

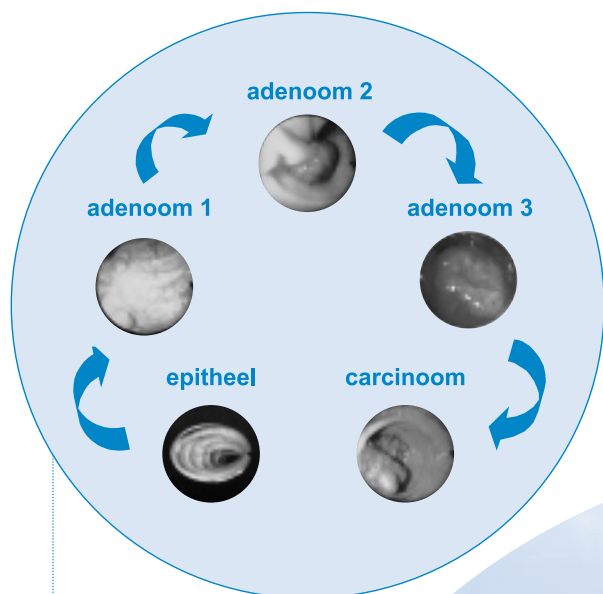
To screen or not

Ruim vierduizend Nederlanders overlijden jaarlijks aan dikke darmkanker. Een deel van die sterfgevallen zou je kunnen voorkomen via periodiek bevolkingsonderzoek, maar daar zitten nogal wat haken en ogen aan. *To screen or not to screen*, dat is de kwestie. Of beter: één van de kwesties rond dikke darmkanker. Want wat te doen als DNA-tests een verhoogd risico aantonen?

De cijfers liegen er niet om: sinds de jaren zestig is het aantal gevallen van dikke darmkanker in Nederland verdubbeld tot bijna 9000 per jaar. Op de lijst van meest voorkomende tumoren is dikke darmkanker zowel bij vrouwen als mannen opgeklimmen naar de tweede plaats, slechts voorafgegaan door borstkanker respectievelijk longkanker. Jaarlijks overlijden er ruim 4000 mensen aan de aandoening, waarmee het een belangrijke *killer* is geworden in de samenleving. Een sluitende verklaring voor de stijging van het aantal gevallen van dikke darmkanker bestaat helaas niet. Aangezien de trend zich in alle westerse landen aftekent, gaat de medische wereld er vanuit dat het vooral te maken heeft met veranderende eetgewoonten. Grootste boosdoener zou het eten van minder groenten en minder vezelrijk voedsel zijn, gecombineerd met de consumptie van meer vlees en dierlijke vetten. Maar ook andere (omgevings)factoren spelen een rol. Vast staat bovendien dat bij een belangrijk deel van de dikke darmtumoren erfelijkheid een partij meeblaast - of zelfs de eerste viool speelt. "Eén procent van alle gevallen betreft *familiaire adenomateuze polyposis*, een dominant erfelijke aandoening waarbij er poliepjes in de

darm ontstaan", vertelt Hans Vasen, medisch directeur van de landelijke Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET) en internist aan het Leids Universitair Medisch Centrum. "Daarnaast gaat het in één tot vijf procent van de gevallen om het *Lynch syndroom* ofwel erfelijke niet-polyposis dikke darmkanker, waarbij op verscheidene plekken in de darm tumorvorming kan optreden. Verder zie je in tien tot vijftien procent van de gevallen een familiegeschiedenis van dikke darmkanker, wat erop duidt dat de erfelijkheid een rol speelt in combinatie met andere factoren."

Speurtochten
Voor het opsporen van dikke darmkanker beschikken medici over een aantal methoden. Het meest ingrijpend (lees: vervelend en pijnlijk) is colonoscopie, waarbij een kijkbuis via het rectum naar binnen wordt gevoerd om de wand van de dikke darm af te speuren op poliepvorming. Een minder invasieve variant daarop is flexibele sigmoidoscopie, waarbij men alleen de laatste 25 centimeter van de dikke darm onderzoekt met - de naam zegt het al - een kleine flexibele kijkbuis. Nog minder belastend is het zogeheten 'faecaal occult-bloedonderzoek', een test waarbij wordt gekeken of er in de ontlasting bloed zit afkomstig van poliepen. Nadeel van de laatste methode is dat deze test veel fout-positieve en fout-negatieve uitslagen oplevert: mensen worden ten onrechte gerust gesteld, of juist omgekeerd. Niet alleen dikke darmkanker kan worden opgespoord, ook het *risico* op bepaalde erfelijke varianten van de aandoening valt tegenwoordig te achterhalen. Vasen: "Er bestaat een goede DNA-test die gebruikt wordt voor leden uit *high-risk* families, die willen weten of ze wel of niet een verhoogde kans op dikke darmkanker heb-



Het ontstaan van dikke darmkanker onderscheidt verschillende stadia. Hoe eerder de aandoening wordt opgespoord, hoe groter de kans op herstel.

ben. In het geval van het Lynch syndroom zoeken we naar mutaties in zogeheten *mismatch-repair* genen. Dat zijn genen die normaal gesproken tijdens de celdeling fouten herstellen in het DNA. Is zo'n gen gemuteerd, dan worden die foutjes niet - of niet goed - gecorrigeerd, waardoor tumorgroei kan optreden. Bij vijftig à zestig procent van families die aan bepaalde criteria voldoen, vinden we een dergelijke mutatie. Uit Fins onderzoek blijkt overigens dat vrijwel alle mensen die deze test ondergaan goed kunnen leven met de uitslag ervan. De meeste mensen krijgen er dus geen spijt van."

Bevolkingsonderzoek
Tot nu toe vindt de screening op dikke darmkanker alleen plaats in bepaalde risicogroepen en -families. Maar dit voorjaar adviseerde de Gezondheidsraad aan minister Borst om een *landelijk* bevolkingsonderzoek te overwegen naar dikke darmkanker (zie ook *Diagned*

Oorzaken dikke darmkanker:	
● 'spontane' aandoening	65-80 %
● combinatie erfelijke- en omgevingsfactoren	15-30 %
● genetische afwijkingen	5 %

to screen

april 2001). Bij dat onderzoek zou volgens de Raad de 'optimale screeningsmethode' gebruikt moeten worden - in het midden latend of dat een scoop is dan wel test op bloed in de ontlasting. De minister wil echter niet over één nacht ijs gaan en heeft daarom aanvullend onderzoek gevraagd: de Rotterdamse Erasmus Universiteit is thans bezig met modelstudies naar de effecten van zo'n landelijk bevolkingsonderzoek. Men analyseert er onder andere de kosten-effectiviteit en de gevolgen van de *workload* voor ziekenhuizen. Vasen wil zijn collega's in Rotterdam niet in de wielen rijden, maar vraagt zich af of een landelijk bevolkingsonderzoek haalbaar is: "Er worden nu al 325.000 scopieën per jaar uitgevoerd in Nederland, en daar zouden er straks nog eens 200.000 bijkomen. Met de huidige bezettingsgraad zullen de ziekenhuizen dat zeker niet aankunnen. Verder zul je bij zo'n screening gegarandeerd adenomen vaststellen, de voorlopers van dikke darmkanker. Deze personen komen volgens de huidige richtlijnen in aanmerking voor vervolgonderzoek, waardoor je een cascade-reactie krijgt die de werklust in ziekenhuizen nog verder zal vergroten. Bovendien vraag ik me sterk af of iedereen wel in aanmerking moet komen voor zo'n bevolkingsonderzoek. Neem bijvoorbeeld rokende mannen: die hebben een kans van twintig procent om aan longkanker te overlijden en van twee procent om aan dikke darmkanker te sterven. Als je dat laatste door screening tijdig kan ondervangen, is hun gezondheidswinst nog steeds vrij beperkt - zeker als je het afzet tegen alle kosten en moeite. Bij niet-rokende mannen is de kans op darmkanker eveneens twee procent, maar de kans op longkanker gemiddeld circa vijf procent. Bij hen is de potentiële gezondheidswinst dus veel interessanter."

Hangijzers

Het zal hoe dan ook nog een hele tijd duren voordat zo'n bevolkingsonderzoek er komt - *if ever*. Intussen vindt Vasen dat veel meer aandacht moet worden gegeven aan de opsporing en screening van *high-risk* groepen, zoals personen met een erfelijk bepaald risico. Geschat wordt dat deze groepen verantwoordelijk zijn voor 25-30 procent van alle gevallen van dikke darmkanker. Binnenkort start hij een landelijk onderzoek naar de waarde van screening binnen deze groep. Maar er zijn meer hete hangijzers. Wat te doen bijvoorbeeld met iemand die erfelijk belast blijkt met een verhoogde kans op dikke darmkanker? Volstaat het om vervolgens via periodieke screening een vinger aan de pols te houden, of is het preventief verwijderen van (een deel van) de dikke darm beter? Vasen: "Eenzelfde discussie speelt op het gebied van borstkanker bij vrouwen. En net als bij het preventief verwijderen van borsten bestaat er een aanzienlijke kans dat je de dikke darm 'voor niets' weghaalt: 20-40 procent van de mensen met een erfelijke predispositie zal nooit dikke darmkanker ontwikkelen. Daar komt bij dat zo'n operatie geen sinecure is: er kleven

Pro's en contra's

van het preventief verwijderen van de dikke darm bij mensen die erfelijk belast zijn met een verhoogd risico op dikke darmkanker

voordelen:

- levensverwachting neemt toe
- geen noodzaak meer voor belastend colonoscopie-onderzoek
- (mogelijk) afnemende angst voor kanker

nadelen:

- 20-40% ondergaat de operatie 'voor niets'
- endoscopische controle blijft voor de rest van het leven nodig
- risico's (schade of sterfte) als gevolg van de operatie
- aanzienlijke vermindering van de levenskwaliteit
- risico op het overlijden aan een andere vorm van kanker

DNA-test spoort verhoogd risico op

behoorlijke risico's aan, de kwaliteit van leven vermindert wanneer je een stuk van je darm moet missen, en er blijft een kans op het ontstaan van andere tumoren." In plaats van preventieve verwijdering preferereert de STOET, een periodieke screening bij hoogrisicogroepen, hoe vervelend een colonoscopie ook moge zijn. Vasen: "Maar wanneer mensen liever zo'n preventieve ingreep ondergaan kunnen ze dat vanzelfsprekend samen met hun arts beslissen."

Chemopreventie

Volgens Vasen zijn er momenteel ook nog andere belangwekkende ontwikkelingen op het gebied van dikke darmkanker. "Er vindt veel onderzoek plaats naar andere genen, die een rol zouden spelen bij het ontstaan van de erfelijke varianten en dus net als de *mismatch-repair* genen gebruikt zouden kunnen worden bij de opsporing van *high-risk* groepen. Verder bestudeert men onder andere in Wageningen samen met de STOET de relatie tussen voeding en genetische veranderingen in adenomen, een onderzoeksveld dat nog grotendeels onontgonnen is. En er wordt wereldwijd veel gewerkt aan chemopreventie: het voorkomen van poliepvorming in de darm via relatief eenvoudige en goedkope geneesmiddelen. Met aspirines en sommige ontstekingsremmers zijn in dat opzicht al bemoedigende resultaten geboekt." ●

Arthur van Zuylen

'Met dank aan Dr. H. Vasen, medisch directeur van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET)'