

Samenvatting

Inleiding

In veel landen is dikke-darmkanker een belangrijk volksgezondheidsprobleem; zo werden in 1997 ongeveer 8.500 nieuwe gevallen van dikke-darmkanker geconstateerd in Nederland en meer dan 4.000 personen stierven aan deze ziekte. Bijna alle dikke-darmkankersterfte vindt plaats in de eerste 5 jaar na diagnose, waarbij de overleving sterk afhangt van het stadium bij diagnose. Ongeveer 90% van de patiënten met kankerstadium I overleeft de eerste 5 jaar na diagnose. Bij deze patiënten is de kanker alleen aanwezig in de oppervlakkige lagen van de darmwand. Van de patiënten met kankerstadium IV, waarbij de kanker al is uitgezaaid naar andere organen op het moment van diagnose, overleeft slechts 5% de eerste 5 jaar.

In het algemeen wordt aangenomen dat dikke-darmkanker zich ontwikkelt uit een bepaald type poliepen in de darm, zogenaamde adenomen. Ongeveer 30-50% van de ouderen heeft adenomen in de dikke-darm. Adenomen geven in het algemeen geen klachten en de meeste adenomen zullen niet tot kanker ontwikkelen. Het is ook mogelijk dat sommige adenomen weer vanzelf verdwijnen.

De sterfte aan dikke-darmkanker kan worden verminderd door dikke-darmkanker en/of adenomen vroeg op te sporen in de algemene bevolking. Het testen van personen zonder klachten om een ziekte vroeg op te sporen wordt screening genoemd. Mogelijke screeningstests voor dikke-darmkanker zijn: de fecal-occult-blood-test (FOBT), colonoscopie en sigmoidoscopie.

De FOBT-test detecteert onzichtbaar (occult) bloed in de ontlasting en is voornamelijk gericht op het vroeg ontdekken van kanker en grote adenomen, voorlopers van kanker. Er zijn verschillende typen FOBT-tests beschikbaar, meest gebruikelijk is de *guaiac* FOBT-test, bijvoorbeeld de Hemoccult II test. Een deelnemer aan FOBT-screening ontvangt thuis een FOBT-kit en neemt een faeces-monster gedurende 1 tot 3 opeenvolgende dagen. In de meeste FOBT-screeningprogramma's wordt er aan de deelnemers gevraagd om in deze periode hun dieet te beperken door bijvoorbeeld geen rood vlees te eten. De FOBT-kit wordt opgestuurd naar een laboratorium en daar wordt afgelezen of de test positief (wel occult bloed) of negatief (geen occult bloed) is. Deelnemers met een positieve FOBT-test worden uitgenodigd voor een colonoscopie waarbij de gehele darm wordt gecontroleerd op de aanwezigheid van adenomen en kanker. In een typisch FOBT-screeningprogramma wordt elk jaar of elke twee jaar een FOBT-test aangeboden aan personen met een leeftijd van 50 jaar en ouder.

Bij sigmoidoscopie en colonoscopie, beide endoscopische tests, wordt de darm gevisualiseerd. De deelnemer aan screening wordt eerst voorbereid zodat de darm schoon is. De endoscopische test zelf wordt poliklinisch uitgevoerd en kan zowel kanker als adenomen ontdekken. Colonoscopie visualiseert de hele darm, terwijl sigmoidoscopie het distale deel, dat wil zeggen de endeldarm plus het laatste deel van de darm gezien vanaf de maag, visualiseert. Het distale deel van de darm bevat 40-60% van de adenomen en

kankers. Als adenomen, voorlopers van kanker, worden ontdekt tijdens de test dan kunnen ze direct worden weggehaald. Er is daarbij een klein risico op complicaties. Omdat bij colonoscopie pijnbestrijding nodig is en bij sigmoidoscopie niet, is het complicatierisico hoger bij colonoscopie. In de meeste richtlijnen wordt aanbevolen om sigmoidoscopie of colonoscopie elke 5 of 10 jaar uit te voeren, ongeveer vanaf de leeftijd 50 jaar. Sommige gastro-enterologen bevelen aan een eenmalige sigmoidoscopie of colonoscopie uit te voeren op 50 of 60-jarige leeftijd.

In dit proefschrift worden belangrijke aspecten van dikke-darmkankerscreening met FOBT en sigmoidoscopie en periodieke colonoscopische controle (follow-up) van adenoompatiënten bestudeerd door analyse van relevante gegevens, onder andere met behulp van het MISCAN-COLON model.

Het MISCAN-COLON model

Het MISCAN-COLON model kan worden gebruikt om de kosten en effecten van dikke-darmkankerscreening en periodieke controle (follow-up) van adenoompatiënten te schatten. Daarnaast kan het model worden gebruikt om hypothesen over het natuurlijk beloop van dikke-darmkanker en de impact van screening te testen. Het model wordt gedetailleerd beschreven in Hoofdstuk 2. Het MISCAN-COLON model is een micro-simulatiemodel dat een groot aantal fictieve individuele personen (levensgeschiedenissen) simuleert. In een gesimuleerde levensgeschiedenis kunnen één of meer poliepen en/of kankers in de dikke darm ontstaan. Na het simuleren hiervan wordt screening op dikke-darmkanker gesimuleerd in dezelfde levensgeschiedenissen. Dit zal sommige levensgeschiedenissen veranderen. Het effect van screening bestaat uit de veranderingen in de individuele levensgeschiedenissen. Het effect van verschillende screeningstrategieën kan worden vergeleken door ze toe te passen op dezelfde populatie van levensgeschiedenissen zonder screening. De drie belangrijkste gebruiksmogelijkheden van het model zijn: analyse van data van populatiestudies op het gebied van screening en periodieke controle van adenoompatiënten, het testen van hypothesen over het natuurlijk beloop van adenomen en dikke-darmkanker en de evaluatie van screeningstrategieën.

FOBT-screening

In verschillende studies in de algemene bevolking (populatiestudies) is bestudeerd in hoeverre FOBT-screening sterfte aan dikke-darmkanker vermindert. In elke studie is een keuze gemaakt voor bijvoorbeeld een type FOBT-test, de leeftijdsgroep die is uitgenodigd, het interval tussen twee screeningtests (screening-interval) enzovoort. Dit geheel van keuzes wordt de screeningstrategie genoemd. Als men de effecten van een andere screeningstrategie wil bepalen, dan is het wegens de duur en de kosten niet altijd mogelijk een nieuwe populatiestudie uit te voeren. Er wordt daarom vaak gebruik gemaakt van wiskundige modellen om de effecten van screeningstrategieën te berekenen.

Er zijn verschillende wiskundige modellen gepubliceerd waarmee de effecten van FOBT-screeningstrategieën kunnen worden berekend. In al deze modellen is aangenomen dat alle dikke-darmkankers bloed in de ontlasting kunnen veroorzaken. Deze veronderstelling is enige jaren geleden in twijfel getrokken, omdat het goed mogelijk is dat een deel van de kankers nooit bloed in de ontlasting veroorzaakt. Dit levert

systematisch fout-negatieve FOBT-testresultaten op, dat wil zeggen dat sommige kankers steeds opnieuw (systematisch) gemist zullen worden bij opeenvolgende screeningonderzoeken. Dit zal het effect van FOBT-screening verkleinen. Een onderzoeksvraag die wordt beantwoord in dit proefschrift is: *Wat is de invloed van systematisch fout-negatieve testresultaten op de reductie van dikke-darmkankersterfte door FOBT-screening?*

De conclusie is dat systematisch fout-negatieve testresultaten vooral van belang zijn bij jaarlijkse FOBT-screening (Hoofdstuk 3). Verder is niet waarschijnlijk dat systematisch fout-negatieve testresultaten een belangrijke rol speelden in de Minnesota Study (Hoofdstuk 8).

Sigmoidoscopiecreening

Hoewel de effectiviteit van sigmoidoscopiecreening in het verminderen van dikke-darmkankersterfte nog niet is aangetoond in een grote gerandomiseerde trial, wordt sigmoidoscopiecreening als veelbelovend beschouwd. Sigmoidoscopiecreening lijkt duur, omdat de test duur is ten opzichte van FOBT en omdat een diagnostische colonoscopie moet plaatsvinden na een positieve sigmoidoscopie. Echter, het is aannemelijk is dat sigmoidoscopiecreening het vóórkomen van dikke-darmkanker (incidentie) verlaagt door het verwijderen van adenomen. Dit verlaagt de sterfte aan dikke-darmkanker en levert ook besparingen in de behandeling van dikke-darmkanker op. Een onderzoeksvraag die wordt beantwoord in dit proefschrift is: *Worden de kosten van sigmoidoscopiecreening gecompenseerd door de besparingen die het oplevert?*

Het MISCAN-COLON model is gebruikt om deze kosten en besparingen in de Verenigde Staten te schatten. Uit de resultaten blijkt dat in de Verenigde Staten de besparingen van sigmoidoscopiecreening mogelijk even groot zijn als de kosten (Hoofdstuk 4). In hoeverre de besparingen de kosten van sigmoidoscopiecreening zullen compenseren hangt vooral af van de verhouding tussen de kosten van één sigmoidoscopie en de kosten van één behandeling van dikke-darmkanker. In Nederland zullen de besparingen van sigmoidoscopiecreening de kosten van screening niet geheel compenseren (Hoofdstuk 8).

Natuurlijk beloop van adenomen en dikke-darmkanker

De effectiviteit van zowel endoscopische screening als periodieke controle van adenoapatiënten hangt grotendeels af van het natuurlijk beloop van adenomen en kanker van de dikke darm. Het is niet mogelijk om dit direct te waar te nemen, aangezien adenomen en kanker direct worden behandeld na ontdekking. Het natuurlijk beloop kan indirect worden bestudeerd door te onderzoeken welke veronderstellingen de resultaten van endoscopische screeningstudies en studies naar het effect van periodieke controle van adenoapatiënten kunnen verklaren. Een belangrijke studie naar het effect van periodieke controle van adenoapatiënten is de National Polyp Study. Een onderzoeksvraag die wordt beantwoord in dit proefschrift is: *Welke veronderstellingen over het natuurlijk beloop verklaren de resultaten van de National Polyp Study?*

Hiertoe werd het waargenomen percentage patiënten met adenomen bij controle-colonoscopieën en het aantal kankergevallen in de National Polyp Study vergeleken met

de gesimuleerde uitkomsten van het MISCAN-COLON model (Hoofdstuk 5). Verschillende modelvarianten werden onderzocht om veronderstellingen te vinden die aansluiten bij de resultaten van de National Polyp Study. Het hoge percentage patiënten met adenomen bij controle-colonoscopie en het lage aantal kankergevallen in de National Polyp Study kunnen alleen verklaard worden door te veronderstellen dat zowel veel nieuwe adenomen ontstaan (hoge adenoomincidentie) als bestaande adenomen verdwijnen (regressie).

Risico op dikke-darmkanker in adenoompatiënten

Het is gebruikelijk dat adenoompatiënten tijdens, of kort na, de adenoomdiagnose een volledige colonoscopie ondergaan waarbij alle adenomen worden verwijderd (poliepectomie). Dit wordt de initiële colonoscopie genoemd. Omdat sommige adenomen echter worden gemist tijdens deze colonoscopie en er nieuwe adenomen kunnen ontstaan, wordt aanbevolen om adenoompatiënten regelmatig te controleren met colonoscopie. Controle van adenoompatiënten is een essentieel onderdeel van een screeningstrategie, omdat nieuwe adenoompatiënten zullen worden ontdekt tijdens screening, in het bijzonder tijdens endoscopische screening. De effectiviteit van een screeningstrategie wordt dus mede bepaald door de effectiviteit van de periodieke controle van adenoompatiënten. Controle-colonoscopieën moeten niet te vaak worden uitgevoerd, aangezien colonoscopieën duur zijn en gepaard gaan met een risico op complicaties. Het optimale controle-interval hangt sterk af van het dikke-darmkankerrisico in adenoompatiënten na de initiële colonoscopie. De gepubliceerde risicoschattingen lopen echter zeer uiteen. De laatste onderzoeksvraag die wordt beantwoord in dit proefschrift is: *Wat is het dikke-darmkankerrisico in patiënten bij wie adenomen zijn verwijderd?*

Hiervoor werd het dikke-darmkankerrisico in adenoompatiënten van de endoscopieafdeling van het Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam, Nederland berekend en deze resultaten werden gecombineerd met de resultaten van 5 andere studies naar het dikke-darmkankerrisico na poliepectomie (Hoofdstuk 6). Deze overzichtsstudie laat zien dat het dikke-darmkankerrisico in de eerste jaren na poliepectomie in geselecteerde adenoompatiënten met een hoge kwaliteit van de initiële colonoscopie, poliepectomie en controle-colonoscopieën niet hoger is dan het risico in de algemene bevolking. De resultaten wijzen erop dat het risico in patiënten met niet-sessiele adenomen lager is dan in de algemene bevolking. (Sessiele adenomen zijn adenomen zonder steel en deze poliepen zijn lastiger te verwijderen dan gesteelde adenomen.) Dit ondersteunt de verlenging van het controle-interval naar 5 jaar voor de meeste adenoompatiënten.

In de studies in Hoofdstuk 6 hadden de patiënten een complete initiële colonoscopie ondergaan of incomplete initiële colonoscopie gevolgd door een (negatief) bariumonderzoek. In ongeselecteerde adenoompatiënten zou het dikke-darmkankerrisico hoger kunnen zijn dan in deze studies, omdat de kwaliteit van de initiële colonoscopie en controle-colonoscopieën lager is dan in de geselecteerde centra waarin de studies uit Hoofdstuk 6 zijn uitgevoerd. Daarom is het dikke-darmkankerrisico ook berekend in een grote ongeselecteerde populatie van adenoompatiënten. Ook werd de trend in risico op dikke-darmkanker naar de tijd sinds de eerste verwijdering van een adenoom berekend. Het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) werd

gebruikt om het dikke-darmkankerrisico te berekenen in alle 78,473 patiënten bij wie adenomen werden gediagnosticeerd in Nederland tussen 1 januari 1988 en 1 oktober 1998. De studie concludeert dat, met de huidige poliepectomie- en controle-praktijk, adenoompatiënten een significant hoger risico op dikke-darmkanker hebben dan de algemene bevolking.

Het relatieve risico is 1.5 (1.4-1.6) als het eerste jaar na de eerste verwijdering van een adenoom is geëxcludeerd. Het relatieve risico daalt van 2.8 (2.5-3.1) in het tweede jaar na poliepectomie tot 0.9 (0.6-1.2) in het negende tot en met elfde jaar. Deze trend was tegenovergesteld aan de verwachte trend in dikke-darmkankerrisico naar tijd sinds poliepectomie. Het hoge risico in de eerste jaren na poliepectomie kan worden verklaard doordat kankers worden gemist tijdens het diagnostische proces. Deze hypothese wordt ondersteund door het feit dat de resultaten in overeenstemming zijn met een sensitiviteit van colonoscopie voor dikke-darmkanker van 90%. Verder bewijs voor dit concept van “gemiste kankers” kan leiden tot gewijzigde klinische richtlijnen voor het diagnostische proces van patiënten met klachten die gerelateerd zijn aan op dikke-darmkanker.

Overige conclusies

- Het MISCAN-COLON model is een nuttig instrument voor de analyse van screeningstudies en studies naar de periodieke controle van adenoompatiënten en de evaluatie van screeningstrategieën.
- Er zijn tussen de gepubliceerde dikke-darmkankermodellen grote verschillen in de veronderstellingen over de duur van het adenoomstadium en over het percentage van de dikke-darmkankers dat uit adenomen voortkomt.
- Screening op dikke-darmkanker met FOBT-tests vermindert de sterfte aan dikke-darmkanker en is kosteneffectief.

Aanbevelingen voor screening en behandeling van adenoompatiënten in Nederland

- Op het gebied van screening met FOBT: Voer een implementatiestudie uit om de acceptatiegraad en de praktische haalbaarheid van FOBT-screening te onderzoeken. Voer een optimalisatiestudie uit om te beslissen welke FOBT-test en screeningstrategie geïntroduceerd moeten worden in Nederland en introduceer FOBT-screening zodra bovenstaande studies hebben aangetoond dat dit haalbaar is (Hoofdstuk 8).
- Op het gebied van screening met sigmoidoscopie: Voer een implementatiestudie uit om de acceptatiegraad en de praktische haalbaarheid van sigmoidoscopieescreening te onderzoeken. Introduceer sigmoidoscopieescreening niet op grote schaal in Nederland totdat de resultaten van de sigmoidosciestudie in het Verenigd Koninkrijk bekend zijn. Als de resultaten van deze sigmoidosciestudie positief zijn en de bovenstaande implementatiestudie heeft aangetoond dat sigmoidoscopieescreening haalbaar is: Voer een vergelijkende studie voor sigmoidoscopie en FOBT-screening uit om te beslissen welke optimaal is. Introduceer sigmoidoscopieescreening alleen als bovenstaande studies hebben aangetoond dat het haalbaar is en dat deze strategie beter is of beter wordt geacht dan FOBT-screening (Hoofdstuk 8).

- Op het gebied van screening met colonoscopie: Screening met colonoscopie moet niet worden geïntroduceerd in Nederland. Screening met colonoscopie moet vooralsnog als niet haalbaar worden beschouwd omdat hiervoor een zeer grote capaciteit van endoscopie nodig is (Hoofdstuk 8).
- Op het gebied van behandeling van adenoompatiënten: Voer bij patiënten met adenomen een volledige colonoscopie uit en verwijder hierbij alle adenomen (Hoofdstuk 7). Bied adenoompatiënten controle met colonoscopie aan volgens de CBO-richtlijnen uit 2002 (Hoofdstuk 8).