



Samenvatting van het proefschrift

Atija Kapidzic

"Colorectal cancer screening by means of repeated faecal immunochemical testing (FIT)"

Promotiedatum: 06 februari 2015

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. E.J. Kuipers

Co-promotors:

Dr. M.E. van Leerdam

Dr. L. Hol

Dikke darmkanker is een ziekte die veel voorkomt in de westerse wereld. Wereldwijd wordt de diagnose darmkanker gesteld bij circa 1.2 miljoen mensen per jaar en men heeft gedurende het leven een kans van 5% om ooit darmkanker te krijgen. Belangrijk is dat darmkanker wordt gekenmerkt door een lang voorstadium, waarbij de progressie van adenoom tot invasieve kanker jaren duurt. Darmkanker voldoet daarmee aan de criteria van Wilson en Jungner, aangezien het een belangrijk gezondheidsprobleem vormt dat een significante morbiditeit en mortaliteit kent, het een ziekte is met een behandelbaar voorstadium en vroege opsprong van darmkanker de prognose verbetert.

Hoofdstuk 1 geeft een introductie over darmkanker, de verschillende screeningsmethoden die beschikbaar zijn voor screening naar darmkanker, en informatie over het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker dat in januari 2014 van start is gegaan. Hierbij worden mannen en vrouwen in de leeftijd van 55-75 jaar geleidelijk uitgenodigd voor tweejaarlijkse screening met een immunochemische feces occult bloed test, de zogenaamde FIT. In dit hoofdstuk wordt verder een overzicht gegeven van de doelen en inhoud van dit proefschrift. Er zijn namelijk vele aspecten van FIT screening die nader dienen te worden onderzocht. Dit proefschrift richt zich op verscheidene onderdelen hiervan.

Het is bekend dat opeenvolgende screeningsronden nodig zijn om de impact van FIT screening op populatieniveau te optimaliseren. De deelname en detectiegraad van kanker en zogenaamde "advanced" adenomen over opeenvolgende ronden dragen bij aan de effectiviteit van screeningsprogramma's met de FIT, maar de informatie hierover is beperkt. In

hoofdstuk 2 hebben we daarom de opkomst en detectiegraad van drie ronden screening met de FIT onderzocht. We vonden hierbij een hoge en toenemende opkomst over drie ronden, wat impliceert dat FIT screening acceptabel is op populatieniveau. Verder zagen we een daling in de detectie van darmkanker en "advanced" adenomen, wat ondersteunt dat opeenvolgende FIT screening een positief effect heeft door het verminderen van het voorkomen van deze afwijkingen. We weten verder dat CRC en "advanced" adenomen gemist kunnen worden met screening met één ontlastingstest. Door middel van screenen met twee ontlastingstesten verhoog je de test sensitiviteit; het risico op het missen van een afwijking wordt vermindert. Een eerdere studie heeft laten zien dat bij het vergelijken van screening met 1 of 2 testen er geen verschil in opkomst was, terwijl er significant meer afwijkingen werden gevonden met screening met 2 testen in de eerste ronde. Meer informatie is nodig over screenen met 2 testen in vervolgronden. In hoofdstuk 3 hebben we daarom gekeken naar de opkomst en opbrengst van herhaald screenen met 2 testen, en deze uitkomsten vergeleken met herhaald screenen met 1 test. Hierbij vonden we dat herhaald screenen met 2 testen gepaard gaat met een stabiele en hoge opkomst gedurende twee screeningsronden. Dit ondersteunt het feit dat screening door middel van 2 testen acceptabel is. Verder hebben we gekeken naar de zogenaamde "diagnostic yield", deze geeft weer hoeveel gevallen van darmkanker en "advanced" adenomen er worden gevonden per 1,000 mensen die worden uitgenodigd voor screening. De yield na twee ronden screening met 2 testen was niet significant verschillend ten opzichte van de yield na twee ronden screening met 1 test, wat leidt tot een voorkeur voor herhaald screenen met 1 ontlastingstest boven screenen met 2 testen.

Momenteel worden er voor mannen en vrouwen dezelfde screeningsstrategieën gehanteerd. Verschillende screeningsstudies waarbij colonoscopie als primair screeningsinstrument werd gebruikt, hebben een hogere incidentie en prevalentie van darmkanker en "advanced" adenomen in mannen ten opzichte van vrouwen laten zien. Verder heeft een aantal studies waarbij mensen een ontlastingstest voorafgaand aan de colonoscopie kregen een hogere sensitiviteit in mannen laten zien. Data over verschillen tussen mannen en vrouwen in een screeningssetting waarbij FIT het primaire screeningsinstrument is, ontbreken. Daarom hebben we in hoofdstuk 4 mogelijke verschillen tussen mannen en vrouwen in FIT performance onderzocht in een screening-naïeve populatie. In beide screeningsronden werd een hogere opkomst in vrouwen gezien. Verder hadden mannen een hoger positiviteitspercentage en detectiegraad voor darmkanker en "advanced" adenomen dan vrouwen, maar werd geen verschil gezien in de positief voorspellende waarde tussen mannen en vrouwen. Tevens werd naast het hogere positiviteitspercentage ook een hoger "vals-positiviteitspercentage" bij mannen gezien; dit zijn mensen die een positieve FIT hadden, maar waar bij colonoscopie geen darmkanker of "advanced" adenomen werden gevonden. Het hogere positiviteitspercentage bij mannen werd daarmee weerspiegeld door zowel een hoger "terecht-positiviteitspercentage" (de detectiegraad) als een hoger vals-positiviteitspercentage. De

hogere detectiegraad hangt samen met de hogere prevalentie van darmkanker en "advanced" adenomen in mannen. Het hogere vals-positiviteitspercentage impliceert dat de specificiteit in mannen lager is. Op basis van een gelijke FIT performance die blijkt uit de gelijke positief voorspellende waarde bij mannen en vrouwen, wordt het gebruik van dezelfde afkapwaarde bij mannen en vrouwen aanbevolen. In hoofdstuk 5 hebben we vervolgens door middel van het gevalideerde MISCAN-Colon microsimulatiemodel onderzocht of verschillend screenen in mannen en vrouwen kosteneffectief is. We vonden hierbij dat de effectiviteit van FIT screening hoger is in mannen dan in vrouwen door een hogere FIT sensitiviteit en een hogere prevalentie van darmkanker en "advanced" adenomen in mannen. Optimale screeningsstrategieën verschillen echter niet tussen mannen en vrouwen wat betreft screeningsinterval, leeftijd en FIT afkapwaarden. De meest effectieve FIT screeningsstrategie bleek hetzelfde voor mannen en vrouwen. Het is daarom niet noodzakelijk andere strategieën voor mannen en vrouwen te gebruiken, aangezien deze strategie geen voordelen oplevert in kosteneffectiviteit ten opzichte van uniforme screening.

Op populatieniveau is het zeer belangrijk of deelname aan een screeningsprogramma naar darmkanker invloed heeft op de kwaliteit van leven (QOL). In hoofdstuk 6 hebben we dit onderzocht door deelnemers vragenlijsten te sturen, waarbij gebruik werd gemaakt van gevalideerde maten voor het bepalen van de kwaliteit van leven en angsten ("anxiety"). Zowel deelnemers aan de FIT als deelnemers aan screening met de sigmoidoscopie (FS) werden hierbij uitgenodigd. Een hoge opkomst onder beide groepen werd gezien. Positieve FIT deelnemers lieten slechtere fysieke, maar gelijke mentale QOL-scores zien ten opzichte van negatieve FIT deelnemers. Bij FS-deelnemers werden er geen verschillen gezien in QOL-scores tussen positieve en negatieve deelnemers. Verder lieten zowel positieve FIT- als FS-deelnemers meer spanningen gerelateerd aan screening zien dan negatieve deelnemers. Hoewel bovengenoemde verschillen statistisch significant zijn, waren alle verschillen in scores tamelijk beperkt en niet klinisch relevant. Deze resultaten impliceren daarmee dat de belasting van deelname aan screening gering is. Een prospectieve studie dient te worden verricht om deze resultaten te bevestigen. Tot slot hebben we gekeken naar zogenaamde "second-look" colonoscopieën, scopieën die worden verricht binnen een jaar na de eerste screeningscolonoscopie. Er is weinig bekend over het voorkomen van deze scopieën in een screeningspopulatie, terwijl meerdere scopieën per patiënt een substantiële impact kunnen hebben op de colonoscopiecapaciteit. In hoofdstuk 7 hebben we het aantal second look colonoscopieën in een FIT screeningsprogramma onderzocht. In bijna 9% van alle screenings colonoscopieën werd een second look colonoscopie verricht, variërend van 2 tot 9 scopieën per patiënt. In twee-derde van de gevallen werd dit gedaan ter controle van de volledige verwijdering van afwijkingen of vanwege een poliepectomie. De hoogte van de FIT uitslag was de enige significante voorspeller voorafgaand aan de screeningscolonoscopie. Deze resultaten suggereren dat second look

colonoscopieën een substantiële bijdrage kunnen leveren aan de colonoscopiebelasting in een FIT screeningssetting en moeten worden meegenomen bij schattingen omtrent de colonoscopiecapaciteit. In hoofdstuk 8 worden de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek beschreven.