die in 1979 werden aangeschreven, namen bijna 8000 deel aan het bevolkingsonderzoek, iets meer dan de helft dus. Bij 20 mensen werd een kwaadaardig gezwell van dikke darm of endeldarm gevonden. Zeker 12 van deze 20 patiënten (60%) hebben, nu ze zijn geopereerd, een goede kans volledig genezen te zijn. Het was hebben ruim 2000 mensen niet aan het onderzoek deelgenomen. Hopelijk zullen volen deze tweeds gelegenheid niet voorbij laten gaan.

N.B. Ook als U vorig jaar al hebt meegedaan, en zelfs wanneer U vorig jaar wegens een positieve test verder test onderzoek, is het verstandig om dit jaar opnieuw aan het onderzoek deel te nemen.

DIET

In 1973 hebben wij nagegaan of het eten van vlees invloed zou hebben op de testresultaten. Het eerste halfjaar werd bij de testmapjes een vleesvoos, „slakkenrijk“*, diët geadviseerd. In de tweede periode alleen een „slakkenrijk“* diët. In dat tweede halfjaar vonden wij een verduubeling van het aantal positieve tests, terwijl bij verder onderzoek minder kankergezwellen werden ontdekt. Wanneer men tijdens de onderzoekperiode vlees eet, bestaat dus een veel grotere kans dat het toch wel vervelende darmonderzoek later overbodig blijkt. Van daar dat jaar steeds een vleesloos en „slakkenrijk“* diët werd aangeschreven, te beginnen met de dag vóór het eerste ontlastingsmonster wordt genomen.

* „Slakkenrijk“ wil zeggen: een diët dat veel onverteerbare vezelstoffen bevat (rauwkost, volkorenbrood, ongeschild fruit o.d.)

HEE EIGENLIJKE DARMDONDERZOEK

Wanneer in de ontlasting bloedsporen zijn gevonden, wordt verder onderzoek gedaan:

- 1e. Bloedonderzoek (een prik in de arm)
- 2e. Het maken van röntgenfoto's van de dikke darm met behulp van contraststof-lysmas
- 3e. Het invendig bekijken van de endeldarm met een oplicht instrument (rectoscopie).

Oit yorgononderzoek is onangenaam, onder andere omdat dan de pijn volkorig gekend moet worden. Daar dat de ps is het zeker de darm kan geblokkeerd: 12 mensen hebben er waarschijnlijk hun leven aan te danken gehad. De uitgebreide vragentlij, die vorig jaar werd ingesuld voor mensen met een positieve test, is komen te vervallen. De hierdoor vrijgekomen tijd kan nu worden gebruikt om patiënten uitgebreider dan voorheen te informeren en voor te bereiden op het darmonderzoek.

HANDLEIDING VOOR HET ONTLASTINGSONDERZOEK

Twee dagen voordat U met het onderzoek begint, dient U een diët te gaan volgen zonder vlees en met extra rauwkost. Dus:

- niet eten:
- Vlees, vleeswaren, worst
 - bloesworst, kroketten (volkoren)
 - In plaats daarvan kunt U roggebrood, zemelen, muesli, veel groenten, kalfst of kaas eten.
- juist extra eten:
- stevig bruinbrood
 - roggebrood, zemelen, muesli
 - veel groenten, kalfst
 - veel vers fruit, liefst ongeschild (pruimen, druiven, rozijnen en appels zijn zeer geschikt)
 - dagelijks een schotelje pinda's of andere notjes.

Dit diët moet U volhouden totdat het laatste ontlastingsmonster is genomen.

Medicijnen: Staatstoffen, vitamine C en pijnstillers kunnen de test verstoren. U wordt verzocht deze medicijnen tijdens de onderzoekperiode niet te gebruiken. Ook wanneer U gewond bent ze te gebruiken, kan het zeker geen enkel kwaad ze enkele dagen niet in te nemen.

N.B. Indien U bepaalde voedingmiddelen uit het diët niet kunt verduren, mag U deze achterwege laten. Als U bepaalde medicijnen van Uw arts moet gebruiken, kunt U dat ook tijdens het onderzoek doen. In alle gevallen mag U toch aan het bevolkingsonderzoek deelnemen.

U hebt bijblij ontvangen drie testmapjes, zes spatels, een zakje (beuwart) en een antwoordenvolop.

Op de derde dag van Uw diët steekt U een spatelle dips in Uw ontlasting en strijkt het dunneleis uit in vakje A van het eerste mapje. Vervolgens steekt U een tweede spatelle op een andere plaats in de ontlasting en strijkt dit uit in vakje B van hetzelfde mapje. Het mapje goed sluiten. Uw naam, adres en de datum noteren en het mapje in het zakje doen. De tweede en de derde maal dat U ontlasting hebt, volgt U dezelfde procedure. Zodra U de drie mapjes hebt gebruikt, kunt U het zakje dichtpakken en in de antwoordenvolop terugsturen (geen postzegel).

U ontvangt zo spoedig mogelijk schriftelijk bericht over het resultaat. Ter veranroeviging van de verzending van de uitlagen worden deze soms enige tijd verzameld. Maakt U zich niet ongerust als de uitslag langer dan een paar dagen op zich laat wachten: bij een positief (= ongunstig) resultaat wordt U tevens orgelheld. De ontvangst van gunstig bericht kan soms iets later plaatsvinden.

INLICHTINGEN

Bevolkingsonderzoek Darmziekten
Postbus 339, 2700 AH Zoetermeer
Telefoon 079 - 165035