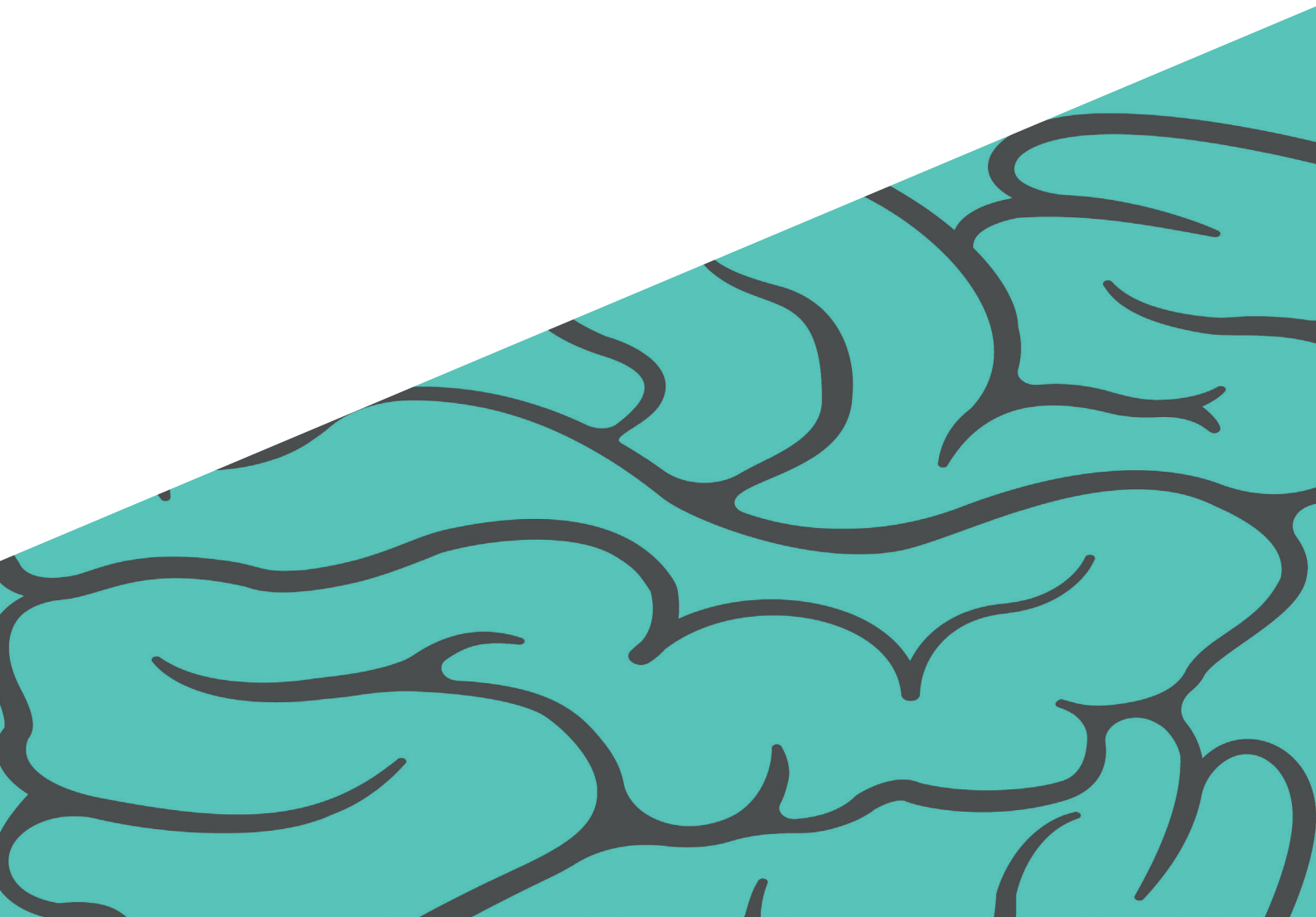


# 8

## Samenvatting



Het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift had tot doel om meer inzicht te krijgen in de verwachte effecten van het recentelijk geïmplementeerde Nederlands bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Hiervoor hebben we een darmkanker screeningsmodel ontwikkeld dat zowel de adenoom-carcinoom sequentie als de geserreerde poliep-carcinoom sequentie bevat. Met dit model hebben we de lange termijn effecten van het Nederlandse bevolkingsonderzoek op zowel de darmkanker incidentie en mortaliteit als de benodigde coloscopie capaciteit onderzocht. Ook hebben we gekeken naar de potentiële gevolgen van screeningsmoeheid op de effectiviteit van het screeningsprogramma. Daarnaast hebben we mogelijkheden onderzocht om het programma verder te optimaliseren zoals het gebruik van alternatieve screeningstesten en aanpassingen aan het surveillance programma. Dit hoofdstuk zal de belangrijkste bevindingen in dit proefschrift samenvatten en bediscussiëren. Ook zullen de implicaties van deze bevindingen worden besproken en zal de balans tussen de baten en lasten van screening worden toegelicht. Aan het einde schetsen we een beeld hoe (darmkanker) screening er in de toekomst uit zou kunnen zien.

### **BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN VAN DIT PROEFSCHRIFT**

Om het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar darmkanker te kunnen evalueren hebben we een wiskundig model ontwikkeld dat het natuurlijk beloop van darmkanker weergeeft. In **Hoofdstuk 2** bespreken we de structuur, parametrisering en kalibratie van het *Adenoma and Serrated pathway to Colorectal CAncer* (ASCCA) model. Dit model bevat zowel de adenoom-carcinoom sequentie als de geserreerde poliep-carcinoom sequentie. Aangezien dit het eerste model is dat het maligne potentieel van geserreerde poliepen erkent, biedt het de unieke kans om de gevolgen van aannames betreffende de geserreerde poliep-carcinoom sequentie op de voorspelde effectiviteit van screening te onderzoeken.

### **Lange termijn effecten en mogelijke bedreigingen**

In **Hoofdstuk 3** hebben we de lange termijn effecten van het Nederlandse bevolkingsonderzoek op zowel de darmkanker incidentie en mortaliteit als de benodigde coloscopie capaciteit geëvalueerd. Het ASCCA model voorspelt dat dertig jaar screenen in een vergrijzende populatie zal leiden tot een afname van 35% in darmkanker incidentie en een afname van 47% in darmkanker mortaliteit vergeleken met een situatie zonder screening. De coloscopie capaciteit die noodzakelijk is voor deze afnames is aanzienlijk. Doordat het programma gefaseerd ingevoerd wordt, zal het aantal benodigde coloscopieën geleidelijk toenemen. Er wordt voorspeld dat de benodigde capaciteit, als het programma volledig is ingevoerd en er een min of meer stabiele situatie is bereikt, met 60% moet toenemen ten opzichte van de situatie voor implementatie van het programma. Daarnaast hebben we onderzocht wat de gevolgen zijn van het erkennen van het maligne potentieel van geserreerde poliepen op deze voorspellingen. Indien geserreerde poliepen niet ontdekt en behandeld worden tijdens coloscopie en/of indien tumoren die ontstaan zijn uit geserreerde poliepen een slechtere prognose hebben dan tumoren die ontstaan zijn uit adenomen, zal de voorspelde effectiviteit van screening beduidend lager zijn in vergelijking met voorspellingen waarin het maligne potentieel van geserreerde poliepen niet is meegenomen. Gezien het feit dat de maligne potentie van geserreerde poliepen erkend wordt in de klinische praktijk en ontdekte geserreerde poliepen daarom normaliter verwijderd worden, zullen voorspellingen gebaseerd op alleen de adenoom-carcinoom sequentie vergelijkbaar zijn met voorspellingen gebaseerd op beide sequenties tot darmkanker. Desalniettemin zijn voorspellingen van de effectiviteit van screening bij voorkeur gebaseerd op zowel de adenoom-carcinoom sequentie als de geserreerde poliep-carcinoom

sequentie om de gevolgen van onzekerheden betreffende de gesserreerde poliep-carcinoom sequentie op model voorspellingen inzichtelijk weer te geven.

Onze voorspelde lange termijn effecten van screening zijn gebaseerd op een realistisch deelnemingspercentage welke is ontleend aan een Nederlands proefbevolkingsonderzoek bestaande uit drie screeningsrondes.<sup>1</sup> Aangezien er geen studies zijn die het deelnemingspercentage over vier of meer rondes hebben onderzocht, hebben we de data van de drie rondes van het proefbevolkingsonderzoek geëxtrapoleerd naar de elf rondes van het bevolkingsonderzoek. Het is mogelijk dat een dergelijke hoeveelheid uitnodigingen om deel te nemen aan het screeningsprogramma kan leiden tot screeningsmoeheid. Screeningsmoeheid is gedefinieerd als het verlies van motivatie om deel te nemen aan screening door een onjuist gevoel van verlaagd risico op darmkanker, veroorzaakt door verscheidene negatieve test uitkomsten.<sup>2</sup> Een negatieve test geeft aan dat er geen voorloper laesies of darmkanker is gedetecteerd. Met name in screening met een ontlastingstest op occult bloed (FIT), wat ook gedaan wordt in het Nederlandse bevolkingsonderzoek, kan screeningsmoeheid de effectiviteit van het screeningsprogramma beïnvloeden omdat herhaalde deelname vereist is om met de FIT een voldoende hoge kans op detectie van darmkanker en voorloper laesies te bereiken. In **Hoofdstuk 4** hebben we de potentiële gevolgen van screeningsmoeheid, oftewel een verminderde deelname aan screening na verscheidene negatieve testen, op de lange termijn effectiviteit van het Nederlandse bevolkingsonderzoek bekeken. We hebben meerdere scenario's onderzocht welke verschilden in participatiepatroon, het aantal negatieve testen waarna screeningsmoeheid optreedt en de afname in participatiegraad als gevolg van screeningsmoeheid. Als mensen na drie negatieve testuitslagen niet meer deelnemen aan screening, zou de geschatte afname in darmkanker incidentie van 39% onder de aanname van herhaalde participatie, gehalveerd kunnen worden. Aangezien individuele participatiepatronen van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker alsmede van andere bevolkingsonderzoeken niet gerapporteerd worden, is het onduidelijk of screeningsmoeheid zal optreden. Met het oog op de mogelijk aanzienlijke gevolgen van screeningsmoeheid op de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek, is het zorgvuldig monitoren van individueel participatiegedrag noodzakelijk. De beschikbaarheid van data betreffende individuele participatiepatronen zou ook kunnen leiden tot nauwkeurigere voorspellingen van de effectiviteit van screening. Indien screeningsmoeheid daadwerkelijk optreedt, zou overwogen kunnen worden om uitnodigingen en herinneringen te sturen die specifiek gericht zijn aan mensen die (herhaaldelijk) screeningsrondes hebben gemist.

### **Mogelijkheden voor optimalisatie**

In **Hoofdstuk 5** hebben we de mogelijke toepasbaarheid van alternatieve screeningstesten met een hoge sensitiviteit voor darmkanker en voorloper laesies onderzocht. Deze testen maken het mogelijk om het screeningsinterval te verlengen wat leidt tot minder screeningsrondes. Een dergelijk programma bestaande uit slechts een paar screeningsrondes, verkleint mogelijk de kans op screeningsmoeheid. We hebben ons met name gericht op de potentie van beeldvormende technieken aangezien deze vergelijkbare testkarakteristieken hebben als coloscopie, maar minder invasief zijn. We hebben verschillende strategieën van CT colonografie (CTC) screening en MR colonografie (MRC) screening onderzocht en deze vergeleken met een strategie zonder screening, tienjaarlijkse coloscopie screening en tweejaarlijkse FIT screening. Screening op basis van CTC en MRC is, evenals coloscopie en FIT, effectiever en goedkoper en dus kosteneffectief ten opzichte van niet screenen. Screening op basis van beeldvormende technieken is ook een kosteneffectief alternatief voor drie rondes coloscopie screening. In vergelijking met deze coloscopie strategie zijn

CTC en MRC screening effectiever en zouden mogelijk kunnen leiden tot een afname van de lasten van screening in termen van het percentage coloscopieën waarbij niets gevonden wordt in de darm en het aantal coloscopieën dat noodzakelijk is om één dode ten gevolge van darmkanker te voorkomen. Screening met behulp van beeldvormende technieken is echter geen alternatief voor FIT screening; het is minder effectief en duurder.

Gezien het feit dat het Nederlandse bevolkingsonderzoek is gebaseerd op FIT screening, is screening op basis van beeldvormende technieken geen optie voor het Nederlandse programma. We hebben daarom andere mogelijkheden onderzocht om het Nederlandse bevolkingsonderzoek te optimaliseren qua kosteneffectiviteit en qua belasting voor de patient. In **Hoofdstuk 6** hebben we het surveillance gedeelte van het Nederlandse bevolkingsonderzoek in meer detail bestudeerd. De Nederlandse surveillance richtlijn adviseert dat mensen met een licht of sterk verhoogd risico, gebaseerd op de bevindingen tijdens de diagnostische coloscopie, na respectievelijk vijf of drie jaar terug moeten komen voor een surveillance coloscopie. We hebben een strategie van FIT screening plus coloscopie surveillance gebaseerd op de Nederlandse richtlijn gemodelleerd en deze vergeleken met een strategie zonder surveillance. In de strategie zonder surveillance keren alle mensen die een diagnostische coloscopie hebben ondergaan direct terug naar het FIT screeningsprogramma. We hebben aangetoond dat het toevoegen van surveillance aan FIT screening de ziektelast van darmkanker ietwat verder verlaagd, maar niet kosteneffectief is ten opzichte van screening zonder surveillance. Daarbij is de benodigde coloscopie capaciteit aanzienlijk indien surveillance wordt toegevoegd aan screening. De benodigde capaciteit kan aanzienlijk verlaagd worden als het surveillance-interval voor mensen met een sterk verhoogd risico verlengd wordt naar vijf jaar, zonder dat dit ten koste gaat van de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek.

### **IMPLICATIES VOOR DARMKANKER SCREENINGSMODELLEN**

De ontwikkeling van het ASCCA model als mede het uitvoeren van analyses met het model, hebben geleid tot interessante inzichten wat betreft de weergave van de ontwikkeling van darmkanker door modellen. Het natuurlijk beloop van darmkanker is in het ASCCA model weergegeven als de ontwikkeling van adenomen en geserreerde poliepen tot carcinoom. Aangezien het ASCCA model het enige model is dat het maligne potentieel van geserreerde poliepen erkent, roept dit de vraag op of andere modellen de geserreerde poliep-carcinoom sequentie ook zouden moeten implementeren in hun model. We hebben aangetoond dat de effectiviteit van screening overschat wordt door modellen die gebaseerd zijn op alleen de adenoom-carcinoom sequentie als geserreerde poliepen niet ontdekt en verwijderd worden tijdens coloscopie en/als de prognose voor tumoren die ontstaan zijn uit geserreerde poliepen beduidend slechter is als voor tumoren die ontstaan zijn uit adenomen (**Hoofdstuk 3**). Gezien het feit dat de huidige richtlijnen adviseren om geserreerde poliepen te verwijderen<sup>3-5</sup> en dat er slechts heel beperkt bewijs is dat tumoren die ontstaan zijn uit geserreerde poliepen een slechtere prognose hebben,<sup>6</sup> zal de voorspelde effectiviteit van screening door modellen die het maligne potentieel van geserreerde poliepen niet erkennen tamelijk nauwkeurig zijn.

Hoewel het includeren van de geserreerde poliep-carcinoom sequentie niet essentieel is om lange termijn voorspellingen van de effectiviteit van screening te verkrijgen en hoewel de structuur van een model niet complexer moet zijn dan noodzakelijk, zien wij het belang van het includeren van deze sequentie in darmkanker screeningsmodellen. Ten eerste is er steeds meer aandacht voor geserreerde poliepen waardoor we in de komende jaren meer inzicht zullen krijgen in de verschillen tussen de adenoom-carcinoom sequentie en de geserreerde poliep-carcinoom sequentie. Ook

worden er nieuwe screeningstesten ontwikkeld die een hogere sensitiviteit hebben voor geserreerde poliepen dan de FIT.<sup>7</sup> Met het oog op deze ontwikkelingen is het belangrijk om de geserreerde poliep-carcinoom sequentie mee te nemen in modellen om zo de meest recente data en inzichten weer te geven en om de kosteneffectiviteit van nieuwe testen te kunnen evalueren.

In vergelijking met de geserreerde poliep-carcinoom sequentie is er veel kennis over de adenoom-carcinoom sequentie. Hierdoor is de structuur van deze sequentie in darmkanker screeningsmodellen redelijk vergelijkbaar hoewel de parametrisatie, en met name de duur van adenoom tot kanker, verschilt. Deze duur tot kanker kan niet geobserveerd worden in de klinische praktijk aangezien ontdekte adenomen verwijderd worden. Dit heeft tot gevolg dat deze parameter aanzienlijk verschilt tussen modellen.<sup>8</sup> Het is echter mogelijk de duur tot kanker af te leiden van cross-sectionele data. Een voorbeeld hiervan is een studie die de duur van cervicale voorloper laesie tot baarmoederhalskanker heeft geschat op basis van cross-sectionele data.<sup>9</sup> Deze studie heeft met behulp van een statistisch model gecorrigeerd voor de censurering van data die veroorzaakt wordt door het behandelen van cervicale voorloper laesies, en kon zo de duur tot kanker schatten. Gezien het feit dat de duur van adenoom tot kanker een aanzienlijke invloed heeft op de voorspelde effectiviteit van screening,<sup>8</sup> zouden nauwkeurigere schattingen van de duur tot kanker de betrouwbaarheid van de voorspellingen van darmkanker screeningsmodellen verbeteren.

Indien belangrijke beslissingen zoals de implementatie van een screeningsprogramma gebaseerd worden op modellen, is de betrouwbaarheid van model voorspellingen essentieel. Misschien wel de meest belangrijke factor om vertrouwen te krijgen in model voorspellingen is het adequaat rapporteren van de structuur van het model, de aannames en de data waarop de model parameters gebaseerd zijn.<sup>10</sup> Om deze reden hebben we het ASCCA model gedetailleerd beschreven (**Hoofdstuk 2**). Helaas worden veel modellen die gebruikt worden voor het nemen van beslissingen, zowel in darmkankerscreening als in andere vakgebieden, gezien als 'zwarte dozen'; het blijft onduidelijk wat er in het model gebeurt door een ontoereikende beschrijving van het model. Om de kwaliteit van de beschrijving van modellen te verhogen en om het vergelijken van modellen te vergemakkelijken, heeft het *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* (CISNET) een gestandaardiseerde output en een gestandaardiseerde manier van rapporteren ontwikkeld om modellen te beschrijven.<sup>11</sup> Hoewel CISNET een uitstekend initiatief is, hebben tot op heden slechts drie darmkanker screeningsmodellen een CISNET profiel. Dat kan veroorzaakt worden door het feit dat deze formulieren ontwikkeld zijn door een kleine groep modelleurs. Een gestandaardiseerd format dat gebaseerd is op consensus en welke gedragen wordt door alle partijen die zich bezig houden met het modelleren van darmkankerscreening, zou een grote bijdrage kunnen leveren aan het transparant rapporteren. Een dergelijke aanpak wordt momenteel toegepast in baarmoederhalskanker screeningsmodellen.<sup>12</sup>

Echter, zelfs met het transparant rapporteren van de structuur, parameters en kalibratie blijft het lastig om alle onderliggende keuzes en aannames van een model, en belangrijker, de gevolgen van deze keuzes en aannames op model voorspellingen, goed te begrijpen. Dit blijkt ook uit een eerdere studie die aantoonde dat voorspellingen van een model aanmerkelijk kunnen verschillen, zelfs als de modellen op dezelfde data zijn gekalibreerd.<sup>8</sup> Daarom is vergelijkend modelleren waarbij verschillende modellen dezelfde analyse uitvoeren belangrijk. Vergelijkend modelleren vergroot het begrip van model aannames, de gevolgen van deze aannames op voorspellingen en heeft weloverwogen besluiten tot gevolg. Hoewel er enkele studies op basis van vergelijkend modelleren zijn uitgevoerd,<sup>8,13-15</sup> zijn wij van mening dat dit principe vaker toegepast moet worden in modelleerstudies, met name als voorspellingen gebruikt worden om beleidsmakers te adviseren.

### BALANS TUSSEN BATEN EN LASTEN VAN SCREENING

Slechts weinig mensen profiteren van deelname aan screening terwijl veel mensen worden uitgenodigd en dus onderworpen worden aan onnodige (screenings)testen. Daarom is een belangrijk principe in screening dat de baten moeten opwegen tegen de lasten. **Hoofdstuk 3** en **Hoofdstuk 5** dragen bij aan de toenemende bewijslast dat darmkankerscreening heel effectief is in het verlagen van de darmkanker incidentie en mortaliteit. Bovendien is screening een kosteneffectief alternatief ten opzichte van het alleen behandelen van patiënten met darmkanker. De baten van het Nederlandse bevolkingsonderzoek zijn dus duidelijk, maar wegen deze ook op tegen de lasten van screening?

De lasten van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar darmkanker bestaan met name uit het hoge aantal uitnodigingen voor screening, onjuiste testuitslagen en onnodige coloscopiën, welke het resultaat zijn van suboptimale FIT testkarakteristieken. De relatief lage sensitiviteit voor kanker en de lage sensitiviteit voor voorloper laesies<sup>16-19</sup> vereist herhaaldelijk testen wat heeft geleid tot een screeningsprogramma met elf screeningsrondes. Een studie over screeningservaringen rapporteerde dat ongeveer 20% van de uitgenodigde mensen verontrust wordt door het ontvangen van een uitnodiging om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek.<sup>20</sup> Een dergelijke uitnodiging confronteert mensen met hun kwetsbaarheid om kanker te ontwikkelen. Er kan wellicht gesteld worden dat veel screeningsrondes de lasten van het programma verhoogt. Hoewel het ontvangen van een uitnodiging om deel te nemen mensen verontrust, wordt het doen van de FIT, oftewel het nemen van een monster van de ontlasting, niet als belastend beschouwd.<sup>21</sup>

Verder leidt de lage sensitiviteit van de FIT tot vals-negatieve testuitslagen. Dit betekent dat de FIT onterecht negatief is in mensen met darmkanker en/of voorloper laesies. Een studie die darmkankerpatiënten gediagnosticeerd met kanker na een vals-negatieve testuitslag heeft vergeleken met darmkankerpatiënten gediagnosticeerd met kanker na een positieve FIT uitslag suggereerde dat de morbiditeit en mortaliteit van darmkanker wellicht hoger zijn in de eerste groep.<sup>22</sup> Een mogelijke verklaring voor deze observatie kan zijn dat mensen met een negatieve FIT uitslag symptomen negeren omdat ze onterecht gerustgesteld zijn door de testuitslag. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat een kleine groep mensen met een negatieve testuitslag de huisarts niet bezoekt wanneer zij bloed in hun ontlasting waarnemen.<sup>20</sup> Dit baart zorgen gezien het feit dat ongeveer 25% van de deelnemers onterecht een negatieve testuitslag heeft tijdens de eerste screeningsronde op leeftijd 55.

Naast een relatief lage sensitiviteit voor kanker een lage sensitiviteit voor voorloper laesies, is de specificiteit van de FIT ook suboptimaal. Het hoge aantal screeningsrondes leidt ertoe dat de cumulatieve kans op een vals-positieve FIT ongeveer 20% is in mensen die deelnemen aan meerdere screeningsrondes (**Hoofdstuk 3**). Er is aangetoond dat het doorverwijzen voor vervolgonderzoek na een positieve screeningstestuitslag kan leiden tot bezorgdheid en verminderde kwaliteit van leven.<sup>23,24</sup> Deze bezorgdheid is overbodig bij mensen met een vals-positieve testuitslag. Daarnaast ondergaan deze mensen een onnodige, invasieve procedure met een kans op complicaties. Deze groep is niet verwaarloosbaar; als het Nederlandse bevolkingsonderzoek volledig is ingevoerd en er min of meer een stabiele situatie is bereikt, zullen er meer dan 20,000 mensen per jaar een onnodige coloscopie ondergaan (**Hoofdstuk 3**).

Coloscopie is een invasieve procedure en met name de darmvoorbereiding wordt als belastend beschouwd.<sup>25,26</sup> Daarnaast is er een kans op complicaties zoals bloedingen, darmperforatie en zelfs overlijden. De kans op ernstige complicaties is klein; een systematisch literatuuronderzoek

over coloscopieën in screening rapporteerde dat ernstige complicaties slechts in 0.28% van de procedures optreden.<sup>27</sup> Ongeveer 85% van deze complicaties vond plaats bij coloscopiën waarbij laesies werden verwijderd. Dodelijke complicaties komen zelden voor; ongeveer 0.0007% van de procedures heeft de dood tot gevolg.<sup>28</sup> Hoewel de kans op complicaties klein is, zijn de schadelijke gevolgen van coloscopie verontrustend wanneer deze worden vertaald naar een volledig geïmplementeerd bevolkingsonderzoek waarin jaarlijks meer dan 110,000 procedures worden uitgevoerd (**Hoofdstuk 3**). In deze situatie zullen naar verwachting jaarlijks bij 308 mensen complicaties optreden en 8 mensen zouden mogelijk kunnen overlijden ten gevolge van de coloscopie.

Ook coloscopiën waarbij laesies worden ontdekt zijn niet per definitie zinvol. De kans dat een klein adenoom kenmerken heeft die geassocieerd worden met verhoogd maligne potentieel is slechts 4%.<sup>25</sup> Daarnaast is de prevalentie van adenomen aanzienlijk hoger dan de prevalentie van darmkanker<sup>29,30</sup> waardoor geconcludeerd kan worden dat slechts een kleine groep adenomen daadwerkelijk zal doorgroeien tot darmkanker. Er is beperkt bewijs dat slechts 5% van de adenomen zich zal ontwikkelen tot kanker.<sup>31</sup> Veel coloscopiën waarbij laesies verwijderd worden, en dan met name kleine laesies, kunnen daarom ook als onnodig worden beschouwd gezien het feit dat deze niet leiden tot kankerpreventie.

Wanneer dit alles in overweging wordt genomen, is het duidelijk dat de lasten van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar darmkanker aanzienlijk zijn. Een maat die zowel de verbeterde overleving door de preventie of vroege detectie van kanker als ook de angst of complicaties door screeningprocedures meeneemt, is de voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). QALYs kunnen berekend worden door het aantal jaren dat een persoon heeft geleefd te vermenigvuldigen met de kwaliteit van leven. Vervolgens kunnen twee strategieën vergeleken worden op basis van de baten, lasten en kosten van screening door de incrementele kostenutiliteitsratio (ICUR) te berekenen. De ICUR is het verschil in kosten gedeeld door het verschil in QALYs. Hoewel de ICUR veelvuldig gebruikt wordt in kosteneffectiviteitsonderzoek, rapporteren studies op het gebied van darmkankerscreening voornamelijk incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs), welke berekend worden door het verschil in kosten te delen door het verschil in levensjaren. Hierbij wordt dus geen rekening gehouden met de lasten van screening.

Een mogelijke verklaring voor het berekenen van ICERs in plaats van ICURs op het gebied van darmkankerscreening is dat het instrument dat gebruikt wordt om kwaliteit van leven te meten, de EQ-5D, slecht onderscheid kan maken tussen de kwaliteit van leven van de algehele populatie en darmkankerpatiënten.<sup>32</sup> Dit benadrukt de noodzaak om nieuwe instrumenten te ontwikkelen om de kwaliteit van leven in darmkankerpatiënten nauwkeurig te kunnen meten. Deze gemeten kwaliteit van leven kan vervolgens gebruikt worden voor een volledige evaluatie waarbij de baten, lasten en kosten van strategieën voor darmkankerscreening meegenomen worden.

## DE TOEKOMST VAN SCREENING

Hoewel er verwacht wordt dat het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar darmkanker erg effectief en kosteneffectief zal zijn, is er nog steeds veel ruimte voor verbetering dankzij de hoge lasten van FIT screening. In **Hoofdstuk 5** en **Hoofdstuk 6** hebben we reeds twee mogelijkheden onderzocht om het screeningsprogramma verder te optimaliseren. Er zijn echter nog vele andere mogelijkheden om de effectiviteit en/of kosteneffectiviteit van het programma te verbeteren. We zullen enkele andere mogelijkheden toelichten.

De FIT is een kwantitatieve test wat betekent dat het mogelijk is om het afkappunt aan te passen. Een recente studie door Haug et al. (2016) heeft onderzocht of het interval tussen twee opeenvolgende FIT screeningsrondes verlengd kan worden als het afkappunt van de FIT wordt verlaagd.<sup>33</sup> De resultaten suggereren dat strategieën met een verlaagd afkappunt en een verlengd screeningsinterval, het aantal screeningsmomenten gedurende het leven van een individu verlagen met behoud van de diagnostische opbrengst. De invloed op de effectiviteit van screening is dus beperkt terwijl de kosten met betrekking tot de organisatie van een screeningsprogramma als ook de totale kosten van de screeningstest verlaagd worden doordat er minder screeningsrondes zijn. Daarnaast is het waarschijnlijk dat screening met een langer screeningsinterval de kans op screeningsmoeheid verlaagt, zoals is beschreven in **Hoofdstuk 4**, en verlaagt het de lasten van screening veroorzaakt door de uitnodiging om deel te nemen aan het programma. Haug et al. liet ook zien dat het verlagen van het afkappunt in combinatie met het verlengen van het screeningsinterval leidde tot een vergelijkbaar of lichtelijk verhoogd aantal diagnostische coloscopieën in vergelijking met de referentiestrategie, afhankelijk van het exacte afkappunt dat werd gehanteerd. Dit geeft aan dat het afkappunt zodanig gekozen moet worden dat de daling in lasten door een afname van het aantal screeningsuitnodigingen niet ongedaan wordt gemaakt door een toename in diagnostische coloscopieën. De bevindingen van deze verkennende studie kunnen dienen als een basis voor toekomstig onderzoek naar de gevolgen van het verlengen van het interval tussen twee opeenvolgende FIT screeningsrondes.

Het is ook mogelijk om een meer geïndividualiseerd screeningsprogramma te implementeren waarbij mensen niet alleen op basis van hun FIT uitslag maar ook op aanvullende risicofactoren, worden doorverwezen naar coloscopie. Een Nederlandse studie heeft de mogelijk toegevoegde waarde van dergelijke risicoprofilering onderzocht.<sup>34</sup> Het risicomodel bevatte, naast de FIT uitslag, variabelen die gemakkelijk te meten zijn zoals het aantal familieleden met darmkanker, roken en leeftijd. Selectie voor coloscopie gebaseerd op dit risicomodel leidde tot de detectie van meer mensen met darmkanker of voorloper laesies vergeleken met selectie op basis van enkel de FIT uitslag. Een dergelijk geïndividualiseerde aanpak zou mogelijk het aantal onnodige coloscopieën kunnen verminderen, wat een daling van de lasten en kosten van screening tot gevolg heeft.

Naast aanpassingen in de manier waarop de uitslag van de FIT gebruikt wordt, is het ook mogelijk om de FIT te vervangen door een andere primaire screeningstest. Door de hoge acceptatie van ontlastingstesten hebben onderzoekers zich tot nu toe met name gericht op de ontwikkeling van non-invasieve testen zoals DNA testen. Deze testen detecteren genetische afwijkingen die geassocieerd zijn met kanker en voorloper laesies in ontlasting. De DNA test voor ontlasting is al goedgekeurd door de Amerikaanse *Food and Drug Administration*.<sup>35</sup> Een studie die de DNA test voor ontlasting heeft vergeleken met de FIT heeft aangetoond dat de DNA test een hogere sensitiviteit heeft voor kanker dan FIT, namelijk 92% versus 74%.<sup>7</sup> Ook de sensitiviteit voor voortgeschreden adenomen en grote geserreerde poliepen was aanmerkelijk hoger. Daarentegen was de specificiteit van de DNA test 90% vergeleken met 97% voor de FIT. Screening vereist een test met een hoge specificiteit omdat de meeste mensen die deze test ondergaan gezond zijn. Een test met suboptimale specificiteit zou veel onnodige coloscopieën tot gevolg hebben en dus ook leiden tot een aanzienlijke last van screening. Daarnaast wordt de DNA test op dit moment uitgevoerd op de complete ontlasting, terwijl een klein monster voldoende is voor de FIT. Hoewel de resultaten voor de DNA test veelbelovend zijn, is het noodzakelijk om de specificiteit en gebruiksvriendelijkheid van de test te verbeteren voordat de DNA test overwogen kan worden voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Vervolgens dienen de testkarakteristieken van de DNA test vergeleken te worden met die van de FIT



die gebruikt wordt in het Nederlandse bevolkingsonderzoek, omdat er een ander type FIT was gebruikt in de eerder genoemde vergelijkingsstudie. Uiteindelijk zullen kosteneffectiviteitsanalyses uitgevoerd moeten worden om te bepalen of de DNA test een mogelijk alternatief is voor het huidige op FIT gebaseerde screeningsprogramma. Aangezien de DNA test significant minder grote geserreerde poliepen mist dan de FIT, is het belangrijk dat het model dat gebruikt wordt voor deze analyses ook de geserreerde poliep-carcinoom sequentie bevat om de potentie van de DNA test nauwkeurig te evalueren.

Verder kan ook het vervolgonderzoek, de coloscopie, na een positieve FIT verbeterd worden. Een voorbeeld hiervan is de zogenoemde '*resect and discard*' strategie. Momenteel worden alle laesies die ontdekt worden tijdens coloscopie verwijderd, met uitzondering van hyperplastische poliepen in het rectosigmoid.<sup>3</sup> Het merendeel van de kleine poliepen (<6 mm) die verwijderd wordt, heeft geen karakteristieken die kunnen duiden op maligniteit.<sup>36</sup> Histopathologisch onderzoek van deze poliepen is dus wellicht overbodig. Een modellerstudie heeft aangetoond dat een resect and discard strategie waarbij kleine poliepen geen histopathologisch onderzoek ondergaan tot een aanzienlijke kostenbesparing kan leiden, zonder hierbij de effectiviteit van screening te beïnvloeden.<sup>37</sup>

Naast mogelijkheden om het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar darmkanker te verbeteren, is men ook bezig met het ontwikkelen van een screeningstest die meerdere ziekten kan detecteren. Voorbeelden van dergelijke testen zijn de bloedtest voor kanker en de *total body scan*. De bloedtest voor kanker richt zich op zes verschillende soorten kanker. Eén druppel bloed is voldoende om te bepalen of de bloedplaatjes tumor RNA bevatten, wat aangeeft dat er zich ergens in het lichaam een tumor bevindt. De test is ook in staat om de locatie van de tumor aan te geven en kan onderscheid maken tussen primaire tumoren en metastasen. Naast het vroeg diagnosticeren van kanker, kunnen de resultaten van deze test ook gebruikt worden om de meest geschikte behandeling te bepalen op basis van bepaalde mutaties in het RNA. Een recente studie met 55 gezonde individuen en 228 individuen met kanker liet veelbelovende resultaten zien; de bloedtest identificeerde 96% van de individuen met kanker correct.<sup>38</sup> In deze studie had het merendeel van de deelnemers kanker terwijl in een screeningspopulatie het merendeel gezond is. Verder onderzoek naar de potentie van deze test in een screeningssetting is daarom noodzakelijk.

De total body scan detecteert naast tumoren ook andere afwijkingen zoals onder andere aneurysma's en osteoporose. Bij de total body scan wordt het hele lichaam onderzocht met behulp van MRI en CT scanners, waarbij individuen worden blootgesteld aan ioniserende straling. Tot op heden is er geen bewijs dat een total body scan tot gezondheidswinst leidt bij gezonde individuen.<sup>39</sup> Er is daarentegen wel een aanzienlijke kans dat deze test onnodige onrust tot gevolg heeft door de detectie van afwijkingen die bij vervolgonderzoek onschuldig blijken te zijn of door de detectie van een ziekte waarvoor geen behandeling mogelijk is. Daarbij leidt de total body scan tot hoge zorgkosten. Aangezien het nog niet is aangetoond dat de baten groter zijn dan de lasten, is deze test verboden in Nederland.

Nederland heeft momenteel bevolkingsonderzoeken naar borstkanker, baarmoederhalskanker en darmkanker. Deze screeningsprogramma's richten zich met name op het vroeg detecteren van kanker om zo de overlevingskansen te vergroten.<sup>30,40</sup> Bij darmkanker- en baarmoederhalskankerscreening is het ook mogelijk om kanker te voorkomen door voorloper laesies te detecteren en te verwijderen. Screening is niet de enige methode om de ziektelast van kanker te verminderen. Ongeveer 20% van de kankers wordt veroorzaakt door overgewicht en obesitas.<sup>41</sup> Beleidsmakers kunnen zich, naast screening, ook richten op het verminderen van overgewicht en

obesitas om zo de ziektelast veroorzaakt door kanker te verlagen. Aangezien overgewicht ook een risicofactor is voor vele andere ziekten zoals diabetes en hart- en vaatziekten, zou een dergelijke aanpak tot behoorlijke gezondheidswinst kunnen leiden.<sup>42</sup>

## **CONCLUSIE**

Dit proefschrift heeft geleid tot meer inzicht in de baten en lasten van darmkankerscreening. Het laat zien dat het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar darmkanker naar verwachting zal leiden tot een aanzienlijke daling van darmkanker incidentie en mortaliteit. Desalniettemin zijn de lasten van dit screeningsprogramma aanzienlijk. We hebben diverse mogelijkheden besproken om het programma te optimaliseren om zo de effectiviteit van screening te verhogen en de lasten te verlagen. Dit onderzoek kan dienen als een basis voor toekomstige (modelleer)studies.

## Chapter 8 - Samenvatting

### Referenties

1. Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, et al. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1257–64.
2. Marteau T, Kinmonth A, Thompson S, Pyke S. The psychological impact of cardiovascular screening and intervention in primary care: a problem of false reassurance? *Br J Gen Pract* 1996; 46: 577–82.
3. Nederlandse Vereniging van Maag-, Darm- en Leverartsen. Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance. 2013.
4. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666–89.
5. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844–57.
6. De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013; 19: 614–8.
7. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287–97.
8. Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, et al. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making* 2011; 31: 530–9.
9. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJLM, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1161–9.
10. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak* 2012; 32: 733–43.
11. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). <http://cisnet.cancer.gov/> (accessed March 21, 2016).
12. HPV-FRAME | Framework for Modeling HPV Prevention. <http://www.hpv-frame.org/> (accessed June 9, 2016).
13. Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, et al. Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1238–52.
14. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 659–69.
15. Vanness DJ, Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Comparative economic evaluation of data from the ACRIN National CT Colonography Trial with three cancer intervention and surveillance modeling network microsimulations. *Radiology* 2011; 261: 487–98.
16. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1570–8.
17. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1462–70.
18. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Adenoma Detection. *Ann Intern Med* 2009; 150: 162–9.
19. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 171.
20. Mant D, Fitzpatrick R, Hogg A, et al. Experiences of patients with false positive results from colorectal cancer screening. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 1990; 40: 423–5.
21. Hol L, de Jonge V, van Leerdam ME, et al. Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2010; 46: 2059–66.
22. Half EE, Mlynarsky L, Naftali T, Benjaminov F, Konikoff FM. False negative fecal occult blood test may be associated with increased mortality from colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2639–45.
23. Keyzer-Dekker CMG, van Esch L, de Vries J, et al. An abnormal screening mammogram causes more anxiety than a palpable lump in benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 253–8.
24. McGovern PM, Gross CR, Krueger RA, Engelhard DA, Cordes JE, Church TR. False-positive cancer screens and health-related quality of life. *Cancer Nurs* 2004; 27: 347–52.
25. de Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, et al. Burden of colonoscopy compared to non-cathartic CT-colonography in a colorectal cancer screening programme: randomised controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1552–9.
26. Harewood GC, Wiersema MJ, Melton LJ 3rd. A prospective, controlled assessment of factors influencing acceptance of screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3186–94.
27. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638–58.
28. Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 745–52.
29. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 55–64.

## Chapter 8 - Samenvatting

30. IKNL. Cijfers over kanker. 2011-2016. <http://www.cijfersoverkanker.nl/> (accessed March 6, 2016).
31. Hermsen M, Postma C, Baak J, et al. Colorectal adenoma to carcinoma progression follows multiple pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology* 2002; 123: 1109–19.
32. Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, et al. Health-related quality of life in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: e215–22.
33. Haug U, Grobbee EJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spaander MCW, Kuipers EJ. Immunochemical faecal occult blood testing to screen for colorectal cancer: can the screening interval be extended? *Gut* 2016. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310102.
34. Stegeman I, van Doorn SC, Mundt MW, et al. Participation, yield, and interval carcinomas in three rounds of biennial FIT-based colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 388–93.
35. U.S. Food and Drug Administration. Recently-Approved Devices - Cologuard - P130017. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm410569.htm> (accessed March 15, 2016).
36. Risio M. The natural history of adenomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 271–80.
37. Hassan C, Pickhardt PJ, Rex DK. A resect and discard strategy would improve cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010; 8: 865–9, 869-3.
38. Best MG, Sol N, Kooi I, et al. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell* 2015; 28: 666–76.
39. Gezondheidsraad. Doorlichten doorgelicht - gepast gebruik van health checks. 2015.
40. Visser O, van Leeuwen FE. Stage-specific survival of epithelial cancers in North-Holland/Flevoland, The Netherlands. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2321–30.
41. De Pergola G, Silvestris F, De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer, Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J Obes J Obes* 2013; 2013, 2013: e291546.
42. Guh D, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis A. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88.