

De radioloog en het bevolkingsonderzoek naar colorectaal carcinoom

Jaarlijks wordt er bij ongeveer 8.400 personen in Nederland een colorectaal carcinoom vastgesteld. Er overlijden jaarlijks ongeveer 4.400 personen tengevolge van deze tumor [1]. Het betreft voor het overgrote deel de sporadische vorm van colorectaal carcinoom, zonder bekende erfelijke aanleg. Het colorectaal carcinoom is de tweede kankergerelateerde doodsoorzaak, verantwoordelijk voor bijna 12% van de totale kankersterfte.

Voorloper van het grootste deel van de colorectale carcinomen (95%) is de adenomateuze poliep [2]. Er is hierbij een duidelijke relatie tussen de grootte van een poliep en de kans op maligniteit. Vroegtijdige detectie en behandeling van de adenomateuze poliepen voorkomt het ontstaan van een colorectaal carcinoom [3]. In Nederland vindt op dit moment onderzoek plaats naar de wenselijkheid van een bevolkingsonderzoek naar colorectaal carcinoom. Het lange tijdsverloop van poliep naar carcinoom (ongeveer 10 jaar), de beschikbaarheid van technieken om poliepen op te sporen en het bestaan van een curatieve behandeling maken screening mogelijk. Op dit moment vindt er in Nederland al screening (surveillance) plaats bij personen met een verhoogd risico (o.a. colorectaal carcinoom of adenomateuze poliep in voorgeschiedenis, eerstegraads familielid met colorectaal carcinoom). Dit wordt uitgevoerd in het kader van een CBO-consensus.

Voor screening van de algemene populatie worden er in Nederland verkennende onderzoeken uitgevoerd. De Gezondheidsraad heeft in dit kader het advies 'Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker' uitgebracht [4]. Dit advies is op 19 januari 2001 aan minister Borst van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangeboden. Gezien de mogelijke toepassing van radiologische technieken bij een op te zetten screening, is het voor radiologen van belang om kennis te nemen van de relevante achtergrondinformatie alsmede de hoofdpunten van het advies van de Gezondheidsraad.

Rapport Gezondheidsraad

Het rapport van de Gezondheidsraad bevat een korte inleidende beschrijving, waarna het leeuwendeel van het rapport een beschrijving is van de beschikbare screeningmethoden, gevolgd door een beschrijving van de facetten doelmatigheid, organisatie en kwaliteitsbewaking. Duidelijk wordt dat landelijke screening serieus overwogen moet worden maar dat er, ondanks de ruime hoeveelheid literatuur op het gebied van screening van colorectaal carcinoom, op een aantal belangrijke punten informatie ontbreekt voor een definitieve besluitvorming. Dit betreft onder meer de keuze van de screeningstechniek(en) – met belangrijke aspecten zoals testeigenschappen, patiëntacceptatie, kosteneffectiviteit –, de screeningstrategie (screeninginterval) en de organisatie- en infrastructuur (wie gaat de onderzoeken uitvoeren en beoordelen). Voor het beantwoorden van deze vragen zal zowel empirisch als modelmatig onderzoek moeten worden verricht.

Voor de radioloog is in eerste instantie de keuze van de screeningstechniek van belang, omdat de betrokkenheid van de beroepsgroep bij dit onderwerp hiervan afhankelijk zal zijn. Om meer inzicht te geven in de plaats van de radiologische technieken in dit veld, volgt een overzicht van de beschikbare screeningstechnieken met de nadruk op de radiologische technieken.

Screeningtechnieken

Voor de detectie van colonpoliepen staan verschillende methoden ter beschikking, die elk hun beperkingen hebben. De meest toegepaste technieken zijn de ‘fecal occult blood test’ (FOBT), sigmoïdoscopie, colonoscopie en dubbelcontrast bariumonderzoek (DCBO) van het colon.

FOBT

Voor FOBT – veelal wordt hierbij de Hemoccult-test toegepast –, waarbij onderzoek wordt verricht naar sporen bloed in de ontlasting, is aangetoond dat het toepassen van deze techniek de sterfte aan colorectaal carcinoom vermindert. De sensitiviteit van FOBT is echter beperkt en een belangrijk nadeel is dat de – sporadisch bloedende – voorstada van colorectale tumoren (adenomateuze poliepen) niet zijn op te sporen.

Sigmoïdoscopie

Bij flexibele sigmoïdoscopie worden het rectum en het distale deel van het colon onderzocht met gelijktijdige verwijdering van eventueel aanwezige poliepen. In tegenstelling tot FOBT worden bij flexibele sigmoïdoscopie wel voorstada aangetoond. Flexibele sigmoïdoscopie lijkt een preventief effect te hebben; een positief effect op de sterfte is niet aangetoond. Een beperking is dat niet het gehele colon wordt onderzocht, wat echter deels wordt ondervangen door de combinatie van sigmoïdoscopie bij positieve bevindingen met colonoscopie. De sensitiviteit bedraagt op deze wijze ongeveer 80%.

Colonoscopie

Colonoscopie wordt als screeningstechniek toegepast, met als voordelen dat het gehele colon wordt onderzocht en dat tegelijkertijd poliepectomie mogelijk is. De techniek heeft een hoge sensitiviteit – ongeveer 85-90% –, en heeft net als sigmoïdoscopie het voordeel dat de afwijking direct kan worden gebiopteerd. Nadelen zijn de patiëntbelasting (wat voornamelijk de darmvoorbereiding betreft) en het feit dat niet bij alle patiënten het caecum wordt bereikt. Ook zijn er verschillen in expertise. Het onderzoek zelf wordt door het gebruik van medicatie (benzodiazepines, spasmolytica) veelal minder belastend gevonden dan de voorbereiding. Een bezwaar van de medicatie is dat de patiënt moet ‘uitslapen’ en na afloop niet zelf aan het verkeer mag deelnemen. Er zijn aanwijzingen dat door colonoscopie de sterfte aan colorectaal carcinoom vermindert.

Dubbelcontrast bariumonderzoek (DCBO)

DCBO van het colon wordt in de literatuur veelal niet geschikt bevonden als screeningstechniek. In het advies van de Gezondheidsraad wordt DCBO ook niet als mogelijke screeningmethode beschreven. DCBO blijkt een lagere sensitiviteit (ongeveer 70-80%) te hebben dan colonoscopie; echter, de gemiste poliepen zijn deels kleinere poliepen. In de recente vergelijkende studie van colonoscopie en dubbelcontrast bariumonderzoek die werd uitgevoerd door de National Polyp Study Group, blijkt ook dat kleinere poliepen (<1 cm) makkelijker worden gemist [5]. Kleinere poliepen zijn deels niet adenomateuze maar hyperplastische poliepen; bovendien is het belang van het missen van een kleine adenomateuze poliep (<1 cm) – gezien het herhalen van screening en het lange tijdsverloop tot een carcinoom – mogelijk niet zo groot als het op het eerste gezicht lijkt. Een duidelijke beperking van DCBO en een nadeel voor een screeningstest is de in vergelijking met colonoscopie achterblijvende specificiteit.

Bij de gerapporteerde resultaten van dubbelcontrast bariumonderzoek blijkt er variatie te zijn in de resultaten. Dit is voor een deel terug te voeren op techniek en interesse in het optimaliseren van de techniek. Het voor vele, met name jongere radiologen wat negatieve imago van DCBO als een niet-‘high-tech’ techniek (de ‘pap’) speelt hierbij een rol. Net als bij mammografie blijkt ook voor DCBO dat training, ervaring, optimale techniek en interesse in screening van belang zijn voor een optimaal resultaat [6,7]. In de afgelopen jaren is er door de Amerikaanse radiologische gemeenschap een pleidooi gehouden voor het gebruik van DCBO als screeningstechniek en is er veel werk gedaan om DCBO hierbij een plaats te geven. DCBO wordt door Medicare vergoed.

Virtuele colonoscopie

Virtuele colonoscopie, ook wel 3D-colonografie genoemd, is in opkomst als alternatieve screeningstechniek [8]. 3D-datasets van het colon (vaak na Buscopan of glucagon), verkregen met behulp van CT (na lucht- of kooldioxide-insufflatie) of MRI (na verdund contrastinloop of lucht- of kooldioxide-insufflatie), worden door middel van beeldverwerkingstechnieken (o.a. volume rendering) gepresenteerd als een virtuele colonoscopie. In de paar jaar dat CT-virtuele colonoscopie wordt uitgevoerd, is er veel gepubliceerd over optimalisatie van het scanprotocol en verbeteren van de beeldverwerking. Veelal wordt er nu met multislice-machines een CT-scan verricht in rug- en buikligging (i.v.m. vloeistofspiegels). Er is variatie in de wijze van beoordeling en het belang dat wordt gehecht aan source images, multiplanar reformatting (MPR) en presentatie als virtuele colonoscopie. Vaak wordt een combinatie toegepast, waarin MPR is opgenomen voor verificatie. CT-virtuele colonoscopie blijkt in ervaren handen een accurate techniek te zijn. De sensitiviteit voor poliepen ≥ 10 mm is 91%, en voor poliepen van 6-9 mm 90% [9]. De specificiteit in deze studie was 96% resp. 92%. Dit betreft een onderzoek bij patiënten met een verhoogd risico, met daarbij een groot aantal patiënten met poliepen. Deze resultaten worden ook bereikt in andere instituten met veel ervaring (o.a. Mayo Clinic), hoewel er beperkingen zijn in de specificiteit afhankelijk van definiëring van significante poliepgrootte. Hierbij speelt met name het onderscheid tussen een poliep en fecaal residu. Een mogelijke oplossing hiervoor is zogenaamde ‘fecal tagging’, waarbij contrastmiddel aan de darmvoorbereiding wordt toegevoegd om feces ten opzichte van poliepen te kunnen identificeren [10].

Virtuele colonoscopieonderzoeken worden vaak beoordeeld als virtueel endoluminaal beeld of MPR-beeld, aangevuld met de source images, waarbij de beoordelingstijd kan oplopen tot ruim boven de 30 min (onderzoek in rug- en buikligging). Veel beeldverwerkingonderzoek is gaande naar een efficiëntere methode, onder meer de presentatie van het colonoppervlak als uitgevouwen kubus (zie de figuur), ontwikkeld aan de Technische Universiteit Delft in samenwerking met Philips Medical Systems en het Academisch Medisch Centrum.

Net als bij de literatuur over de andere screeningstechnieken is er tussen de gepubliceerde studies verschil in de onderzochte populaties. Een belangrijk onderscheid betreft de verschillen in poliepprevalentie tussen aan surveillance of screening deelnemende populaties. Gegevens die specifiek toepasbaar zijn op de Nederlandse screeningsetting ontbreken tot nu toe.

Belangrijke beperkingen van de huidige wijze van CT-virtuele colonoscopie zijn de noodzakelijke darmvoorbereiding en de stralenbelasting. De nu toegepaste darmvoorbereiding is veelal de voorbereiding gebruikt voor colonoscopie, wat als belastend wordt ervaren. Onderzoek is nu met name ook gericht op het ontwikkelen van een alternatieve, minder belastende voorbereiding. De stralenbelasting van de huidige protocollen ligt tussen 4 en 16 mSv, met een gemiddelde van 8 mSv. Bij herhaald toepassen in een screeningsetting of surveillancesetting zou

dit een wezenlijke bijdrage aan de stralenblootstelling van de bevolking betekenen. Echter, verminderen van de buisstroom van de nu toegepaste 100-200 mAs tot 30-50 mAs blijkt mogelijk bij gelijkblijvende sensitiviteit en specificiteit, waardoor een duidelijke afname van de stralenbelasting is te verwezenlijken [11]. Toepassen van MRI bij adequate testeigenschappen zou vanzelfsprekend voor dit facet de voorkeur verdienen. Er is in de literatuur geen consensus over het interval tussen screening- of surveillancesessies; echter, dit zal onder meer afhankelijk zijn van de testeigenschappen.

De tot nu toe gepubliceerde artikelen over MR-virtuele colonoscopie betreffen deels optimalisatie van de techniek alsook een aantal artikelen over de resultaten bij patiëntengroepen. De optimale MRI-techniek is nog niet vastgesteld. De meeste studies gebruiken water met gadolinium als enteraal contrastmiddel, maar recent is ook onderzoek verricht met lucht/kooldioxide. De grootste MRI-studie (met gadolinium) betrof 70 patiënten, waarbij MRI een sensitiviteit had van 96% en een specificiteit van 93% [12]. Het gehanteerde afsnijpunt voor een significante poliep was 10 mm, en de patiëntengroep betrof symptomatische patiënten met een hoge poliepprevalentie: 53 van de 70 patiënten had een poliep. Er zijn nog geen studies gepubliceerd met voldoende gegevens over MR-virtuele colonoscopie bij screening. MR-virtuele colonoscopie zou een goed alternatief voor CT-virtuele colonoscopie zijn door het ontbreken van stralenbelasting en de grotere contrastresolutie. Deze laatste eigenschap kan belangrijk zijn voor een hoge specificiteit (differentiatie poliep – feces) en geeft mogelijkheden voor andere, minder belastende voorbereidingsschema's. Een bezwaar van MRI is op dit moment de lagere ruimtelijk resolutie vergeleken met CT.

Het invoeren van screening voor colorectaal carcinoom zal uiteindelijk afhankelijk zijn van de beschikbaarheid van een kosteneffectieve, weinig belastende techniek. Voor virtuele colonoscopie zijn er op dit moment te weinig gegevens om de kosteneffectiviteit te kunnen bepalen. Research zal met name gericht moeten zijn op optimalisatie van de voorbereiding en beoordelingstechnieken, keuze voor CT of MRI en het bepalen van patiëntenacceptatie en kosteneffectiviteit. Pas als dit onderzoek is verricht, zal duidelijk worden of virtuele colonoscopie een plaats zal krijgen bij de screening (of surveillance) voor colorectaal carcinoom.

Moleculair-genetische fecetest

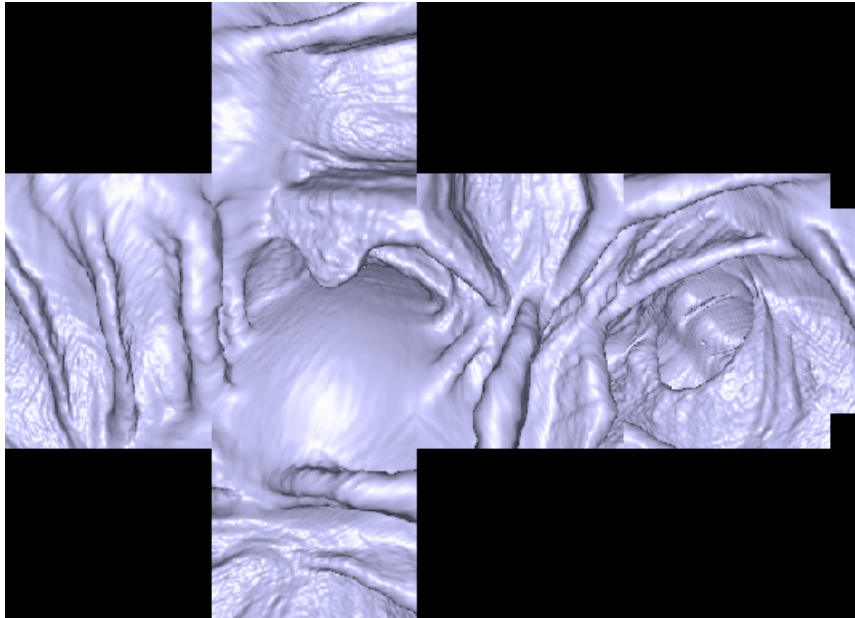
De rol van een nieuwe moleculair-genetische fecetest (DNA-test) is nog onvoldoende geëvalueerd om op dit moment te worden toegepast [13]. Mogelijk kunnen deze tests als initiële screeningstechniek worden toegepast

Conclusie

Screening voor colorectaal carcinoom van de algemene populatie verdient volgens de Gezondheidsraad serieuze overweging; de besluitvorming is echter complex. Substantiële inzet van algemene middelen zal alleen mogelijk zijn bij het gebruik van een niet tot weinig belastende, kosteneffectieve techniek. Op dit moment kan FOBT overwogen worden als regelmatig herhaalde test (met vervolgonderzoek bij positieve uitslag) of eventueel endoscopische screening bij een lage screeningfrequentie. Colonoscopie heeft goede testeigenschappen; echter, de patiëntbelasting (en daaruit voortvloeiende beperkte acceptatie) en de beperkte beschikbaarheid maken dit niet de techniek van voorkeur. Mogelijk zou colonoscopie wel kunnen worden toegepast na triage door een andere, minder invasieve screeningstechniek zoals FOBT, of in de toekomst mogelijk een moleculair-genetische fecetest. Screening met een

dergelijke opzet wordt in het buitenland al uitgevoerd (onder andere in de VS). Door de Gezondheidsraad wordt virtuele colonoscopie aangemerkt als een veelbelovende – nog onvoldoende geëvalueerde – screeningmethode

Voor virtuele colonoscopie dient eerst een minder belastende darmvoorbereiding strategie te worden ontwikkeld en de post-processing en de beoordeling vergemakkelijkt te worden. Met name op het gebied van de beeldverwerking zijn al stappen gezet, ook in de richting van automatische poliepdetectie [14]. Tevens dienen er studies met voldoende statistische power te worden verricht voor populaties vergelijkbaar met de Nederlandse situatie om meer duidelijkheid te krijgen over de accuratesse, reproduceerbaarheid en patiëntacceptatie. Op dit moment wordt door het Academisch Medisch Centrum in de Amsterdamse regio een door ZorgOnderzoek Nederland gesubsidieerde studie uitgevoerd naar deze facetten. Stralenbelasting is een punt van aandacht, waarbij door het naar beneden aanpassen van het mAs-getal een duidelijke winst is te behalen. MR-virtuele colonoscopie zou een goed alternatief zijn, maar de techniek is nog minder ver ontwikkeld dan CT-virtuele colonoscopie. Behalve gegevens over de testeigenschappen (o.a. sensitiviteit, specificiteit) van virtuele colonoscopie, is onderzoek naar kosteneffectiviteit belangrijk. Door de Gezondheidsraad wordt gesteld dat (in het kader van onderzoek naar kosteneffectiviteit) onderzoek noodzakelijk is naar de mogelijke rol van paramedisch personeel bij de screening, onder meer ook voor virtuele colonoscopie. Ook verder onderzoek gericht op de screeningstrategie voor het bevolkingsonderzoek is noodzakelijk. De komende paar jaar zal duidelijk worden of de radioloog een belangrijke rol gaat spelen bij de screening voor colorectaal carcinoom. Virtuele colonoscopie zou mogelijk van waarde kunnen zijn als triagetechniek voor colonoscopie.



Tekst bij figuur

Nieuwe, efficiëntere presentatievorm voor virtuele colonoscopie, waarbij de darm wordt gepresenteerd als opgevouwen kubus ('cubic projection'). Bij deze methode, waarbij men – conform de allen bekende presentatievormen – het colon als een interactieve film beoordeelt, is nu op één scherm het colon in alle richtingen zichtbaar, met goede mogelijkheden tussen de haustraties te kijken. Met de tot nu toe gangbare methoden is minder goed tussen de haustraties te kijken en moet op meerdere displays naar de antegrade en retrograde beelden worden gekeken, of zelfs na elkaar. Poliep is zichtbaar 'hangend' aan haustratie. Cubic projection is ontwikkeld door I.W.O Serlie, Technische Universiteit Delft, in samenwerking met Philips Medical Systems en het Academisch Medisch Centrum.

Dr. J. Stoker

Prof.dr. J.S. Laméris

Afdeling Radiologie, AMC

Universiteit van Amsterdam

Literatuur

1. Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, et al. Incidence of cancer in the Netherlands 1996. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.
2. Hill MJ, Morson BC, Bussey HC. Aetiology of adenoma–carcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978;1:245-7.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
4. Gezondheidsraad: Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr 2001/01.
5. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000;342:1766-72.
6. Rubesin SE, Levine MS, Laufer I, Herlinger H. Double-contrast barium enema examination technique. *Radiology* 2000;215:642-50.
7. Ferruci JT. CT colonography for colorectal cancer screening: lessons from mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1539-41.
8. Laméris JS, Stoker J. Virtuele colonoscopie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:60-4.
9. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, et al. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341:1496-503.
10. Weishaupt D, Patak MA, Froehlich J, et al. Faecal tagging to avoid colonic cleansing before MRI colonography [letter]. *Lancet* 1999;354:835-6.
11. Gelder RE van, Stoker J, Venema HW, et al. Feasibility of radiation dose reduction for virtual colonoscopy. *Radiology* 2000;217(P):583.
12. Pappalardo G, Poletti E, Frattaroli FM, et al. Magnetic resonance colonography versus conventional colonoscopy for the detection of colonic endoluminal lesions. *Gastroenterology* 2000;119:300-4.
13. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219-27.
14. Summers RM, Johnson CD, Pusanik LM, et al. Automated polyp detection at CT colonography: feasibility assessment in a human population. *Radiology* 2001;219:51-9.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.