



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Colorectal cancer screening for average- and high-risk individuals: beyond one-size-fits-all

Breekveldt, E.C.H.

Citation

Breekveldt, E. C. H. (2024, June 5). *Colorectal cancer screening for average- and high-risk individuals: beyond one-size-fits-all*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3759760>

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/1887/3759760>

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

SAMENVATTING

Dikke darmkanker werd in 2020 bijna twee miljoen keer gediagnosticeerd en veroorzaakte bijna een miljoen sterfgevallen, waarmee het wereldwijd de op twee na meest vastgestelde kanker is en de op één na belangrijkste oorzaak van kanker-gerelateerde sterfte. Veel landen wereldwijd hebben screeningsprogramma's geïmplementeerd, gericht op het voorkomen van de ontwikkeling van darmkanker (door het verwijderen van voorloperstadia), evenals het opsporen van darmkanker in een vroeg stadium (stadium I en II). Het uiteindelijke doel van deze screeningsprogramma's is het verlagen van de (laat-stadium; stadium III en IV) incidentie van darmkanker en darmkanker-gerelateerde sterfte.

Darmkankerscreening kan worden afgestemd op een specifieke doelgroep (d.w.z., gemiddeld- of hoog-risico populaties). Bij het kiezen van de optimale screeningsstrategie voor deze populaties moeten verschillende afwegingen worden gemaakt. De keuze voor de primaire screeningstest (niet-invasieve ontlastingstesten of een kijkonderzoek van (een deel van) de darm; sigmoïdoscopie of coloscopie), beschikbaarheid van middelen, organisatorische uitdagingen, uitnodigingsintervallen, en doelgroep zijn allen van belang. Het afwegen van de voor- en nadelen van screening, waarbij bovengenoemde factoren moeten worden meegenomen, is cruciaal bij het selecteren van een screeningsstrategie voor verschillende populaties.

In Nederland werd het bevolkingsonderzoek darmkanker in 2014 ingevoerd, waarbij alle mannen en vrouwen van 55-75 jaar tweejaarlijks worden uitgenodigd om een fecaal immunochemische test (FIT) uit te voeren met een grenswaarde van 47 µg hemoglobine (Hb)/gram (g) ontlasting. Deelnemers met een positieve FIT worden doorverwezen voor een coloscopie. In 2019 kwam er een einde aan de implementatiefase van het screeningsprogramma, welke per geboortecohort gefaseerd werd ingevoerd. Vanaf 2019 wordt de gehele doelgroep elke twee jaar uitgenodigd. In Deel I van dit proefschrift werden de korte- en langetermijnresultaten van het bevolkingsonderzoek darmkanker van 2014-2019 geëvalueerd.

Om het evenwicht tussen voor- en nadelen van darmkankerscreeningsprogramma's verder te verbeteren, kan gebruik worden gemaakt van risicostratificatie. Hierbij krijgen hoog-risico individuen intensievere screening, waardoor de voordelen toenemen (bijvoorbeeld eerdere diagnose van darmkanker), terwijl de nadelen voor laag-risico individuen worden verminderd door minder intensieve screening.

Risicostatificatie kan worden gebaseerd op meerdere individuele risicofactoren. Deel II van dit proefschrift bespreekt risicostatificatie van darmkankerscreening op basis van fecale hemoglobine (f-Hb) concentraties na een negatieve FIT en informatiebehoeften van de doelgroep voor gepersonaliseerde darmkankerscreening.

Hoewel georganiseerde bevolkingsonderzoeken (kosten-)effectief kunnen zijn voor individuen met een gemiddeld risico, hebben individuen met een hoog risico (bijvoorbeeld familiale darmkanker, inflammatoire darmziekten en andere genetische syndromen) minstens tweemaal zoveel risico op het ontwikkelen van darmkanker tijdens hun leven, wat het belang benadrukt van potentieel geïntensiveerde darmkankerscreening en/of surveillance voor deze individuen. Ook is het vergaren van meer kennis over de ontstaanswijze van darmkanker in deze individuen van groot belang, om aanbevelingen te kunnen doen over de beste manier om darmkanker te voorkomen. Een voorbeeld van hoog-risico individuen zijn overlevenden van teelbalkanker. Diverse retrospectieve cohortstudies hebben aangetoond dat overlevenden van teelbalkanker, met name degenen behandeld met platinum-bevattende chemotherapie (cisplatin), een hoger risico lopen op het ontwikkelen van een secundaire maligniteit later in hun leven, waaronder darmkanker. Deel III van deze scriptie onderzoekt de opbrengst van darmkankerscreening in teelbalkanker-overlevenden, evenals de ontstaanswijze van darmkanker in deze hoog-risico individuen.

Deel I – Evaluatie van het bevolkingsonderzoek darmkanker in Nederland

Om de effectiviteit van darmkankerscreeningsprogramma's te beoordelen, worden verschillende indicatoren gebruikt. Deze omvatten verschuiving in de stadiumverdeling, een afname in de darmkanker incidentie, minder invasieve behandeling van screen-gedetecteerde darmkanker, en uiteindelijk een afname in het aantal darmkanker-gerelateerde sterfgevallen. Hoofdstuk 2 onderzoekt de effecten van de invoering van het bevolkingsonderzoek darmkanker in Nederland op deze indicatoren. De stadiumverdeling van screen-gedetecteerde darmkanker was gunstiger (meer stadium I en II) in vergelijking met niet-screen-gedetecteerde darmkanker (67% vs. 46%). Dit wordt ook gezien in verschillende andere Europese landen. Bovendien was er na de introductie van het bevolkingsonderzoek in 2014 een significante afname van de totale en laat-stadium incidentie van darmkanker. Hoofdstuk 3 onderzoekt trends in de incidentie van laat-stadium darmkanker na de

gefaseerde invoering van het screeningsprogramma op basis van geboortecohorten. De laat-stadium darmkanker incidentie nam toe in de jaren waarin deze geboortecohorten werden uitgenodigd om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek. Uiteindelijk was in 2019 de laat-stadium darmkanker incidentie lager dan de trend die je zou verwachten als de incidentie van vóór de invoering van screening zich had doorgezet. Dit duidelijke 'golf'-patroon, waarbij later uitgenodigde geboortecohorten deze verandering later in de tijd doormaken dan eerder uitgenodigde geboortecohorten, versterkt het bewijs voor een causaal verband tussen de invoering van het bevolkingsonderzoek darmkanker en de afname van de laat-stadium darmkanker incidentie.

De afname van de darmkanker incidentie, en dan met name de laat-stadium darmkankers en de verschuiving in stadiumverdeling zijn veelbelovend. Theoretisch gezien kunnen deze veranderingen bijdragen aan een afname van het aantal darmkanker-gerelateerde sterfgevallen na de invoering van het bevolkingsonderzoek. Hoofdstuk 2 liet echter nog geen verandering in trend in darmkanker-gerelateerde sterfte zien na de invoering van het bevolkingsonderzoek. Deze afname in trend zou men echter ook niet verwachten tot minstens zeven jaar na de introductie van darmkankerscreening, gezien de doorlooptijd van het naar voren brengen van de diagnose ongeveer twee jaar is, en de gemiddelde overleving van darmkanker minstens vijf jaar is.

Hoofdstuk 2 toonde aan dat de behandeling van screen-gedetecteerde darmkanker minder invasief was dan die van klinisch gedetecteerde darmkanker, en dit patroon gold voor zowel dikke darmkankers (17% vs. 5%) als endeldarmkankers (22% vs. 9%). Zelfs wanneer alleen werd gekeken naar stadium I darmkankers, bleef deze bevinding staan. Daarom werden in hoofdstuk 4 de redenen onderzocht voor het vaker lokaal verwijderen van screen-gedetecteerde stadium I darmkankers in vergelijking met klinisch gedetecteerde stadium I darmkankers. Het hogere percentage T1 kankers binnen de screen-gedetecteerde stadium I kankers is mogelijk een deel van de verklaring voor het vaker lokaal verwijderen van screen-gedetecteerde stadium I kankers in vergelijking met klinisch gedetecteerde stadium I kankers. Bovendien werden screen-gedetecteerde T1 kankers vaker lokaal verwijderd dan niet-screen-gedetecteerde T1 kankers, zelfs na correctie voor risicofactoren zoals lymfovasculaire invasie en tumordifferentiatie. Hoewel de redenen voor het vaker lokaal verwijderen van screen-gedetecteerde stadium I darmkankers (nog) onbekend zijn, kan dit gerelateerd zijn aan kanker-specifieke

factoren of aan de bekwaamheid van de endoscopisten die deze vroege kankers identificeren als geschikt voor lokale verwijdering binnen het bevolkingsonderzoek.

Ten slotte beschrijven hoofdstuk 5 en 6 de korte termijn prestatie-indicatoren van het bevolkingsonderzoek. Hoofdstuk 5 onderzocht het detectiecijfer en de positief voorspellende waarde van het Nederlands bevolkingsonderzoek, waarbij advanced serrated poliepen werden toegevoegd aan de huidige definitie van relevante bevindingen. Bij ongeveer 3% van alle personen met een positieve FIT was ten minste één advanced serrated poliep aanwezig, zonder dat een advanced adenoom of darmkanker werd gevonden. Dit verhoogde de positieve voorspellende waarde van het screeningsprogramma van 41% naar 44%. Hoewel deze cijfers er niet op wijzen dat de opbrengst van het bevolkingsonderzoek met de huidige definitie sterk wordt onderschat, zou het er wel op kunnen wijzen dat de sensitiviteit van FIT voor advanced serrated poliepen laag is. Aangezien advanced serrated poliepen een aanzienlijk deel (~10%-30%) van de voorlopers van darmkanker uitmaken, is verder onderzoek naar nieuwe ontlastingstesten met een hogere sensitiviteit voor deze voorlopers nodig, en zouden advanced serrated poliepen toegevoegd moeten worden aan de huidige definitie van relevante bevindingen. Ten slotte werd in hoofdstuk 6 de intervalkanker incidentie in het bevolkingsonderzoek onderzocht. Een intervalkanker wordt gedefinieerd als darmkanker die wordt vastgesteld na een negatieve FIT en vóór de uitnodiging voor de volgende screeningsronde. De intervalkanker incidentie was laag in zowel de eerste als de tweede screeningronde (beide rond de 10 per 10.000). De intervalkanker incidentie hangt nauw samen met de FIT sensitiviteit, welke hoog was in zowel de eerste (76%) als tweede (79%) ronde.

Deel II – De weg naar gepersonaliseerde darmkankerscreening voor gemiddeld-risico individuen in Nederland

In het bevolkingsonderzoek wordt uniforme screening aangeboden aan de gehele doelgroep, terwijl het risico op darmkanker per individu verschilt. Risicofactoren omvatten onder andere geslacht, leeftijd, familiale voorgeschiedenis, leefstijl, genetische variatie en screeningsgeschiedenis (met name de f-Hb concentratie). Het gecombineerde effect van deze factoren kan worden gebruikt om gepersonaliseerde risicoschattingen voor individuen te maken en hen een op maat gemaakte screeningsstrategie aan te bieden. Het overkoepelende doel van deze gepersonaliseerde aanpak, in tegenstelling tot een one-size-fits-all aanpak, is om de balans tussen de voor- en nadelen van screening te optimaliseren. Hoewel talrijke

risicovoorspellingsmodellen zijn onderzocht waarin de voorgenoemde risicofactoren zijn meegenomen, is hun diagnostische nauwkeurigheid beperkt. Het opnemen van f-Hb-concentraties in deze voorspellingsmodellen bleek het meest effectief te zijn bij het verbeteren van de nauwkeurigheid van de risicovoorspelling. Dit wordt bevestigd door de resultaten gepresenteerd in hoofdstuk 6, waarbij het risico op intervalekanker na een negatieve FIT groter wordt naarmate de f-Hb-concentratie toeneemt. Individuen met f-Hb-concentraties net onder de grenswaarde van 47 µg Hb/g ontlasting hadden een 17 keer verhoogde kans op het ontwikkelen van een intervalekanker vergeleken met degenen met niet-detecteerbare f-Hb-concentraties in de eerste screeningsronde; dit was een 12 keer verhoogde kans in de tweede screeningsronde. Gezien het goede voorspellend vermogen van eerdere f-Hb-concentraties voor het risico op darmkanker, werd een mixed-methods studie gelanceerd om de effectiviteit, haalbaarheid, aanvaardbaarheid en kosteneffectiviteit van gepersonaliseerde darmkankerscreening op basis van de f-Hb concentratie te onderzoeken. Hoofdstuk 7 van dit proefschrift beschrijft het onderzoeksprotocol van deze studie, genaamd PERFECT-FIT, welke een randomized controlled trial (RCT), focusgroep studies en een kosteneffectiviteitsanalyse inhoudt. De RCT omvatte de werving van 20.000 individuen, waarbij 10.000 werden toegewezen aan de interventiegroep en 10.000 aan de controlegroep. Deelnemers in de interventiegroep krijgen gepersonaliseerde screeningsintervallen toegewezen op basis van hun eerdere f-Hb-concentratie. De RCT is gestart in oktober 2022, en in augustus 2023 zijn alle 20.000 deelnemers succesvol geïncludeerd. Als de resultaten van de RCT aantonen dat gepersonaliseerde screening effectief is, is de acceptatie ervan door de doelgroep een ongelooflijk belangrijk onderdeel van de uiteindelijke implementatie ervan. Daarom verkende hoofdstuk 8 de informatiebehoefte van individuen op gepersonaliseerde darmkankerscreening in een focusgroep studie. Deze studie toonde aan dat personen verschillende informatievoorkeuren hebben als het gaat om het communiceren van een individueel risico op basis van f-Hb-concentraties. Ook was er een verschil in behoefte aan communicatiestrategieën bij de implementatie van gepersonaliseerde screeningsprogramma's. Kortom, hoewel gepersonaliseerde darmkankerscreening zeer veelbelovend lijkt voor het verder verbeteren van de balans tussen de voor- en nadelen van darmkankerscreening, blijven er uitdagingen. Deze omvatten onder andere effectieve communicatie tussen alle belanghebbenden, communicatie naar de doelgroep, en de aanvaardbaarheid van deze strategieën in de doelgroep.

Deel III – Darmkanker bij teelbalkanker-overlevenden behandeld met platinum-bevattende chemotherapie

De gepersonaliseerde aanpak voor darmkankerscreening zoals hierboven beschreven kan ook worden toegepast bij hoog-risico individuen. Onder deze hoog-risicogroepen vallen onder andere teelbalkanker-overlevenden. Uit een grootschalige epidemiologische studie blijkt namelijk dat het risico op het ontwikkelen van darmkanker bij teelbalkanker-overlevenden behandeld met platinum-bevattende chemotherapie (o.a. cisplatin) vier keer hoger is dan bij ex-patiënten die niet met deze chemotherapie zijn behandeld. Hieruit kan worden afgeleid dat teelbalkanker-overlevenden misschien eerder darmkankerscreening aangeboden zouden moeten krijgen, in plaats van te wachten tot ze op 55-jarige leeftijd worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek. Daarnaast is het vergaren van kennis over hoe darmkanker zich ontwikkelt bij teelbalkanker-overlevenden belangrijk voor het verder ontwikkelen van richtlijnen voor follow-up en diagnostiek bij deze individuen.

In hoofdstuk 10 werd de opbrengst van coloscopie bij teelbalkanker-overlevenden behandeld met platinum-bevattende chemotherapie onderzocht. De prevalentie van (advanced) neoplasie bij teelbalkanker-overlevenden was hoger dan bij een controlegroep van Amerikaanse mannen van dezelfde leeftijd met een gemiddeld risico op darmkanker. De propensity score matching analyse toonde een significant verschil in prevalentie van advanced neoplasie bij teelbalkanker-overlevenden (9%) in vergelijking met de controlegroep (2%). Hoewel de prevalentie van advanced neoplasie significant hoger was bij teelbalkanker-overlevenden dan in de controlegroep, zijn er geen darmkankers gevonden in deze studie. Daarom zijn aanvullende kosteneffectiviteitsstudies nodig om te bepalen of de hogere opbrengst van advanced neoplasie bij teelbalkanker-overlevenden het aanbieden van (coloscopie) screening rechtvaardigt, en op welke leeftijd deze zou moeten beginnen. Hoofdstuk 9 toonde aan dat darmkanker met fouten in het reparatiesysteem (mismatch repair deficiëntie) bij teelbalkanker-overlevenden vaker voorkomt dan in een cohort van mannen met een gemiddeld risico op primaire darmkanker uit de algemene bevolking. Blootstelling aan kankerbehandelingen lijkt verband te houden met het voorkomen van deze zeldzame somatische dubbel-hit mismatch repair deficiënte darmkankers bij teelbalkanker-overlevenden. Ten slotte onderzocht hoofdstuk 11 gemeten platinum-concentraties in het bloedplasma, urine, en normaal darmslijmvlies van teelbalkanker-overlevenden behandeld met

- Nederlandse samenvatting

cisplatin. De resultaten lieten aantoonbare concentraties van platinum zien bij met cisplatin behandelde teelbalkanker-overlevenden in alle weefsels, zelfs 40 jaar na behandeling; de concentraties waren significant hoger dan in weefsels van de controlemonsters. De concentraties waren hoger kort na de behandeling en namen af in de loop van de tijd, maar bleven boven de detectielimieten. De retentie van platinum kan het risico op secundaire maligniteiten bij kankeroverlevenden verhogen door het induceren van somatische mutaties. Dit mechanisme kan mogelijk bijdragen aan het verhoogde risico op secundaire maligniteiten en darmkanker bij teelbalkanker-overlevenden. Het monitoren van de lange termijn effecten van de retentie van platinum is cruciaal voor het begrijpen van de ontstaanswijze van tweede (darm)kankers en het opstellen van richtlijnen voor vroege detectie van (gastro-intestinale) secundaire maligniteiten bij kankeroverlevenden.

