

Bevolkingsonderzoek weer een stap dichterbij

Screening spoort darmkanker vaker op in vroege stadia, en kan zo sterfte verminderen. De invoering van een bevolkingsonderzoek is haalbaar, concluderen onderzoekers na afronding van het proefbevolkingsonderzoek in Amsterdam en Nijmegen onder 50-plussers. Onlangs bracht de Gezondheidsraad een positief advies uit.

Darmkanker is één van de meest voorkomende vormen van kanker in Nederland. Jaarlijks wordt bij 11.000 Nederlanders de aandoening vastgesteld. Ruim 4.800 daarvan overlijden omdat darmkanker bij ontdekking vaak al in een vergevorderd stadium is. Wanneer echter darmkanker op tijd wordt ontdekt, is het vaak goed te genezen. Screening met een eenvoudige ontlastingstest kan de sterfte al met 15 tot 20 procent reduceren.

“De medische wereld roept al jaren: waar wachten we nog op? In het buitenland is screening op darmkanker een aanvaarde praktijk en studies tonen aan dat het kosteneffectief is en dat sterftereductie mogelijk is,” vertelt Margreet Bloemers, implementatiemedewerker bij ZonMw dat het proefbevolkingsonderzoek heeft gesubsidieerd. “Maar voor je aan een algemeen bevolkingsonderzoek begint, moet het heel goed onderbouwd zijn en de haalbaarheid in eigen land onderzocht.”

De beste test

Het probleem bij screening op darmkanker is dat er verschillende manieren zijn, wat de keuze lastig maakt. Het kan bijvoorbeeld direct in de darm met een kijkonderzoek waarbij alleen het laatste deel (sigmoidoscopie) of de gehele dikke darm (coloscopie) wordt bekeken. Coloscopie is de gouden standaard voor het opsporen van poliepen en tumoren, maar ook de meest ingrijpende en belastende test.

Weinig mensen zijn bereid hieraan mee te doen. “Voor een succesvol bevolkingsonderzoek is een hoge opkomst een belangrijke voorwaarde. Dat betekent dat een test zo eenvoudig mogelijk moet zijn en niet te belastend,” aldus Bloemers. Aan die voorwaarden voldoet de test die bloedsporen in de ontlasting aantoonde: de FOBT, dat staat voor *faecal occult blood test*. Deze test is het minst ingrijpend en blijkt in de praktijk het

Darmscreening loont

meest aantrekkelijk om gezonde mensen te onderzoeken. Tijdens het proefbevolkingsonderzoek in Nijmegen en Amsterdam zijn twee verschillende ontlastingstests met elkaar vergeleken op bruikbaarheid en resultaat. Daarvoor kregen ruim twintigduizend Nederlanders tussen 50 en 75 jaar of de klassieke driedaagse zogeheten guaiac ontlastingstest (gFOBT) of de nieuwere eendaagse immunochemische ontlastingstest (iFOBT) toegestuurd. “Een poeptest blijft viezig, maar deze test kun je in de privacy van je eigen woning uitvoeren. Voor een kijkonderzoek moet je naar het ziekenhuis komen en word je gelijk al een beetje een patiënt,” zegt Leo van Rossum van het UMC St Radboud in Nijmegen. “De iFOBT is een charmante test. De deelnemer hoeft maar één keer wat ontlasting te verzamelen met een soort mascaraborsteltje en in

een buisje te stoppen. Dit verklaart misschien de hogere deelnamegraad van ruim 60 procent vergeleken bij de oude guaiac test (47 procent) die ook bewerkelijker is. Verdeeld over drie dagen moeten elke keer twee monsters worden uitgestreken.”

Veelbelovend

Van de mensen met een positieve ontlastingstest die vervolgens een coloscopie lieten maken, had ongeveer 10 procent daadwerkelijk een darmtumor. De iFOBT bleek daarbij drie keer beter in het opsporen van voorstadia van darmkanker dan de gFOBT. Bij nog eens bijna 40 procent werden één of meer gevorderde adenomen (voorstadia van darmkanker) vastgesteld, die tijdens de coloscopie meteen preventief verwijderd werden. Van Rossum: “Dat bespaart kosten, is voor de patiënt veel prettiger en de kans op genezing is veel groter.”

Daarbij komt dat het kostenplaatje voor de iFOBT ook gunstiger is dan voor de gFOBT, heeft Van Rossum berekend. De gFOBT is in aanschaf wel goed-

DNA tests

Het opsporen van darmtumoren of poliepen kan aan de hand van bloedsporen in de ontlasting. Een andere manier is te kijken naar veranderingen in het DNA of RNA uit afgescheiden cellen van de tumor of poliepen. De verwachting is, in tegenstelling tot intermitterend bloedverlies, dat deze darm-epitheelcellen continu worden afgescheiden, wat de opsporingskans zou kunnen vergroten.

Methylering

In een lichaamscel bepalen methylmoleculen die aan het DNA hangen of een gen wel of niet kan worden afgelezen en dus welke genen actief zijn. Bij kanker blijkt vaak dat enkele van deze methylschakelaars ontregeld



Screenen op darmkanker met een ontlastingstest spaart levens en is uiteindelijk goedkoper dan niet screenen. Dat concludeert Leo van Rossum, onderzoeker bij de afdeling Maagdarmlieverziekten, UMC St Radboud, in zijn proefschrift waarop hij 9 juli jl. promoveerde.

koper, maar zeer arbeidsintensief. De laborant moet zelf alle ingestuurde kaartjes bedruppelen en beoordelen. De iFOBT kan direct geautomatiseerd worden afgelezen in een tiende van de tijd. Bovendien moet je voor de gFOBT het volledige pakket afnemen. Voor de immunologische test zijn de materialen los verkrijgbaar, dus als 40 procent niet deelneemt heb je deze materialen niet nodig. Met de iFOBT screenen kunnen zowel levens worden gered als kosten bespaard, en dat is nagenoeg ongekend in de gezondheidszorg. Een landelijk bevolkingsonderzoek naar darm-

kanker is zinvol, concludeert Van Rossum. "Met de iFOBT kunnen we de komende 10 jaar vooruit. Als in de toekomst nieuwe tests beschikbaar komen bijvoorbeeld op basis van DNA, kunnen die eenvoudig worden toegevoegd als thuistest."

Maar ook de bloedsporentest kan nog beter, bijvoorbeeld de stabilisatie van hemoglobine in het buisje. "De vloeistof biedt een redelijk gestabiliseerde omgeving, maar als het buisje thuis of bij de postbezorging te lang blijft liggen, neemt het hemoglobinegehalte af. Hierdoor kun je voorstadia missen," legt Van Rossum uit. Er zijn nieuwe immunologische testen in ontwikkeling die de detectie van hemoglobine met haptoglobine combineren. Dit laatste bloedeiwit is in theorie stabiel, waardoor tumoren aan het begin van de dikke darm nog beter opgespoord kunnen worden.

Verder kan er wat betreft het monsternamepunt en de monsternamefrequentie nog winst worden geboekt. Van Rossum: "We gaan ervan uit dat bloedsporen zich aan het oppervlak van de ontlasting bevinden. Bloed van poliepen aan het begin van de dikke darm is echter al door de ontlasting heen gekneet. Door nu op twee plekken te bemonsteren is de kans al groter dat aanwezig bloed wordt opgespoord." Daarnaast bloedt een poliep mogelijk de ene dag wel en de andere dag niet. Twee dagen achtereen bemonsteren verhoogt de betrouwbaarheid. "In een verken-

nend onderzoek onder zeshonderd mensen daalde de deelname echter met 5 procent en de vraag is dan of verminderde deelname opweegt tegen de meerwaarde van twee buisjes."

Advies

Het nadeel van de ontlastingstest is het relatief hoge percentage foutnegatieven, dat wil zeggen dat je mensen mist die wel darmkanker hebben. Door de iFOBT regelmatig te herhalen, is dit te ondervangen. "Naar het effect van herhaalde iFOBTs is nog te weinig onderzoek gedaan," vindt Van Rossum. "In plaats van om de 2 jaar, zoals gebruikelijk in de landen om ons heen, kun je misschien veel beter de iFOBT test drie keer in één jaar aanbieden, waarbij per keer twee monsters achter elkaar worden genomen. Daarna heb je ongeveer 95 procent van de geval-

Bereidheid om deel te nemen is cruciaal

len gevonden. Bovendien houd je mensen veel eenvoudiger betrokken. Respons bij een interval van 2 jaar daalt naar verwachting met 20 procent."

In haar advies aan minister Klink (19 november) pleit de Gezondheidsraad voor een tweejaarlijkse darmkankerscreening met de iFOBT bij mensen tussen de 55 en 75 jaar. Bij een opkomst van 60 procent kunnen volgens de raad jaarlijks ruim 1400 sterfgevallen worden voorkomen. Nu is de minister aan zet. Bij een positieve reactie zal waarschijnlijk eerst nog een implementatietoets volgen om knelpunten als budget en capaciteit in de zorg verder te onderzoeken. "De politieke wil om hier iets aan te doen is er wel," zegt Bloemers. "Maar de keuze voor één test blijft lastig. Inmiddels lopen er ook haalbaarheidsonderzoeken naar sigmoidoscopie en coloscopie." ●

Astrid van de Graaf



zijn. Genen met een afwijkende methylering kunnen zo een biomarker vormen voor voorstadia van dikkedarmkanker. Op basis van dit principe is er inmiddels een eenvoudige ontlastingstest ontwikkeld. De test kijkt naar verandering in het DNA van het vimentin-gen. Als dit gen hypergemethyleerd is en daardoor 'uit' staat, kan er sprake zijn van darmkanker. Onderzoekers van de Universiteit van Utrecht hebben recentelijk een andere biomarker ontdekt voor dikkedarmkanker. Deze biomarker toont in de ontlasting de uitschakeling van een gen (NDRG4) aan, dat betrokken is bij het bewaken en onderdrukken van kwaadaardige cellen. Het

gen wordt uitgeschakeld door methylering van de promotor. Grootschalig onderzoek naar de biomarker en de kosteneffectiviteit van de test vindt momenteel plaats om deze vinding te onderbouwen.

Mutaties

Bij darmkanker kan ook gekeken worden naar mutaties in een specifiek stukje DNA, net zoals het BRCA-gen bij borstkanker. Bedrijven over de hele wereld en ook Nederland werken aan tests die dit soort specifieke mutaties opsporen.

Zie ook *Diagned Magazine* (www.diagned.nl)

- Vroege opsporing vermindert sterfte aan darmkanker, dec 2006, p 16