



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Surgical outcome of colorectal cancer screening

Vermeer, N.C.A.

Citation

Vermeer, N. C. A. (2021, January 14). *Surgical outcome of colorectal cancer screening*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/139046>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/139046>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/139046> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Vermeer, N.C.A.

Title: Surgical outcome of colorectal cancer screening

Issue Date: 2021-01-14



Nederlandse samenvatting

Darmkanker is een kwaadaardige tumor in de dikke darm (colon) of de endeldarm (rectum). Het is een van de meest voorkomende vormen van kanker wereldwijd. De kans dat iemand gedurende zijn leven darmkanker krijgt is ongeveer 5%.¹ In Nederland wordt jaarlijks de diagnose bij meer dan 15.000 keer gesteld en overlijden er circa 5.000 mensen aan de gevolgen van darmkanker.² Darmkanker ontstaat vrijwel altijd uit poliepen, maar lang niet alle poliepen ontaarden in kanker. Als kanker ontstaat uit een poliep, dan duurt dat ongeveer 15 jaar. Wanneer een tumor groeit zal deze de darmwand ingroeien en zich verspreiden door het lichaam via lymfeklieren en/of de bloedbaan.³ Indien de diagnose in een vroeg stadium wordt gesteld (stadium I) is de 5-jaars overleving ongeveer 90%. De kans op overleving na 5 jaar daalt tot 10% indien de tumor is uitgezaaid naar andere organen (stadium IV).⁴ In Nederland werd in 2014 het bevolkingsonderzoek naar darmkanker ingevoerd. Mensen van 55 jaar tot en met 75 jaar ontvangen elke twee jaar een ontlastingstest per post. In het laboratorium wordt onderzocht of er bloed in de ontlasting aanwezig is wat onder andere kan worden veroorzaakt door een darmpoliep of darmkanker. Als er een bepaalde hoeveelheid bloed in de ontlasting wordt aangetroffen is een kijkonderzoek van de binnenkant van de darm (coloscopie) aanbevolen. Als er bij het kijkonderzoek poliepen gevonden worden kunnen deze meestal meteen worden verwijderd. Wanneer er tijdens de coloscopie darmkanker wordt gevonden, of als er poliepen gezien worden die niet tijdens de coloscopie verwijderd kunnen worden, volgt meestal een verwijzing naar een chirurg. Er kan dan een operatie volgen waarbij een deel van de darm wordt verwijderd, al dan niet na voorbehandeling met chemotherapie en/of radiotherapie.

Het bevolkingsonderzoek darmkanker is bedoeld om de sterfte door darmkanker te verminderen. Het veronderstelde effect van het bevolkingsonderzoek is tweeledig: enerzijds wordt darmkanker voorkomen door het verwijderen van poliepen, anderzijds wordt darmkanker in een vroeg stadium vastgesteld waardoor de kansen op genezing groter zijn. De behandeling in een vroeg stadium kan bovendien minder belastend zijn. Aanvullende chemotherapie na een operatie is bijvoorbeeld minder vaak nodig. Een rekenmodel voorspelt dat door het bevolkingsonderzoek in de toekomst ruim 1 op 3 sterfgevallen aan darmkanker wordt voorkomen.

Het bevolkingsonderzoek darmkanker valt onder de regie van het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). In opdracht van het RIVM wordt een landelijke monitoring van het bevolkingsonderzoek darmkanker verricht door het Integraal Kankercentrum Nederland. Het Landelijk Evaluatieteam Colorectaal Kanker (LECO) verzorgt de landelijke evaluatie.

De eerste evaluaties van het bevolkingsonderzoek laten zien dat de deelnamegraad hoger is dan verwacht en dat de ziekte vaker in een vroeg stadium wordt gevonden.^{3,5} Het is nog te vroeg om een daling te zien in darmkankersterfte. Echter, zoals met elk bevolkingsonderzoek moet de daling van het aantal nieuwe ziekte- en sterfgevallen worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen van het bevolkingsonder-

zoek. Een volledig beeld van zowel de baten als de lasten is noodzakelijk voor de potentiële deelnemer om de juiste afweging te maken om al dan niet mee te doen aan het bevolkingsonderzoek.

Tot recent bleken echter verschillende aspecten van het bevolkingsonderzoek vanuit chirurgisch perspectief onderbelicht. Het overlijden van een 75-jarige patiënt illustreert dit in extreme mate. Deze patiënt had geen klachten die pasten bij darmkanker maar bij het bevolkingsonderzoek werd een grote darmpoliep vastgesteld. Hij werd geopereerd en bij weefselonderzoek bleek de poliep goedaardig. Het postoperatief beloop verliep gecompliceerd en uiteindelijk kwam de patiënt te overlijden. Uit deze casus kwamen diverse onderbelichte aspecten van het bevolkingsonderzoek naar voren. Bij gebrek aan een landelijke registratie bleken de risico's van chirurgie voor goedaardige afwijkingen onduidelijk. Ten tweede bestond er een reële kans op overlijden aan iets anders dan aan de gevolgen van deze poliep, wanneer de patiënt zich niet had laten opereren. Dit maakte hem mogelijk slachtoffer van overdiagnostiek en overbehandeling. De vraag ontstond of de deelnemer aan het bevolkingsonderzoek op de hoogte is van alle risico's van deelname.

Dit proefschrift onderzoekt een aantal aspecten van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker vanuit chirurgisch oogpunt. Zo beschrijven we in het eerste deel de mogelijke nadelen van deelname aan het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. In het tweede deel evalueren we de uitkomsten van chirurgie in een vroeg stadium van de ziekte. Tot slot worden in het derde deel de patiënten die via het bevolkingsonderzoek ontdekt zijn, vergeleken met patiënten die gediagnosticeerd zijn met darmkanker buiten het bevolkingsonderzoek.

159

DIT PROEFSCHRIFT

Hoofdstuk 1 is een inleiding over het ontstaan en de behandeling van darmkanker en het bevolkingsonderzoek naar darmkanker in het algemeen.

Deel 1: Screening gerelateerde morbiditeit

In het eerste deel van dit proefschrift beschrijven we de mogelijke nadelen van screening met een ontlastingstest of coloscopie. **Hoofdstuk 2** betreft een samenvatting van de bestaande wetenschappelijke literatuur over risico's van het bevolkingsonderzoek waarbij in totaal 60 studies zijn meegenomen. Hieruit blijkt dat een coloscopie als screeningsmodaliteit gepaard gaat met een zeer laag risico op complicaties. De kans op een grote bloeding of perforatie bleek kleiner dan 0,1%. Echter, omdat het bevolkingsonderzoek stapsgewijs wordt ingevoerd zullen het aantal coloscopieën en daarmee het absolute aantal complicaties in de toekomst toenemen. Daarom is het van belang dat de risico's hiervan niet worden onderschat. Ook kan deelname aan het bevolkingsonderzoek leiden tot zowel onder- als overbehandeling, zo blijkt uit bestaande literatuur. Een fout-negatieve uitslag, dus een niet afwijkende uitslag bij een deelnemer die de ziekte wel heeft, kan bij iemand

met klachten van darmkanker leiden tot uitstel van diagnostiek. Aan de andere kant kan overbehandeling optreden wanneer de afwijking nooit klachten zou hebben gegeven. Tot slot werd er in onderzoek aangetoond dat deelname aan het bevolkingsonderzoek psychologische gevolgen zou kunnen hebben. Omdat deze literatuur beperkt was zijn we zelf een onderzoek gestart; de SCOOP studie (Screening voor Colorectaal carcinoom: Psychische gevolgen). In hoofdstuk 3 beschrijven we de resultaten van deze studie waarin ruim 1.000 patiënten met een positieve ontlastingstest en coloscopie zijn onderzocht. Hun psychologisch functioneren, zorgen over kanker, kwaliteit van leven en spijt over deelname aan het bevolkingsonderzoek werd op drie momenten gemeten: voor de coloscopie, na het verstrekken van de coloscopie uitslag en 6 maanden na de coloscopie. Hieruit bleek, zoals verwacht, dat mensen die werden gediagnosticeerd met kanker (de zgn. 'terecht-positieven') meer psychologisch disfunctioneren ervoeren dan mensen die geen kanker bleken te hebben (de zgn. 'vals-positieven'). Opvallend was wel dat bij de deelnemers zonder kanker enig psychologisch disfunctioneren en kanker-specifieke zorgen aanwezig bleven, tot zes maanden na de coloscopie-uitslag. Deelnemers zonder kanker ervoeren geen vermindering in hun kwaliteit van leven, terwijl deelnemers met kanker een duidelijke vermindering van kwaliteit van leven ervoeren na hun testuitslag. Vrijwel niemand bleek spijt te hebben van deelname aan het bevolkingsonderzoek. Hoewel de gemeten verschillen niet groot zijn en de klinische relevantie voor discussie vatbaar is, pleiten wij ervoor dat deelnemers aan het bevolkingsonderzoek worden gewezen op de mogelijke psychologische nadelen van deelname.

Alle patiënten met een grote poliep of darmkanker die worden verwezen naar de chirurg krijgen radiologische onderzoeken van borst en buik om de uitgebreidheid van de ziekte te bepalen en om eventuele uitzaaiingen vast te stellen. Patiënten die via het bevolkingsonderzoek worden gediagnosticeerd ondergaan hetzelfde traject. Het verschil is echter dat de kans op het vinden van uitzaaiingen aanzienlijk kleiner is bij mensen die via het bevolkingsonderzoek komen dan bij mensen die klachten hebben. In het LUMC kregen alle verwezen patiënten een CT-scan met contrastmiddel van zowel de borst- als buikorganen. Bij het maken van een dergelijke CT-scan is er een relatief grote kans op het vinden van andere afwijkingen dan uitzaaiingen. Dit wordt ook wel een nevenbevinding of "bijvangst" genoemd. In hoofdstuk 4 beschrijven we het voorkomen en de uitkomsten van dergelijke nevenbevindingen bij een groep patiënten die via het bevolkingsonderzoek werd verwezen naar de polikliniek Chirurgie. Bijna de helft van de 231 onderzochte patiënten had een nevenbevinding waarvoor aanvullend onderzoek of een behandeling werd verricht. Deze aanvullende onderzoeken bleken echter in de meeste gevallen overbodig omdat de nevenbevinding goedaardig bleek. De gevolgen van deze "bijvangst" kunnen zowel positief als negatief worden uitgelegd. Zij maken hoe dan ook onderdeel uit het bevolkingsonderzoek en moeten als zodanig meegewogen worden bij de evaluatie van het bevolkingsonderzoek.

Deel 2: Chirurgie voor afwijkingen in een vroeg stadium

Omdat nog onvoldoende duidelijk is welke poliepen mogelijk uitgroeien tot darmkanker worden de meeste poliepen tijdens de coloscopie direct verwijderd door de maag-darm-lever arts. Indien de poliep niet (veilig) verwijderd kan worden tijdens de coloscopie wordt de patiënt verwezen naar de chirurg om een darmoperatie te bespreken. Dit heeft het voordeel dat hiermee niet alleen de tumor wordt verwijderd maar ook de lymfeklieren die de tumor omgeven. Darmchirurgie gaat echter gepaard met een hoog complicatierisico. Tot 2% van de patiënten komt te overlijden binnen 30 dagen na de operatie.⁶ Het verwijderen van een poliep tijdens de coloscopie (de zgn. endoscopische behandeling) kent een veel lager complicatierisico. Omdat er in Nederland alleen een registratie bestaat voor operaties van darmkanker, was het onduidelijk hoe vaak er voor goedaardige darmpoliepen werd geopereerd. Daarom hebben we onderzocht wat de redenen zijn om een patiënt met een goedaardige darmpoliep naar de chirurg te verwijzen. Wij hebben hiervoor een nieuw database-managementsysteem gebouwd waarmee data in verschillende ziekenhuizen kon worden ingevoerd. In **hoofdstuk 5** evalueren we de verwijzingen en uitkomsten van patiënten met goedaardige darmpoliepen. Data uit 15 Nederlandse ziekenhuizen laten zien dat de grootte van de poliep en de verdenking op een kwaadaardigheid de meest voorkomende redenen waren waarom een patiënt werd verwezen naar een chirurg. In totaal hadden 11% en 3% van de patiënten met resp. colon- en rectumpoliepen die werden geopereerd een ernstige complicatie. Een verwijzing naar een ander centrum om de mogelijkheden van een endoscopische behandeling opnieuw te beoordelen gebeurde slechts in 2% van de colonpoliepen en 8% van de rectumpoliepen. De resultaten van deze studie kunnen bijdragen aan het optimaliseren van behandelstrategieën voor deze poliepen. Met name in het licht van de ernstige consequenties van chirurgie zou er meer aandacht moeten komen voor een herbeoordeling in een expertisecentra voor endoscopie. Dan kan wellicht een deel van de patiënten toch endoscopisch behandeld worden en worden zij niet blootgesteld aan de risico's van een darmkankeroperatie.

Het zogenaamde T-stadium toont de mate waarin de tumor door de darmwanden groeit, waarbij een T1 tumor zich beperkt tot de binnenste laag van de wand en een T4 tumor buiten de wandlagen groeit. Door de invoering van het bevolkingsonderzoek wordt darmkanker nu vaker in een vroeg stadium gediagnosticeerd: van 17% T1 bij diagnose voor de start van het BVO, betreft dit nu 40%. Tot recent was een darmoperatie de voorkeur van behandeling voor T1-darmkanker. Inmiddels wordt darmkanker in een vroeg stadium soms ook endoscopisch behandeld. Dan worden echter niet de lymfeklieren rondom de tumor verwijderd. Bij de keuze van de optimale behandeling voor T1-darmkanker is het dus vaak een afweging tussen enerzijds de oncologische veiligheid (wegnemen van mogelijke lymfeklieruitzaaiingen) en anderzijds de risico's van de operatie. Om een goed beeld te krijgen van de risico's van de operatie voor T1-darmkanker hebben we een onderzoek gedaan met landelijke data van verschillende jaren. In **hoofdstuk 6** hebben we de korte-termijnuitkomsten vergeleken tussen darmoperaties voor T1-darmkanker en darmoperaties voor verder gevorderde darmkanker (T2-T3). De kans op een ernstige complicatie,

chirurgische complicatie en sterfte bleek hetzelfde in beide groepen. Dit betekent dat ook chirurgie voor vroeg stadium darmkanker een aanzienlijk complicatierisico kent. Tevens waren enkele klinische factoren geassocieerd met een hoger operatierisico voor T1 darmkanker. Met deze factoren hebben we een tabel ontwikkeld zodat het risico op een ernstige complicatie meer gespecificeerd kan worden op elk individu. Deze risicotabel kan van waarde zijn voor zowel arts als patiënt wanneer er in de spreekkamer een afweging wordt gemaakt om al dan niet te opereren bij een vroeg stadium darmkanker.

Deel 3: Evaluatie van de behandeling van patiënten met darmkanker, gedetecteerd via het bevolkingsonderzoek

In het derde deel van dit proefschrift worden twee groepen darmkankerpatiënten met elkaar vergeleken: de groep waarbij darmkanker is vastgesteld via het bevolkingsonderzoek en de groep waarbij de ziekte werd vastgesteld buiten het bevolkingsonderzoek. In **hoofdstuk 7** beschrijven we de patiënt- en tumorkenmerken van beide groepen die behandeld zijn in het LUMC. Patiënten via het bevolkingsonderzoek hadden minder vaak andere aandoeningen, minder vaak endeldarmkanker en minder vaak uitgezaaide ziekte in vergelijking met de andere groep. In **hoofdstuk 8** vergelijken we de behandeluitkomsten van beide groepen met nationale data. De verschillen tussen beide groepen mogen niet zomaar geweten worden aan "screening". Bij een dergelijke vergelijking van behandeluitkomsten zijn namelijk veel factoren van invloed. Daarom moet er gecorrigeerd worden voor alle factoren die mogelijk invloed hebben op de uitkomst (zgn. casemix-correctie). De mogelijkheid om voor factoren te corrigeren blijft echter wel beperkt tot de data die beschikbaar zijn. In deze studie observeerden we dat patiënten met colonkanker via het bevolkingsonderzoek betere postoperatieve uitkomsten hadden in vergelijking met geopereerde patiënten met colonkanker buiten het bevolkingsonderzoek. Dit verschil was niet zichtbaar voor patiënten met rectumkanker. Men zou hieruit kunnen concluderen dat de factor "verwijzing vanuit het bevolkingsonderzoek" een onbekende gunstige factor representeert voor een patiënt met colonkanker. Dit zou bijvoorbeeld onderliggend de tumorbiologie of bepaalde patiëntkarakteristieken kunnen zijn. De factor "verwijzing vanuit het bevolkingsonderzoek" zou daarom als een belangrijke variabele kunnen fungeren bij toekomstig onderzoek naar uitkomsten van darmkankerchirurgie.

CONCLUSIE

Het is inmiddels zes jaar geleden dat in Nederland het bevolkingsonderzoek naar darmkanker op landelijk niveau werd geïntroduceerd. Of de sterfte aan darmkanker op termijn zal afnemen zal nog moeten blijken, hiervoor is het nog te vroeg om conclusies te trekken. Met dit proefschrift wordt vanuit een chirurgisch perspectief getracht een bijdrage te leveren aan een volledig beeld van zowel de baten als de lasten van deelname aan het bevolkingsonderzoek.

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn:

- Een coloscopie als screeningsmodaliteit gaat gepaard met een zeer laag complicatierisico (<0.1%).
- Mensen met een positieve ontlastingstest die geen kanker blijken te hebben ervaren een zekere mate van psychologisch disfunctioneren en kanker-specifieke zorgen, tot zes maanden na deelname.
- Met een CT-scan van borst en buik ter staging bestaat een relatief grote kans op het vinden van andere afwijkingen dan uitzaaiingen. Omdat de meeste nevenbevindingen goedaardig zijn, zijn veel aanvullende onderzoeken overbodig.
- De meest voorkomende redenen om patiënten met goedaardige darmpoliepen naar een chirurg te verwijzen zijn de grootte van de poliep en de verdenking op een kwaadaardigheid. Operaties voor goedaardige darmafwijkingen gaan gepaard met aanzienlijke risico's.
- Een geplande operatie voor darmkanker in een vroeg stadium gaat gepaard met dezelfde kans op een ernstige complicatie en/of sterfte als een geplande darmoperatie in een verder gevorderd stadium (resp. 8,3% versus 9,5% en 1,7% versus 2,5%).
- Patiënten die via het bevolkingsonderzoek worden gediagnosticeerd met colonkanker lijken op korte termijn betere postoperatieve uitkomsten te hebben in vergelijking met geopereerde patiënten met colonkanker buiten het bevolkingsonderzoek.

REFERENTIES

1. National Cancer Institute. Special Cancer Tables Compare the risk of diagnosis and death from cancers in a certain time frame. [Available from: https://knowyourchances.cancer.gov/special_cancer_tables.php].
2. Vereniging Integrale Kanker Centra. [Available from: https://www.iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=9&fs%7Ctumor_id=216&fs%7Cperiode_id=106&fs%7Cgeslacht_id=15&fs%7Cleeftijdsgroep_id=67%2C36%2C37%2C38%2C39%2C40%2C41&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=16&fs%7Ceenheid_id=2&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=leeftijdsgroep_id&cs%7Cseries=epidemiologie_id&ts%7CcrowDimensions=&ts%7CcolumnDimensions=leeftijdsgroep_id&lang%7Clanguage=nl].
3. Landelijk Evaluatie team Colorectaal kanker bevolkingsonderzoek. Landelijke monitoring en evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland 2014-2017. [Available at: <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2019-03/monitor-evaluatie-darm-2014-2017pdf.>].
4. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet (London, England). 2014;383(9927):1490-502.
5. Toes-Zoutendijk E, Kooyker AI, Elferink MA, Spaander MCW, Dekker E, Koning HJ, et al. Stage distribution of screen-detected colorectal cancers in the Netherlands. Gut. 2018;67(9):1745-6.
6. Dutch ColoRectal Audit. [Available from: <https://dica.nl/jaarrapportage-2017/dcra>].