

# Haalbaarheid van een georganiseerde screening naar colorectaal carcinoom in de laag risicopopulatie.

---

Bart Van Imschoot<sup>1</sup>, Stéphanie Laurent<sup>1</sup>, Isabel Dero<sup>1</sup>, Katleen De Helt<sup>1</sup>, Nancy Van Damme<sup>1</sup>, Marc Peeters<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universitair Ziekenhuis Gent, Dienst maag-, darm- en leverziekten

<sup>2</sup> Fundamenteel Klinisch Mandaat FWO-Vlaanderen

**Correspondentieadres:**

Prof. Dr. M. Peeters

UZ Gent

Dienst maag-, darm- en leverziekten

De Pintelaan 185 1K12IE

9000 Gent

E-mail: [marc.peeters@ugent.be](mailto:marc.peeters@ugent.be)

## **1. Inleiding**

Colorectaal carcinoom (CRC) is een zeer frequent voorkomende kanker en vormt binnen de Europese Unie de tweede belangrijkste oorzaak van kankersterfte. CRC is respectievelijk bij mannen de derde en bij vrouwen de tweede meest frequente vorm van kanker. Adequate preventie kan een belangrijke impact hebben op de volksgezondheid (1).

Omdat de ziekte meestal verloopt volgens een sequens van normaal slijmvlies via adenomateuze poliep naar invasief carcinoom is ze in een vroegtijdig stadium aantoonbaar en zijn er mogelijkheden tot vroegtijdige behandeling. Hierdoor kan een morbiditeits- en mortaliteitsreductie bereikt worden (2, 3).

Belangrijk binnen het concept screening is een afbakening te maken van de te screenen populatie. Een eerste stap is een risicoprofiel van een bepaald individu op stellen en hem/haar aldus in te delen in de laag risicogroep (doorsnee populatie), verhoogde risicogroep (met familiaal voorkomen van CRC) en hoog risicogroep (met een gekend genetisch defect als oorzaak van CRC). Omdat de laag risicogroep veruit de meest frequente is zullen we ons vooral richten op screening van deze groep.

Er zijn verschillende onderzoeken voorhanden die met wisselende sensitiviteit en specificiteit CRC kunnen opsporen. Deze verschillende testen kunnen aangeboden worden aan de individuele persoon. Om een impact te hebben op de volksgezondheid is het echter noodzakelijk dat een georganiseerd screeningsprogramma kan worden aangeboden op maat van de hele doelpopulatie. Belangrijk is ook dat een zo groot mogelijk percentage van de doelpopulatie deelneemt aan het screeningsprogramma. Factoren die hierbij in overweging dienen te worden genomen zijn niet alleen de diagnostische sensitiviteit en specificiteit van de test maar ook de aanvaardbaarheid van de test voor de patiënt en economische factoren.

Binnen het bestek van het artikel zal eerst gedefinieerd worden wat exact bedoeld wordt met screening. In het tweede deel zullen de verschillende screeningstesten besproken worden en zal een reflectie gemaakt worden naar de haalbaarheid op populatieniveau. Ten slotte zal ook kort het Vlaamse pilootproject worden voorgesteld. Dit project heeft tot doel de haalbaarheid van een populatiebreed screeningsprogramma te onderzoeken.

## **2. Wat is screening?**

Het concept screening is in de oncologie vrij recent ontstaan, namelijk in de eerste helft van de vorige eeuw. Enerzijds was er de observatie van toenemende kankersterfte en anderzijds onderkende men het belang van vroegtijdige diagnose en behandeling om de kankermortaliteit te verminderen. Hierdoor

ontstond in de tweede helft van de 20<sup>e</sup> eeuw een verschuiving van curatieve naar een meer preventieve aanpak met betrekking tot kankercontrole.

Om screening te kunnen situeren is het onontbeerlijk een duidelijk begrip te hebben van het concept 'preventie'.

## **2.1 Primaire preventie: definitie en toepassing op het colorectaal carcinoom**

Primaire preventie heeft als doel de incidentie van een ziekte te verminderen door het vermijden/controleren van blootstelling aan risicofactoren en/of door de weerstand tegenover deze risicofactoren te verhogen. Primaire preventie kan zich toespitsen op de hele populatie, op een hoog risicogroep of op een hoog risico-individu. Belangrijk hierbij is de groep waarop de preventie van toepassing is vooraf goed te definiëren. Hoog risicogroepen kunnen veel belang hebben bij primaire preventie, maar omdat ze met een klein aantal zijn, kan het vaak weinig impact hebben op populatieniveau.

Westerse, geïndustrialiseerde landen hebben de hoogste incidentiecijfers voor CRC. Derde wereldlanden daarentegen hebben de laagste incidentiecijfers. Dit is deels door onderdiagnostiek te verklaren. Bovendien hebben nakomelingen van immigranten naar de westerse landen een gelijkaardig risicoprofiel aan dat van de originele bevolking (4). Deze observatie pleit zeer sterk voor een rol van omgevingsfactoren, inclusief voedingsfactoren, in de colorectale carcinogenese. De aanbevelingen houden ondermeer in: het gebruik van een gevarieerde en caloriearme voeding, het beperken van geïmpregneerd vlees, voldoende groenten en fruit en plantaardige vezels nuttigen, voldoende lichaamsbeweging hebben en nicotine vermijden.

Een andere potentiële strategie om de incidentie van CRC te verminderen is 'chemopreventie'. Het impliceert het toedienen van synthetische of natuurlijke stoffen met als doel de initiatie van carcinogenese tegen te gaan of een afremming/omkering ervan te bekomen. In grootschalige observationele studies werden medicijnen en voedingssupplementen getest. Voor sommige (waaronder selenium, foliumzuur, aspirine) was er evidentie voor een protectief effect. Doch, in prospectieve studies kon dit meestal niet meer bevestigd worden.

Aspirinederivaten en NSAID (met ook COX-2 inhibitoren) hebben wel degelijk een beschermend effect bij CRC. De COX-2 selectieve NSAID hebben een cardiovasculair toxisch effect, waardoor er geen overlevingswinst kon aangetoond worden. Deze kunnen dus moeilijk op populatieniveau worden toegepast. Recent is voor aspirine een protectief effect bewezen, maar enkel bij personen die adenomen vormen met een over-expressie van COX-2. Van foliumzuur werd ook lange tijd aangenomen dat het protectief werkte, maar een prospectief onderzoek heeft dit niet kunnen aantonen (5-7).

## **2.2 Secundaire preventie**

Secundaire preventie heeft als doel de ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen zodat de behandeling nog een maximale slaagkans heeft. Er is echter momenteel geen evidentie dat screening de sterfte door CRC kan doen dalen. Vroegtijdige detectie kan immers de morbiditeit verminderen zonder uiteindelijk de overleving te verbeteren. Strikt genomen gaat het hier dus niet om ziektepreventie maar om vroegtijdige diagnosestelling. In het kader van secundaire preventie gebeuren de diagnostische onderzoeken tussen het ontstaan van de ziekte en het ontstaan van ziektesymptomen, met andere woorden in de presymptomatische fase van een ziekte.

Hieruit kan een ethisch probleem voortvloeien. Vaak wordt door de zorgverlener diagnostiek in het kader van secundaire preventie aangeboden/aangeraden bij een asymptomatisch persoon die zelf geen vraag heeft naar screening. Bovendien zal de patiënt vaak geen winst ervaren door de screening doch anderzijds wel aan mogelijke bijwerkingen blootgesteld worden. In dat verband werden door de WHO tien criteria opgesteld waaraan moet worden voldaan om op verantwoorde wijze te kunnen screenen. Deze criteria werden door Wilson en Jungner gepubliceerd in 1968 (Tabel 1) (8) en recent geactualiseerd (9).

De toepassing van het concept secundaire preventie is wat doorgaans een screeningsonderzoek genoemd wordt en de verschillende screeningsmethodes voor CRC worden in deze context meer uitvoerig besproken.

## **3. Secundaire preventie van CRC ofwel screening naar CRC**

### **3.1 Wie moet worden gescreend en op welke wijze?**

De eerste stap in het opstellen van een adequate screeningsstrategie bestaat uit het bepalen van een individueel risicoprofiel en aldus een risicostratificatie te maken. Dit is belangrijk om te kunnen aangeven hoe en vanaf welke leeftijd screening best kan gestart worden.

De anamnese vormt de belangrijkste schakel in de risicostratificatie. De huisarts is hiervoor zeer goed geplaatst. Door middel van drie vragen kan deze stratificatie worden opgesteld.

- 1) Heeft de patiënt een voorgeschiedenis van coloncarcinoom of –poliepen (aantal, grootte, histologie)?
- 2) Lijdt de patiënt aan een aandoening die gepaard gaat met een hogere incidentie van CRC, zoals chronisch inflammatoir darmlijden (maar ook acromegalie, een voorgeschiedenis van uterus- of ovariumcarcinoom of een ureterosigmoidale derivatie)?

- 3) Heeft de patiënt familieleden waarbij al een CRC of poliepen werden vastgesteld. Zo ja, wat is de graad van verwantschap, het aantal familieleden en de leeftijd waarop de diagnose werd gesteld?

Bij een positief antwoord op één of meerdere van deze drie vragen beschouwt men de persoon als behorend tot de groep met een verhoogd risico. Bij driemaal negatief antwoord behoort de persoon tot de groep met laag risico zoals de doorsneepopulatie. Er is discussie over de leeftijd vanaf wanneer en de frequentie waarmee deze vragen dienen gesteld te worden.

Ongeveer drie kwart van de patiënten met CRC behoort tot de laag risicogroep. De overige 25% van de patiënten met CRC valt uiteen in een groep met verhoogd risico omwille van familiaal voorkomen van CRC maar zonder gekend genetisch defect. Deze groep vertegenwoordigt ongeveer 20% van de colorectale carcinomen. Tenslotte is er nog een kleine groep met een gekend genetisch defect als predispositie voor CRC, zoals de FAP- en de HNPCC-families die de resterende 5% uitmaken. Om een effect te hebben op de volksgezondheid is het dan ook niet verantwoord enkel te screenen bij de hoog risicogroep (15).

De screeningsaanbevelingen voor de laag risicogroepen zullen verder worden besproken.

### **3.2 Komt het CRC in aanmerking voor screening?**

Zoals hierboven vermeldt leren de 'Wilson en Jungner criteria' ons waaraan een aandoening moet voldoen om screenbaar te zijn. Het colorectaal carcinoom voldoet vrij goed aan deze voorwaarden. Het betreft inderdaad een frequent voorkomende ziekte met een belangrijke impact op de volksgezondheid. Verschillende therapeutische opties zijn voorhanden om de prognose van de ziekte te beïnvloeden bij personen bij wie de ziekte wordt vastgesteld. Er is in dit verband een duidelijk voordeel als de ziekte in een vroegtijdig stadium wordt vastgesteld waarbij een adenomateuze poliep vaak endoscopisch kan worden weggenomen, hetgeen een bewezen doeltreffende interventie is. De National Polyp Study Work Group volgde een groep van 1418 patiënten die een poliepresectie hadden ondergaan. Tijdens de opvolging was de incidentie van CRC binnen deze groep 76% lager dan in de algemene populatie (20).

Ook in het geval van gevorderde ziekte zijn er adequate behandelingsmogelijkheden voorhanden, zoals heekunde, radiotherapie en/of chemotherapie die de prognose en ziekteprogressie kunnen beïnvloeden. De prognose zal uiteraard verschillen in functie van het ziektestadium bij diagnose.

De trage evolutie van de ziekte en de lange latente fase maakt dat CRC in aanmerking kan komen voor screening. In dat verband is de 'adenoom-carcinoom pathway' belangrijk te vermelden. Het is inderdaad zo dat het overgrote deel van de carcinomen zich ontwikkelen uit normaal slijmvlies die

onder invloed van mutaties (die aanleiding geven tot chromosomale instabiliteit en microsatelliet instabiliteit) naar adenomateuze poliepen en uiteindelijk naar invasief groeiend carcinoom evolueren (3). De precieze duur van deze evolutie is niet goed gekend. Er wordt aangenomen dat de evolutie zeker meer dan tien jaar in beslag neemt.

In verband met de haalbaarheid van screening op populatieniveau zijn er momenteel twee belangrijke vragen. Enerzijds, wat is de optimale methodologie om aan georganiseerde populatiescreening te doen en anderzijds – maar zeker aan de voorgaande vraag gekoppeld – is er de vraag naar de economische haalbaarheid. We zullen ons in verband met deze vragen verder richten op de laag risicopopulatie.

### **3.3 Methodologische beschouwingen.**

Idealiter start de screening voor de laag risicopopulatie rond de leeftijd van vijftig jaar. Hierbij kunnen meerdere testen in aanmerking komen. Recente Amerikaanse richtlijnen delen de testen in twee groepen. De eerste groep bestaat uit testen die erop gericht zijn kanker te detecteren. Deze groep omvat de fecale occult bloedtesten (FOBT) en DNA testen. De tweede groep zijn testen die zowel poliepen als kanker detecteren. In deze groep zit onder andere de flexibele sigmoidoscopie (FS), de colonoscopie, het dubbelcontrast barium enema (DCBE) en de virtuele colonoscopie (VC). Ook de combinatie van FOBT en FS kan als screening worden aangeboden. Al deze testen kunnen een impact hebben op de CRC incidentie indien ze op de juiste manier worden uitgevoerd. (23)

Om een invloed te hebben op de volksgezondheid is een hoog deelnemingspercentage en een hoge compliantie nodig. Het is daarom dat de aanvaardbaarheid van de test zo belangrijk is. Experts menen dat op het niveau van de individuele patiënt best de keuze kan gelaten worden aan de patiënt zelf.

De ideale screeningstest moet veilig, eenvoudig, betrouwbaar, valideerbaar, goedkoop, sensitief en specifiek zijn maar ook aanvaardbaar in de hele populatie. Het mag duidelijk zijn dat geen enkele van de hieronder vermelde screeningstesten hieraan volledig voldoet. De verschillende beschikbare screeningstesten worden kort geschetst met hun voor- en nadelen.

- a) De fecaal-occult-bloedtest (FOBT): Deze test dient jaarlijks te worden uitgevoerd. Hij is eenvoudig uitvoerbaar door het onderzoeken van twee stalen van drie opeenvolgende stoelgangporties, zonder rehydratie (want dit zorgt voor een hogere sensitiviteit maar een lagere specificiteit en dus meer vals positieven). De FOBT is ook de enige test waarbij de evidentie is onderbouwd met gegevens uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT) (30-30a). Recente gegevens uit RCT hebben aangetoond dat een jaarlijks uitgevoerde FOBT een reductie van de CRC geassocieerde mortaliteit teweegbrengt van 15 à 33% (31, 31a-34). Bij een positieve test is aanvullend een totale colonoscopie aangewezen. De FOBT kan worden uitgevoerd met een guaiac-reagens (gFOBT) of met een FOBT op

immunohistochemische basis (iFOBT). Moayyedi and Achkar toonden aan dat jaarlijkse FOBT wel de CRC-mortaliteit reduceerde maar niet de globale mortaliteit. Misschien ligt de CRC-mortaliteitsreductie veeleer in het uitvoeren van de colonoscopie, die wordt uitgevoerd bij een positieve FOBT, dan bij de positieve test zelf. (35)

De nadelen van deze methode liggen in de lage positief voorspellende waarde. Hierdoor worden een aantal mensen ten onrechte verontrust en een hoog aantal onnodige follow-up onderzoeken verricht. De test is vooral gericht op het vinden van CRC. De test heeft maar zin als hij jaarlijks wordt uitgevoerd en als de patiënt bereid is bij positieve test een colonoscopie te ondergaan.

De iFOBT is in vergelijking met de gFOBT eenvoudiger uitvoerbaar maar is wel wat duurder. De gFOBT detecteert bloed in de stoelgang op basis van de pseudoperoxidase activiteit van hemoglobine. De iFOBT daarentegen reageert op de aanwezigheid van human globine en is dus specifiek dan de gFOBT die ook reageert op de peroxidase die aanwezig is in sommige voedingsmiddelen. Voor de iFOBT zijn geen voorafgaande dieetmaatregelen nodig. Bij de gFOBT wordt een restrictief dieet aangeraden met vermijden van ondermeer aspirine, NSAID (7 dagen vooraf), vitamine C en rood vlees (3 dagen vooraf) om zo de kans op een vals positieve test te verminderen.

- b) Fecale DNA test (sDNA): Deze nieuwe techniek maakt gebruik van de aanwezigheid van gekende DNA veranderingen in de adenoom-carcinoom sequens. Cellen van adenoom of carcinoomweefsel worden continu afgescheiden in het colonlumen en het DNA uit deze cellen is stabiel in stoelgang. Met een testkit kan het humane DNA worden onderscheiden van bacterieel DNA. Verschillende DNA mutaties kunnen opgespoord worden (36,37). De gevoeligheid van de test is nogal variabel (tussen 52 en 91%). In de studie van Whitney et al. wordt, met de huidig gebruikte testkit, een gevoeligheid van 70% bereikt voor het vinden van CRC. De test is zeer specifiek voor adenoom of CRC (specificiteit tussen 93 en 97%) (38). Imperiale et al. vergeleek sDNA met gFOBT. Als gouden standaard werd de colonoscopie gebruikt. Hieruit bleek dat sDNA significant gevoeliger was dan de FOBT en dit met een vergelijkbare specificiteit. De test scoort slechts matig voor het vinden van gevorderde adenomen, maar toch beter dan de FOBT (39). Er zijn geen data voorhanden van een sDNA opvolgprogramma en het screeningsinterval is ook nog niet vaststaand. De test is goed aanvaardbaar voor de meeste personen. Het grootste nadeel is dat de test merkers bevat voor een meerderheid van, maar niet voor alle, DNA mutaties die bijdragen tot CRC. De kostprijs is ook veel hoger dan die van de FOBT. Ook is onduidelijk wat moet gebeuren als de test positief is en de daaropvolgende colonoscopie normaal uitvalt.

- c) Flexibele sigmoidoscopie (FS): Retrospectieve, case-control studies hebben aangetoond dat deze methode de mortaliteit geassocieerd aan rectosigmoïdaal carcinoom reduceert met 60% en de globale CRC geassocieerde mortaliteit met 30% (40- 43). Prospectieve RCT zijn niet voorhanden. Momenteel zijn wel 4 gerandomiseerde, gecontroleerde en prospectieve trials lopende en de resultaten worden in de nabije toekomst verwacht (23). Rekeninghoudend met voor- en nadelen en met de kostprijs lijkt een interval van 5 jaar het meest aangewezen. Dit is korter dan bij de totale colonoscopie, omdat de flexibele sigmoidoscopie duidelijk minder sensitief is, zelfs voor letsels gelokaliseerd in het linker hemicolon. De reden hiervoor is dat de kwaliteit van darmvoorbereiding vaak minder is en het discomfort van de patiënt en de darm spasmen vaak een negatieve invloed hebben op de diepte van insertie van de scoop (een insertie diepte van minstens 40 cm is aangewezen) en de adequaatheid van inspectie. Een aanvullende totale colonoscopie is nodig als bij recto-sigmoidoscopie een poliep van meer dan 1 cm wordt gevonden. Wat er moet gebeuren als een kleinere poliep wordt gevonden is minder duidelijk en hangt van meerdere factoren af waaronder de graad van dysplasie, de leeftijd (> 65 jaar hoger risico), de aanwezigheid van een villose component in het adenoom en de familiale anamnese (44, 45). In een studie waarbij systematisch een colonoscopie werd verricht na een sigmoidoscopie met aantonen van poliepen, werd aangetoond dat 70 tot 80% van de neoplasieën werden gevonden bij sigmoidoscopie (46).
- d) Combinatie van jaarlijkse FOBT en vijfjaarlijkse sigmoidoscopie: Deze combinatie heeft een theoretisch diagnostisch voordeel: de relatieve ongevoeligheid van de FOBT voor het distale colon wordt gecompenseerd door het rechtstreeks zicht met de endoscoop in datzelfde deel van het colon. Uiteraard heeft de combinatie van FS en FOBT ook de nadelen van beide onderzoeken. In een niet-gerandomiseerde studie werd een 43% reductie gezien van de mortaliteit ten gevolge van CRC in vergelijking met FS alleen (50). Bij gebruik van deze combinatie als screeningsmethode is het belangrijk eerst de FOBT te verrichten en pas als deze negatief is ook de FS uit te voeren, omdat bij positieve FOBT toch een totale colonoscopie dient te gebeuren.
- e) Totale colonoscopie: Theoretisch en vanuit diagnostisch standpunt kan men de totale colonoscopie beschouwen als het standaardonderzoek gezien men hierbij in de mogelijkheid verkeert poliepen en tumoren op te sporen van alle afmetingen en ter hoogte van het gehele colon. Rockey et al. vond een sensitiviteit van 98-99% voor het vinden van poliepen groter dan 6 mm in een hoogrisicogroep (51). Er is een specificiteit voor CRC van nagenoeg 100%. In geval van een normaal onderzoek volstaat een controle 10 jaar later, juist omwille van de hoge sensitiviteit en van de trage progressie van adenoom naar carcinoom. In een cohorte van 154 asymptomatische patiënten met een gemiddeld risico op CRC met negatieve



screeningscolonoscopie was de incidentie van gevorderde neoplasie minder dan 1 % bij een tweede colonoscopie vijf jaar later (20, 54).

Het probleem met colonoscopie is dat het nog steeds een hoogdrempelig onderzoek is. Dit zorgt voor een lage compliantie waarbij slechts een beperkt deel van de – per definitie asymptomatische – doelpopulatie daadwerkelijk een colonoscopie ondergaat. In een niet gerandomiseerde studie was de compliantie om en bij de 20% (46). Vanuit dit oogpunt is colonoscopie dus zeker geen optimale methode voor populatiescreening. Andere nadelen van dit onderzoek zijn de kostprijs en de mogelijke complicaties. Dat laatste dient wel in het juiste perspectief geplaatst te worden waarbij we wijzen op het feit dat de kans op complicaties bij een diagnostische colonoscopie erg laag is (1-2/1000 procedures) (56).

- f) Het vijfjaarlijks dubbelcontrast bariumclysma (DCBE): Er zijn geen gerandomiseerde studies voorhanden waarbij het effect van DCBE op de CRC geassocieerde mortaliteit wordt geëvalueerd in omstandigheden van screening. De sensitiviteit van DCBE voor CRC is lager dan bij colonoscopie en bedraagt ongeveer 85% (57). De procedure laat geen poliepectomie noch biopsie toe. DCBE gaat vaak gepaard met artefacten waarbij bijvoorbeeld stoelgang wordt aanzien als een poliep. Een ander nadeel van het DCBE is ook de stralenbelasting. Door de opkomst van de virtuele colonoscopie is dit onderzoek in screeningsomstandigheden als obsoleet te beschouwen.
  
- g) Virtuele colonoscopie (VC): Er zijn geen RCT voorhanden om de efficiëntie van de VC te testen met betrekking tot mortaliteitsreductie bij CRC. Globaal genomen kan de efficiëntie van het vinden van CRC en gevorderde poliepen door middel van VC als gelijk beschouwd worden als deze van de conventionele colonoscopie. Voorwaarde is wel dat de techniek in optimale omstandigheden kan worden uitgevoerd. Pickhardt *et al.* bestudeerden een groep van 1233 asymptomatische volwassenen met een 3D poliepdetectie techniek en vonden een 94% sensitiviteit voor grote adenomen (>1 cm) en een 89% sensitiviteit voor adenomen >6 mm (58). Twee meta-analyses vonden gelijklopende resultaten met ook een gevoeligheid voor het vinden van CRC van 96%. Dit is vergelijkbaar met de gevoeligheid van de totale colonoscopie. (59, 60) De test kan als een mogelijke screeningsoptie worden gezien. Het interval tussen twee screening VC's is onzeker. Afgaande op de hoge sensitiviteit voor poliepen > 6 mm en voor CRC lijkt op basis van een experten-opinie een interval van 5 jaar aangewezen. Indien tijdens het onderzoek een poliep wordt gevonden van > 6 mm dan is een totale colonoscopie aangewezen. In twee kleinschalige studies bij hoog risicopersonen werd een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 72% opgetekend voor het vinden van poliepen (> 1 cm) en CRC bij virtuele colonoscopie (61, 62). Nadelen verbonden aan het onderzoek zijn: de stralenbelasting, de kostprijs, de onmogelijkheid tot therapeutische interventie tijdens

het onderzoek en de noodzaak tot colon voorbereiding dewelke zeker drempelverhogend werkt. Het kan wel een alternatief bieden voor colonoscopie bij moeilijke passages of in geval van weigering tot colonoscopie.

### **3.4 Economische overwegingen**

Een screeningsprogramma heeft maar zin als het ook betaalbaar is. Vandaar dat bij de evaluatie naar haalbaarheid van screening voor CRC ook een kosten-batenanalyse hoort. Kosten-batenanalyses zijn niet eenvoudig te maken. In geval van screening worden namelijk eerst de kosten gemaakt en de baten worden vaak pas veel later genoteerd. Bijvoorbeeld onder de vorm van langere productiviteit op de arbeidsmarkt omwille van vroegtijdig ontdekt en curatief behandeld CRC. De uiteindelijke analyse moet zo goed als mogelijk alle kosten mee incalculeren hetgeen altijd een assumptie blijft.

Om een screeningsprogramma betaalbaar te maken is een hoog deelnemingspercentage belangrijk om aldus de kosten te spreiden over een grotere groep (65). En om een hoog participatiepercentage te bekomen is het nodig een laagdrempelig en aanvaardbaar onderzoek te kunnen aanbieden. In dat verband is een 'intention to screen'- evaluatie zinvol. Hierbij wordt rekening gehouden zowel qua kosten als qua efficiëntie met de oorspronkelijk beoogde doelpopulatie veeleer dan met de uiteindelijk deelnemende populatie. Bijvoorbeeld, bij een screening door colonoscopie berekent men de kosten-batenverhouding op basis van alle uitgenodigde personen en niet alleen op basis van de deelnemers aan de screening.

Met betrekking tot haalbaarheid van bevolkingsscreening naar CRC is de meeste evidentie voorhanden voor de gFOBT. De kosten-batenbalans van screening naar CRC verhoudt zich gunstig ten opzichte van de kosten-batenbalans van andere algemeen aanvaarde screeningsonderzoeken zoals cervixuitstrijkjes vanaf de leeftijd van 20 jaar en jaarlijkse mammografie bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 55 tot 64 jaar (70).

De leeftijdscategorie waarbij CRC-screening de beste kosten-batenverhouding heeft, is tussen 50 en 74 jaar. De kosten baten verhouding is beter als er geen rehydratie gebeurt en vanuit economisch standpunt lijkt een tweejaarlijkse gFOBT beter dan een jaarlijkse test. Populatiescreening door middel van colonoscopie is niet kosteneffectief en dit heeft vooral te maken met het laag deelnemingspercentage.

#### **4. Discussie**

Recent werd binnen de groep van de screeningstesten een onderscheid gemaakt tussen enerzijds testen die als doel hebben CRC vroegtijdig op te sporen en anderzijds testen die als doel hebben naast CRC ook poliepen op te sporen.

De stoelgangtesten vallen binnen de groep van screeningsonderzoeken die gericht zijn op het opsporen van CRC. Ze hebben een lagere diagnostische waarden in de detectie van CRC maar zijn patiëntvriendelijk en vereisen geen voorbereiding en hebben geen complicaties. Ze zijn enkel effectief als ze op regelmatige basis herhaald worden en als in geval van positieve test een colonoscopie wordt uitgevoerd. De twee FOBT zijn qua kosten en doeltreffendheid vergelijkbaar op voorwaarde dat de beste op de markt zijnde kits worden gebruikt. De fecale DNA test biedt als voordeel dat hij onafhankelijk is van de aanwezigheid van fecaal bloed –hetgeen intermitterend aanwezig en specifiek is – maar is wel veel duurder dan de FOBT.

De structurele darmonderzoeken zijn gericht op het opsporen van CRC maar ook van premaligne adenomateuze poliepen. Resectie van poliepen beïnvloedt in belangrijke mate de CRC mortaliteit zodat deze testen een hogere diagnostische waarde hebben. Daarentegen vergen deze testen een belangrijkere voorbereiding en zijn er complicaties aan verbonden.

Experts menen dat de voorkeur dient gegeven te worden aan de structurele screeningstesten maar dat de stoelgangtesten zeker hun plaats behouden vooral door hun laagdrempeligheid (23).

Het is ook belangrijk een onderscheid te maken tussen het aanbieden van screening aan een individueel persoon enerzijds en het aanbieden van een georganiseerde screening aan een bevolking(sgroep) anderzijds. Voor elk van de voorgestelde screeningsmethodes is er evidentie (hoewel meestal niet via prospectief gerandomiseerd onderzoek) dat ze – wanneer uitgevoerd op een systematische wijze en de voorgeschreven regelmaat – significant de sterfte ten gevolge van CRC kunnen reduceren. De efficiëntie, kosten-batenverhouding en aanvaarbaarheid van de verschillende testen is echter verschillend. Daarom is het de mening van vele experts dat op het niveau van de individuele persoon best de keuze wordt gelaten welke screeningstest de persoon wenst.

In geval van een georganiseerde populatiescreening ligt het accent elders. Hierbij hangt de effectiviteit niet zozeer af van de gebruikte test maar veeleer van het deelnemingspercentage binnen de onderzochte populatie. Daarom is het primordiaal dat de aangeboden test aanvaardbaar is. In dat verband doet de colonoscopie het niet goed. De stoelgangtesten (FOBT en sDNA) zijn daarentegen vrij aanvaardbaar en zonder complicaties.

Het is juist met de bedoeling een antwoord te kunnen bieden op de vraag naar haalbaarheid van een populatiebrede screening dat in Vlaanderen een pilootproject werd opgestart.

## **5. Het Vlaamse pilootproject.**

Ondanks het feit dat de kwaliteit en de efficiëntie van de behandeling van het gevorderd colorectaal carcinoom gestaag verbetert, blijft deze vorm van kanker een belangrijke oorzaak van overlijden binnen onze westerse maatschappij. Om de incidentie, de morbiditeit en de mortaliteit ten gevolge van CRC verder terug te dringen is er dan ook nood aan verdere maatregelen en binnen dat kader past een van overheidswege georganiseerd screeningsprogramma.

Door de wetenschappelijke evidentie komende van onze omliggende landen (oa. Frankrijk) en door de Europese richtlijn dat screening voor CRC een gezondheidsdoelstelling is, zijn er het voorbije jaar initiatieven in België genomen. Zowel in Vlaanderen als in Wallonië is er de wetenschappelijke en politieke wil om de CRC screening naar analogie met de borstkanker screening te organiseren. Het grote verschil met deze laatste is dat de te volgen strategie nog onduidelijk is. Franstalig België gaat voor een brede informatisering (medici, paramedici en grote publiek) en in een tweede tijd een populatiescreening met FOBT. In Vlaanderen werd een werkgroep opgericht en heeft men geopteerd voor een pilootproject. Dit project heeft tot doel de haalbaarheid van een CRC screeningsprogramma in een bepaalde regio na te gaan.

In de loop van 2008 zal dit project van start gaan in de Antwerpse regio. Men richt zich op twee van de drie hoger beschreven populaties. Enerzijds, globale populatie waarbij een screening vanaf 50 jaar zal gebeuren dmv een feces immunologische test. Bij een positieve test volgt een colonoscopie. Een tweede luik richt zich op de familiaal belaste populatie, waarbij colonoscopie bij de rechtstreekse verwanten wordt voorgesteld. Het einddoel is de haalbaarheid van zulk screeningsprogramma. Daarnaast ook het in kaart brengen van de potentiële problemen bij de implementatie op grote schaal.

## **6. Besluit**

Ondanks de curatieve vooruitgang die de laatste decennia werd geboekt op het gebied van het CRC, blijft deze ziekte in onze streken de tweede belangrijkste oorzaak van kankersterfte. Om die reden ontstond het concept van darmkankerpreventie.

Screening voor CRC is een bewezen effectieve strategie om de CRC mortaliteit te verminderen. Om een effect te hebben op de volksgezondheid is het nodig dat een systematische screening gebeurt binnen de onderzochte populatie. Hierbij is – meer dan de gebruikte methodologie – vooral belangrijk dat er een hoog deelnemingspercentage is. En om een hoog deelnemingspercentage te bereiken is het primordiaal dat de aangeboden test aanvaardbaar is voor de onderzochte persoon. Hieraan direct gekoppeld is ook de economische haalbaarheid. De FOBT is hierdoor een goede screeningstest op populatieniveau. De kosten-batenverhouding voor systematische screening voor CRC ligt in de zelfde

grote orde als de kosten-batenverhouding van screeningsstrategieën voor andere ziekten zoals mammografische screening.

Het is met het doel een antwoord te kunnen bieden op de vraag naar de haalbaarheid van een populatiebrede screening naar CRC dat in Vlaanderen een pilootproject wordt opgestart.

## **Literatuur**

- (1) Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- (2) Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113:373-384.
- (3) Hawk ET, Levin B. Colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 378-391.
- (4) Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation and management of colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 1-24.
- (5) Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355: 885-895.
- (6) Arber N, Lewis B. Chemoprevention of colorectal neoplasm: The potential for personalized medicine. *Gastroenterology* 2008; 134: 1224-1237.
- (7) Dubé C, Rostom A, Lewin G, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146: 365-375.
- (8) Wilson J, Jungner F. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers, No 34 1968, Geneva WHO.
- (9) Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 317-319.
- (15) Winawer SJ, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale- Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560.
- (20) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
- (23) Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595.
- (30) Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-1371.

- (30a) Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Hemoccult. *BMJ* 1998; *317*: 559-565.
- (31) Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; *348*: 1472-1477.
- (31a) Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *N Z Med J* 2007; *120*:U2629
- (32) Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; *348*: 1467-1471.
- (33) Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; *91*: 434-437.
- (34) Bond JH. The place of fecal occult blood test in colorectal cancer screening in 2006: The U.S. perspective. *Am J Gastroenterol* 2006; *101*: 219-221.
- (35) Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006; *101*: 380-384.
- (36) Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; *256*: 102-105.
- (37) Olson J, Whitney DH, Durkee K, Shuber AP. DNA stabilization is critical for maximizing performance of fecal DNA-based colorectal cancer tests. *Diagn Mol Pathol* 2005; *14*: 183-191.
- (38) Whitney D, Skolesky J, Moore K, et al. Enhanced retrieval of DNA from human fecal samples results in improved performance of colorectal cancer screening test. *J Mol Diagn* 2004; *6*: 386-395.
- (39) Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; *351*: 2704-2714.
- (40) Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; *326*: 653-657.
- (41) Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz T, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; *84*: 1572-1575.
- (42) Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995; *155*: 1741-1748.
- (43) Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Colditz GA. Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. *Cancer Causes Control* 1998; *9*: 455-462.
- (44) Levin TR, Palitz A, Grossman S, et al. Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. *JAMA* 1999; *281*: 1611-1617.
- (45) Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DT. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; *343*: 169-174.

- (46) Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Gaewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; *343*: 162-168.
- (50) Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller G. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; *85*: 1311-1318.
- (51) Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; *365*: 305-311.
- (54) Hofstad B, Vatn M. Growth rate of colon polyps and cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; *7*: 345-363.
- (56) Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; *95*: 230-236.
- (57) Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; *112*: 17-23.
- (58) Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; *349*: 2191-2200.
- (59) Halligan S, Altman DG, Taylor SA, et al. Ct colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; *237*: 893-904.
- (60) Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; *142*: 635-650.
- (61) Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Eng J Med* 1999; *341*: 1496-1503.
- (62) Yee J, Akerkar GA, Hung RK, Steinauer-Gebauer AM, Wall SD, McQuaid KR. Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology* 2001; *219*: 685-692.
- (65) Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, et al. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; *284*: 1954-1961.
- (70) Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; *15*: 369-390.

## Tabellen

Tabel 1: Wilson en Jungner criteria :

- 1) De ziekte die wordt opgespoord moet een belangrijk gezondheidsprobleem vormen zowel voor het individu als voor de gemeenschap.
- 2) Er moet een aanvaarde behandeling of nuttige interventie mogelijk zijn voor patiënten waarbij de ziekte wordt vastgesteld.
- 3) Er moeten faciliteiten voor diagnostiek en behandeling beschikbaar zijn.
- 4) Er moet een duidelijk herkenbaar latent of vroeg-symptomatisch stadium zijn.
- 5) Er moet een aangepaste test of onderzoek voorhanden zijn.
- 6) De test moet aanvaardbaar zijn voor de populatie.
- 7) Het natuurlijk verloop van de ziekte, met inbegrip van de evolutie van de asymptomatische naar symptomatische fase, moet goed gekend zijn.
- 8) Er moet een aanvaard beleid zijn met betrekking tot verwijzing voor verder onderzoek en met betrekking tot wie als patiënt moet worden behandeld.
- 9) De kosten-batenbalans moet gunstig zijn
- 10) Het moet gaan om een continu proces

### In een oogopslag

Screening naar colorectaal carcinoom is een bewezen effectieve methode om colorectaal carcinoom gerelateerde sterfte te verminderen. De haalbaarheid ervan op populatie niveau wordt hier geëvalueerd.

### Samenvatting

Het colorectaal carcinoom blijft de tweede belangrijkste oorzaak van kankersterfte in de westerse maatschappij, en dit ondanks alle vooruitgang die de laatste jaren werd gemaakt op het curatieve vlak. Screening naar colorectaal carcinoom is een bewezen doeltreffende strategie om de darmkankersterfte te verminderen op het niveau van de individuele persoon.

Om een invloed te hebben op de volksgezondheid is een meer systematische en georganiseerde screening nodig. De belangrijkste factor om de doeltreffendheid van een populatiescreening te beoordelen is het deelnemingspercentage aan screening, en dus ook de aanvaardbaarheid van de aangeboden screeningstest. Daarom is de fecaal occult bloed test een goede kandidaat voor populatiescreening. De kosten-batenbalans is hiervoor aanvaardbaar.

Om de concrete haalbaarheid van een populatiebrede screening naar colorectaal carcinoom na te gaan wordt in Vlaanderen een pilootproject opgestart.