

Jaap Stoker

AGA	American Gastroenterology Association
AMC	Academisch Medisch Centrum [Amsterdam]
B-RADS	breast imaging reporting and data system
CAD	computer-aided detection
C-RADS	colonography reporting and data system
CRC	colorectaal carcinoom
CT	computed tomography
FOBT	fecaal occult bloed-test
MPR	multiplanar reformatting
NEJM	New England Journal of Medicine
NPV	negative predictive value
PPV	positive predictive value
UK	United Kingdom
VS	Verenigde Staten
VWS	[ministerie van] Volksgezondheid, Welzijn en Sport

CT-colografie en bevolkingsonderzoek voor colorectaal carcinoom

Colorectaal carcinoom (CRC) is de tweede kankergerelateerde doodsoorzaak in Nederland. Jaarlijks wordt bij ongeveer 10.000 Nederlanders colorectaal carcinoom vastgesteld, en bijna 5000 patiënten overlijden aan deze ziekte [1,2]. Voor de komende jaren wordt een groei van de incidentie verwacht. CRC wordt voornamelijk vastgesteld bij individuen zonder bekende predisponerende factoren en treedt vooral op bij personen van 50 jaar of ouder. Het colorectaal adenoom wordt als de voorloper gezien van het colorectaal carcinoom. In deze zogenaamde adenoma-carcinoma sequence wordt de tijd van ontwikkeling van een klein adenoom tot een colorectaal carcinoom op ongeveer tien jaar geschat. Vroegtijdige detectie van een colorectaal carcinoom leidt tot een betere prognose [3], terwijl verwijderen van adenomen bij coloscopische poliepectomie de ontwikkeling van colorectaal carcinoom voorkomt [4].

Gezien de aanwezigheid van een premaligne afwijking, het relatief lange tijdsinterval tot ontwikkeling tot een CRC, de beschikbaarheid van potentiële screeningstechnieken, de aanwezigheid van een curatieve behandelingsvorm (poliepectomie, operatie) en de positieve invloed van vroegdetectie op de prognose wordt CRC-screening al in een aantal landen uitgevoerd. In Nederland wordt op dit moment bevolkingsonderzoek voor colorectaal carcinoom overwogen [5-8]. In 2009 zal een commissie van de Gezondheidsraad een advies uitbrengen aan de minister van VWS over bevolkingsonderzoek voor CRC in Nederland.

Bij bevolkingsonderzoek moet de detectie gericht zijn op het vinden van 'advanced colonic neoplasia': carcinomen en 'advanced adenomas'. Het 'advanced adenoma' is gedefinieerd als een adenoom dat voldoet aan een of meer van de volgende criteria: grootte =10 mm, ten minste 25% villeuze component of de aanwezigheid van hooggradige dysplasie.

Voor CRC-bevolkingsonderzoek zijn verschillende screeningmethoden beschikbaar.

Screeningmethoden

FOBT

De meest uitgebreid onderzochte techniek voor bevolkingsonderzoek voor CRC is de fecaal occult bloed-test (FOBT) op basis van guiac (gFOBT) (meet peroxidaseactiviteit). De FOBT-test kan met dieetregels thuis worden uitgevoerd, waarbij drie opeenvolgende fecessamples op een papier moeten worden opgebracht en naar een laboratorium gestuurd. Dit is tot nu toe de enige test waarbij in grote gerandomiseerde studies (met aantal deelnemers tot meer dan 150.000) is vastgesteld dat met FOBT-screening de ziektespecifieke mortaliteit afneemt [9-12]. Deze afname is ongeveer 17% [13]. Doordat screeningdeelnemers de test thuis kunnen uitvoeren is een goede participatie te verwachten. In een Nederlandse studie in Amsterdam en Nijmegen was de participatie 46,9% [14].

Meer recent is een immunohistochemische FOBT (iFOBT) beschikbaar gekomen die leidt tot een betere participatie, omdat er maar één sample nodig is en geen dieetrestricties nodig zijn. Daarnaast is detectie superieur ten opzichte van de guiac-test. In de hiervoor aangehaalde Nederlandse studie was de deelname bij iFOBT 59,6% [14]. In deze studie was de detectie van CRC voor gFOBT en iFOBT resp. 0,1% en 0,2%, en voor de premaligne advanced adenomen 0,5% en 1,3%.

Ondanks dit bewezen positieve effect van FOBT-screening wordt naar andere methoden gezocht. Dit omdat met FOBT-screening maar ongeveer 40% van de CRC en 10-20% van de adenomen wordt gedetecteerd. Daarbij is FOBT in een niet verwaarloosbaar aantal individuen fout-positief. Veel

onderzoek wordt verricht aan genomics en proteomics fecestests. Indien er een zeer sensitieve en specifieke fecestest beschikbaar zou die werkt voor CRC én adenomen binnen grootschalige screeningprogramma's, dan zou dit de voor de hand liggende screeningstechniek zijn. Op dit moment is deze test nog niet voorhanden.

Sigmoïdoscopie

Een groot deel van CRC en adenomen bevindt zich in het distale colon. Endoscopie van de distale helft van het colon (sigmoïdoscopie) is dus een goed alternatief voor bevolkingsonderzoek. Hierbij wordt bij personen met relevante afwijkingen in het distale colon aanvullend een complete coloscopie verricht. Op deze manier wordt ongeveer 70% van de CRC en adenomen gevonden, terwijl met gFOBT in dezelfde groep maar 24% zou zijn gevonden [15]. Combinatie van gFOBT en sigmoïdoscopie geeft een toename tot 76%. Er is al uitgebreid onderzoek verricht naar sigmoïdoscopie, maar nog niet op hetzelfde niveau als voor FOBT. Retrospectieve case-controlstudies suggereren dat met sigmoïdoscopie een CRC-mortaliteitsreductie van 40-60% bereikt kan worden [16,17]. In 2009 worden langetermijnresultaten van sigmoïdoscopie screening uit het UK verwacht. Voor sigmoïdoscopie is een darmvoorbereiding noodzakelijk, echter niet uitgebreid zoals bij coloscopie. Complicaties zijn zeldzaam. Gegevens over deelname in een bevolkingsonderzoek op uitnodiging zijn nog beperkt, maar wijzen in de richting van ongeveer 30-35% deelname. Bezwaar van sigmoïdoscopie screening is dat een deel van het colon bij een zeer groot deel van de deelnemers niet wordt onderzocht, waarbij ongeveer 30% van CRC en adenomen niet worden gedetecteerd.

Barium-dubbelcontrastonderzoek

Het barium-dubbelcontrastonderzoek wordt, mede gelet op de andere beschikbare technieken, niet als een goede techniek voor CRC-screening gezien. De combinatie van de noodzaak voor darmvoorbereiding en matige sensitiviteit voor adenomen (39% overall, 48% voor adenomen =10mm), terwijl ook carcinomen worden gemist, is hiervoor de belangrijkste reden [18].

Coloscopie

Coloscopie is de referentiestandaard voor CRC en adenomen met een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit. Het kan de gehele darm in beeld brengen. Daarbij kunnen gelijk een biopsie en poliepectomie worden verricht. Gezien deze eigenschappen zou coloscopie de screeningstechniek van voorkeur zijn. Belangrijk bezwaar van screening met coloscopie is de uitgebreide darmvoorbereiding, het onderzoek zelf en het tijdsbeslag (voorbereiding, onderzoek, wachttijd na scopie i.v.m. sedativa). De deelname blijft daarbij achter bij de hiervoor genoemde technieken. In Duitsland maakt ongeveer 10-13% van de potentiële screeningdeelnemers gebruik van deze mogelijkheid. De opkomst bij een bevolkingsonderzoek op uitnodiging is niet bekend. Voor coloscopie zijn minder belastende darmvoorbereidingschema's in ontwikkeling. Het blijft echter dat de darm schoon zal moeten zijn voor visuele inspectie. De colonoscoop van nu heeft veel meer mogelijkheden voor slijmvliesvisualisatie (bijv. kleurstof, narrow bandwidth imaging) dan vroeger, waarbij deze technieken echter geen routinetechnieken zijn voor screening. De kans op complicaties (met name perforaties) is laag, ongeveer 1-10 per 10.000 screeningdeelnemers. In een grote studie van 50.000 screeningcoloscopieën was er geen mortaliteit [19]. Er is echter geen gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van screening met coloscopie verricht. Naar aanleiding van observationele data is de verwachting dat de mortaliteit van CRC door coloscopie screening verder verminderd kan worden dan met bovengenoemde methoden [20,21].

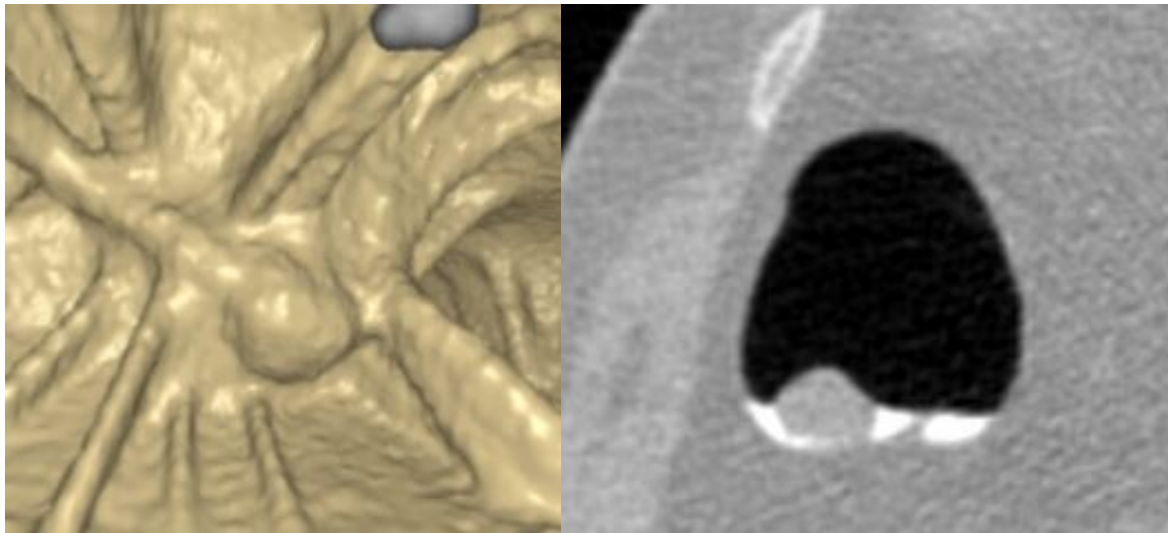
Videocapsule

De videocapsule klinkt als een aantrekkelijk alternatief voor coloscopie, maar ook hiervoor is een uitgebreide darmvoorbereiding nodig, en er zal een coloscopie moeten volgen wanneer een afwijking wordt gevonden. Over de toepassing van de videocapsule voor screening is nog niet veel bekend.

CT-colografie

De ideale screeningstest voor (voorlopers van) CRC is accuraat en niet belastend. De beschreven reeds toegepaste methoden voldoen niet aan dit ideaal. CT-colografie (virtuele coloscopie) heeft een plaats verworven bij de diagnostiek van CRC bij symptomatische patiënten, gezien de goede resultaten voor detectie van CRC en adenomen [22-24]. Bij CT-colografie wordt zoals bij coloscopie het gehele colon afgebeeld, echter zonder introductie van een endoscoop en zonder het gebruik van sedativa. Belangrijk is dat CT-colografie ook na een beperkte darmvoorbereiding kan worden uitgevoerd, zodat een belastende darmvoorbereiding niet nodig is. Dit maakt CT-colografie tot een mogelijke screeningstechniek.

De techniek en de beoordeling van CT-colografie in screening zijn (vrijwel) gelijk aan die in symptomatische groepen en minder uitgebreid in screeningpopulaties onderzocht. Daarom worden techniek en beoordeling beschreven gebaseerd op de ervaring en literatuur in (voornamelijk) symptomatische patiënten. Screeningspecifieke facetten worden daarna beschreven.



Figuur 1 15 mm tubulovillous adenoom op 3D (a) en 2D (b).

Techniek CT-colografie

Darmvoorbereiding

Een CRC is op een standaard-CT veelal niet te detecteren, en poliepen zijn niet zichtbaar; darmvoorbereiding en goede distensie zijn voorwaarden voor een goede detectie.

De darmvoorbereiding voor CT-colografie was initieel gebaseerd op de darmvoorbereiding voor coloscopie. Hierbij bestaan er zogenaamde 'natte' en 'droge' darmvoorbereidingen, wat slaat op de consistentie van het residu in het colon. Meer recent wordt oraal barium- of jodiumcontrastmiddel aan de darmvoorbereiding toegevoegd om het residu aan te kleuren. Dit wordt (fecal) tagging genoemd. Zo kan onderscheid gemaakt worden tussen darmlaesies en fecaal residu en kan de darmwand onder vloeistofspiegels worden beoordeeld.

Een probleem is echter dat de toegepaste uitgebreide darmvoorbereiding als het meest belastende onderdeel van de CT-colografieprocedure wordt ervaren [25]. De afgelopen jaren is uitgebreid onderzoek gedaan naar alternatieven, waarbij oraal barium- of jodiumcontrastmiddel zonder een uitgebreide darmvoorbereiding zoals bij coloscopie goed blijkt te werken [26-28]. Initieel werd vaak wel een laxerend middel toegevoegd. Recent is duidelijk geworden dat dit niet nodig is, zeker niet als een jodiumcontrastmiddel wordt gebruikt. Een jodiumcontrastmiddel heeft namelijk een laxerende werking. In het AMC bestaat de darmvoorbereiding op dit moment uit vier flesjes 50 ml meglumine-ioxithalamaat 300 mg l ml⁻¹ (Telebrix Gastro). De dag voor het onderzoek wordt bij de hoofdmaaltijden een flesje gedronken, in combinatie met een vezelarm dieet met het vierde flesje de ochtend van het onderzoek. Dit resulteert in homogene getagde vloeistofspiegels.

Een alternatief is bariumvoorbereiding, wat geen diarree geeft. De beoordeling van dit type onderzoeken is lastiger, omdat er vele met barium getagde fecale resten aan de wand zichtbaar zijn. Dit vergt een meer ingespannen beoordeling. Electronic cleansing (het met postprocessing verwijderen van de getagde darminhoud) is op dit moment nog niet goed mogelijk voor dit type voorbereiding. Electronic cleansing werkt wel goed bij jodiumcontrastmiddel-voorbereiding [29].

Techniek: distensie

De techniek van de CT-colografieprocedure is goed uitgekristalliseerd. Van cruciaal belang is een goede distensie van het colon, zowel voor een onderscheid tussen een gecollabeerd segment en CRC alsook om poliepdetectie mogelijk te maken. Met een dunne flexibele katheter wordt koolstofdioxide ingeblazen. Omdat koolstofdioxide goed door de darmwand wordt geabsorbeerd heeft de patiënt minder last van buikklachten na het onderzoek. Een klein ballonnetje op de tip van de canule kan worden gebruikt voor een meer stabiele positie tijdens de insufflatie. Het gebruik van een automatische insufflator geeft een betere distensie dan manuele insufflatie [30]. Daarbij voorkomt de ingebouwde drukcontrole een te hoge druk. Hoewel er niet geheel eenduidige literatuurbevindingen

zijn, is het gebruik van Buscopan aan te raden [31]. Insufflatie start in rechterzijligging, dan rugligging en vervolgens linkerzijligging. Vervolgens wordt na controle van de distensie op een planscan de CT verricht in rug- en buikligging. Twee liggingen zijn nodig voor een goede distensie van het gehele colon; eventueel kan de buikligging worden vervangen door een decubitusopname als buikligging niet mogelijk is. Complicaties (perforatie) zijn zeer zeldzaam (niet beschreven) bij het gebruik van de beschreven techniek en toegepast voor bevolkingsonderzoek. Het onderzoek kan prima geheel door laboranten worden uitgevoerd (voorbehouden handelingen), en zij kunnen ook de postprocessing verrichten. Het CT-colografieonderzoek wordt in ongeveer twintig minuten uitgevoerd, waarbij het feitelijke CT-onderzoek minder dan een halve minuut duurt.

Techniek: scanparameters

De effectieve plakdikte moet niet groter zijn dan 3 mm, en bij het gebruik van een 16-of meer slice CT wordt voor een plakdikte van 0,6-0,9 mm gekozen. Omdat detectie gericht is op laesies met een grootte van 6 mm of groter, is een kleinere plakdikte niet zinvol, behalve wellicht voor vlakke afwijkingen. Omdat het contrast tussen darmwand (weke delen) en lucht (koolstofdioxide) in de darm zeer groot is, kan er van een relatief lage buisstroom gebruik worden gemaakt. Een recente enquête van internationale centra op het gebied van CT-colografie laat zien dat de gemiddelde effectieve dosis 5,7 mSv is voor een screening-CT-colografie en 9,1 mSv voor symptomatische patiënten [32]. In de praktijk blijkt dat bij het gebruik van dosismodulatie met een effectieve dosis van ongeveer 2 mSv een goede kwaliteit CT-colografie kan worden verricht. Simulatiestudies hebben laten zien dat deze dosis waarschijnlijk nog verder omlaag kan [33].

Bij bevolkingsonderzoek zal geen gebruik worden gemaakt van intraveneus contrastmiddel. Bij symptomatische patiënten is dit (afhankelijk van de setting) wel gebruikelijk; in dit geval wordt de tweede ligging na intraveneus contrastmiddel verricht met scanparameters zoals bij een standaard-CT.

Beoordeling CT-colografie

Beoordeling: karakterisatie

Een CRC is vaak zichtbaar als een irregulaire wekedelenmassa van de colonwand, eventueel als stricturerende laesie. Een adenoom is zichtbaar als poliep. Dit zijn bolvormige wekedelenlaesies met een homogeen aspect en vaak een sessiele maar soms gesteelde of vlakke morfologie. Bij CT-colografie kan geen onderscheid gemaakt worden tussen een adenoom (zonder of met maligniteit in de laesie) of andere poliepeuze afwijking zonder maligne potentie (veelal hyperplastische poliep). Alleen grootte helpt bij het onderscheid. Poliepen ≥ 10 mm diameter zijn bijna altijd een adenoom en hebben bij die grootte een kans van 10% of meer dat het adenoom maligne is. Om deze reden is de aanwezigheid van één of meer poliepen ≥ 10 mm een harde indicatie voor coloscopie. Poliepen tussen 6 en 9 mm hebben een (zeer) kleine kans op maligniteit, waarbij in de literatuur deze kans zeer wisselend wordt aangegeven (0,015-2%) [34-37]. In een klinische setting zullen deze laesies vaak aanleiding zijn tot coloscopie, al zal dit afhangen van leeftijd en comorbiditeit.

Beoordeling: 2D of 3D?

In de afgelopen jaren is een duidelijke verbetering zichtbaar van de software om CT-colografieonderzoeken te beoordelen. Veel van de beschikbare platforms zijn goed geschikt voor de dagelijkse praktijk. Bij de beoordeling is de combinatie van 2D en 3D cruciaal voor een goede accuratesse. Dit kan in de vorm van een primaire 2D-beoordeling (met MPR) en 3D als 'problem solver' of als primaire 3D-beoordeling met 2D voor karakterisering. Beide methoden zijn geschikt en laten geen belangrijke verschillen zien. Wel is de primaire 2D-methode iets sneller, terwijl de primaire 3D-methode wat accurater is voor poliepen 6-9 mm en voor minder ervaren beoordelaars [38]. Bij primaire 3D is het dan wel van belang een 3D-methode te gebruiken waarbij het darmoppervlak maximaal wordt afgebeeld (bijv. 'fly-through' in twee richtingen of unfolded view) [39]. De beoordeling van een CT-colografie duurt ongeveer 10-15 min, afhankelijk van de techniek en de hoeveelheid aanwezige laesies die beoordeeld moeten worden.

Beoordeling: automatische poliepdetectie

Automatische poliepdetectie (computer-aided detection) is een interessante mogelijkheid om de data te laten beoordelen. Dit is een van de researchgebieden waar op dit moment veel werk in wordt verricht. CAD blijkt ongeveer net zo goed als een ervaren observer een CT-colografie te kunnen beoordelen, wat dan wel gepaard gaat met een aantal fout-positieve bevindingen per onderzoek [40]. Het CAD kan op drie manieren worden ingezet: secondary read (CAD hits worden zichtbaar na afsluiten van de beoordeling door de radioloog), concurrent read (de CAD hits zijn zichtbaar tijdens de

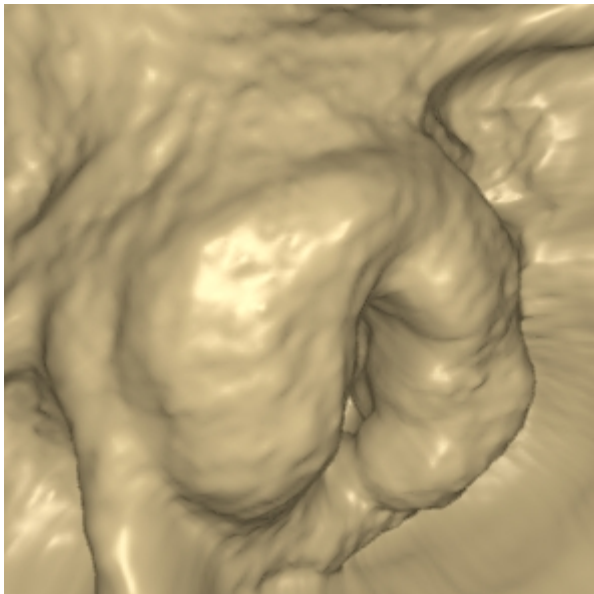
beoordeling door de radioloog) en primary read (alleen de CAD hits worden beoordeeld). Voor die CAD-algoritmen die zijn vrijgegeven voor de dagelijkse praktijk geldt dat alleen de eerste beoordelingsmethode (secondary read) is toegestaan. Inzetten van CAD als secondary read zal bij kunnen dragen aan een hogere sensitiviteit [41]. Dit gaat gepaard met een wat langere beoordelingstijd, omdat CAD hits moeten worden gecheckt. Dit brengt de gemiddelde extra beoordelingsduur op ongeveer 2 min.

De plaats van CAD is nog niet duidelijk. Op dit moment is secondary read formeel de enige optie, en ook vanuit de praktijk de te verkiezen strategie [41]. De winst in sensitiviteit is er echter alleen voor de relatief onervaren onderzoeker. Voor de ervaren onderzoeker heeft CAD geen meerwaarde en kost alleen tijd [42].

Onderzoek naar CAD betreft naast de plaats van CAD in het beoordelen van (voorlopers van) CRC ook de resultaten van CAD bij CT-colografieonderzoeken met lage stralingsdosis en electronic cleansing.

Beoordeling: morfologie

De meeste carcinomen en adenomen zijn vaak bolvormige sessiele of gesteelde afwijkingen. Soms zijn laesies echter vlak. Gesteelde poliepen zijn goed te detecteren, maar vlakke laesies zijn voor zowel een radioloog als voor de voor bolvormige laesies getrainde CAD-algoritmen vaak moeilijk of niet te detecteren [42]. Vlakke laesies zijn echter bij bevolkingsonderzoek zeldzaam, en de minder goede detectie is daarom geen groot probleem. Bij surveillance (screening bij verhoogd-risicogroepen) ligt dit anders. Daar komen vlakke afwijkingen meer voor, zodat CT-colografie daar wezenlijke beperkingen in accuratesse heeft [42].



Figuur 2 Stenoserend (klokhuisvormig) colorectaal carcinoom colon ascendens.

Beoordeling: extracolonische aandoeningen

Behalve colonafwijkingen zijn er ook extracolonische afwijkingen zichtbaar. Deels zullen deze bevindingen aan colonafwijkingen gerelateerd zijn (vergroete lymfklieren, metastasen), maar voor een flink deel ook toevallsbevindingen betreffen. In een symptomatische populatie worden bij ongeveer 40% van de patiënten afwijkingen buiten het colon gevonden, voor een groot deel niet-relevante toevallsbevindingen of al bekende afwijkingen. Bij een kwart van deze patiënten (10%) betreft dit relevante bevindingen: de belangrijkste afwijkingen zijn maligniteit (2,7%, waarvan 0,9% N0M0) en aorta-aneurysma (0,9%) [43].

Beoordeling: rapportage

CT-colografie wordt gebruikt als techniek om die personen te identificeren die een coloscopie moeten ondergaan. Een of meer poliepen ≥ 10 mm en CRC zijn een indicatie voor coloscopie, terwijl in de klinische setting dit (afhankelijk van de leeftijd en comorbiditeit) ook zal gelden voor poliepen 6-9 mm. In 2005 is het C-RADS rapportagesysteem voorgesteld, waarbij conform het B-RADS een classificatie van de colonafwijkingen alsook extracolonische afwijkingen wordt gegeven met beleidsadvies [44].

CT-colografie in screening

Het merendeel van de literatuur over CT-colografie betreft studies met symptomatische patiëntengroepen. Verschillen in prevalentie en ziektespectrum zorgen ervoor dat de goede resultaten van CT-colografie niet zomaar kunnen worden geëxtrapoleerd naar screening. Studies specifiek met screeningpopulaties zijn daarom van belang.

Accuratesse bij screening

In de periode 2003-2005 zijn drie Amerikaanse studies gepubliceerd over CT-colografie bij populaties met een lage poliepprevalentie [45-47]. De resultaten in deze studies waren nogal tegenstrijdig. Echter, de studie die gebruik maakte van technieken als fecal tagging en primaire 3D-beoordeling en de meest ervaren beoordelaars had de beste resultaten [45]. Dit gaf aanleiding tot twee nieuwe Amerikaanse studies naar CT-colografie als screeningmethode met toepassing van state-of-the-art techniek en inzet van ervaren beoordelaars. Deze twee studies (zie volgende alinea), beide gepubliceerd in de NEJM, laten een zeer goede accuratesse van CT-colografie zien voor de bij screening belangrijke afwijkingen: CRC en poliepen ≥ 10 mm [48,49]. De resultaten in screening komen overeen met de resultaten bij symptomatische patiënten [23,24].

In 2007 werd een niet-gerandomiseerde studie gepubliceerd waarin in een instituut 3120 personen een screening CT-colografie ondergingen en 3163 een screening coloscopie [48]. Bij poliepen ≥ 6 mm op CT-colografie werd dezelfde dag een coloscopie verricht, waarbij aan personen met alleen één of meer poliepen van 6-9 mm ook de mogelijkheid van een controle CT-colografie na drie jaar werd aangeboden. Bij beide groepen werden vergelijkbare bevindingen gevonden, respectievelijk 123 en 121 'advanced neoplasia' (14 en 4 CRC). Doorverwijzing naar coloscopie vond plaats bij 7,9%. Bij coloscopie traden zeven perforaties op (relatief veel in vergelijking met andere studies), bij CT-colografie geen perforaties.

In 2008 werden de resultaten gepubliceerd van een multicentrische studie bij 2531 personen, waarbij CT-colografie met coloscopie werd vergeleken [49]. De sensitiviteit van CT-colografie voor CRC en adenomen ≥ 10 mm was 90%, specificiteit 86%, negatief voorspellende waarde (NPV) 99%, en positief voorspellende waarde (PPV) 23%. Voor CRC en adenomen ≥ 6 mm waren de resultaten respectievelijk 78%, 88%, 98% en 40%. Voor een screeningstechniek zijn een zeer hoge NPV en een goede sensitiviteit cruciaal, omdat er zo min mogelijk zieke patiënten met de screeningstechniek gemist mogen worden, en CT-colografie voldoet hieraan. De lage PPV geeft wel aan dat er vrij 'sensitief' is beoordeeld (dus met relatief veel fout-positieve bevindingen), waardoor er nogal wat negatieve coloscopieën waren.

Een vergelijkende studie van coloscopie, CT-colografie, sigmoïdoscopie, iFOBT en gFOBT bij 307 personen is uitgevoerd in Duitsland [50]. Sensitiviteit voor 'advanced neoplasia' was resp. 100%, 96,7%, 83,3%, 32% en 20%.

Complicaties zijn bij screening-CT-colografie nog niet of nauwelijks beschreven. Een goede indicatiestelling gecombineerd met een state-of-the-art techniek maakt CT-colografie een zeer veilig onderzoek. Mede op grond van deze resultaten heeft de American Cancer Society onlangs CT-colografie opgenomen in de CRC-screeningrichtlijn als een van de toe te passen screeningmethoden [51].

Wat te doen met poliepen 6-9 mm bij screening?

Alle personen met één of meer laesies ≥ 10 mm bij screening moeten worden verwezen voor coloscopie. Zeer kleine poliepen (< 6 mm) zijn veelal hyperplastische poliepen zonder maligne potentieel of adenoompjes met een zeer kleine kans op maligniteit ($< 1\%$). Deze laesies zijn geen indicatie voor coloscopie. Overigens heeft CT-colografie een slechte sensitiviteit en specificiteit voor deze zeer kleine poliepen.

De consequentie van de aanwezigheid van alleen één of meer poliepen 6-9 mm en geen grotere laesies bij screening is nog niet helemaal duidelijk. De kans op maligniteit in deze laesies is klein, maar hoe klein is niet zeker: in literatuur variërend tussen 0,015 en 2% [34-37]. Deze spreiding in gerapporteerde kans op maligniteit maakt dat er geen consensus is over de indicatie tot coloscopie en de kosteneffectiviteit van coloscopie voor deze laesies. Een mogelijke oplossing is een opzet waarbij voor personen met de grootste poliep in de 6-9 mm-range er na drie jaar een controle-CT-colografie wordt uitgevoerd [52]; deze opzet is echter alleen d.m.v. modellering onderzocht. De komende tijd zal duidelijk worden hoe met deze poliepen moet worden omgegaan.

Expertise

Duidelijk is dat ervaring met beoordelen van CT-colografieonderzoeken zeer belangrijk is voor een goede accuratesse. Het is echter niet goed bekend hoe groot deze ervaring moet zijn, en dat blijkt ook niet voor ieder persoon hetzelfde. Het lijkt dat een minimum van 200 colonoscopisch geverifieerde CT-colografieonderzoeken een goede basis geeft voor het gaan beoordelen hiervan. Deze drempel is in de loop der jaren verhoogd tot het aangegeven niveau, maar blijft een indicatie. Het afnemen van een CT-colografie-examen, nu gangbaar bij researchstudies, zou een vanzelfsprekende stap zijn als CT-colografie voor screening zou worden ingezet. Ook controle op de opbrengst bij screening en regelmatig 'herexamineren' zullen belangrijk zijn. De ruime ervaring met borstkankerscreening in Nederland en de bijbehorende kwaliteitscontrole zijn belangrijke leerscholen bij een eventuele toekomstige inzet van CT-colografie voor screening.

Acceptatie

Acceptatie van een test hangt voor een groot deel af van de belasting voor degene die de test ondergaat en hoe dit zich verhoudt tot de opbrengst van de test. Voor zowel CT-colografie als coloscopie is de uitgebreide darmvoorbereiding het meest belastende onderdeel van het onderzoek [25]. Winst ten aanzien van acceptatie voor CT-colografie zal te bereiken zijn door het gebruik van beperkte darmvoorbereiding. In de hiervoor vermelde Duitse screeningstudie was er een voorkeur voor CT-colografie boven coloscopie, maar dit verschil (46 vs. 37%) was niet erg groot [50]. De in deze studie gebruikte uitgebreide darmvoorbereiding is hierbij waarschijnlijk een belangrijke factor. Ook de andere CT-colografiescreeningstudies betroffen uitgebreide darmvoorbereiding. Op dit moment zijn er geen gegevens over de opkomst voor CT-colografie als screeningstechniek. Binnenkort start in Amsterdam en Rotterdam een door ZonMw gesubsidieerde gerandomiseerde studie van CT-colografie en coloscopie, waarbij de opkomst voor dit proefbevolkingsonderzoek de primaire uitkomstmaat is. In deze studie zal er bij CT-colografie gebruik worden gemaakt van een beperkte darmvoorbereiding (alleen Telebrix Gastro).

Stralenbelasting

De stralenbelasting van CT-colografie is een nadeel dat afgewogen moet worden t.o.v. de opbrengst. Belangrijk is hierbij dat screening zal worden verricht bij 50-75-jarigen met het gebruik van een lage stralendosis CT-colografie (ongeveer 2 mSv effectieve dosis). Om dit in perspectief te plaatsen: de omgerekende effectieve dosis van de Nederlandse borstkankerscreening is bij deelname aan het volledige programma ongeveer 10 mSv per deelnemer. Hoe vaak CT-colografie zou moeten worden uitgevoerd (elke vijf jaar?) is nog niet bekend.

De kans op kankerinductie bij een eenmalige CT-colografie is ongeveer 1 op 12.500, en sterfte hierdoor 1 op 25.000. De opbrengst van CT-colografie is nog niet goed bekend. Op grond van de eerder beschreven studie met 3120 personen kan verwacht worden dat CT-colografie bij 0,4% van de personen die aan het screeningonderzoek meedoen een CRC wordt gevonden, bij 2,8% een 'advanced adenoma' en bij 8% een adenomateuze poliep. De kans op sterfte door een door straling geïnduceerde kanker is 0,0025%. De balans is dus sterk positief voor screening met CT-colografie.

MR-colografie is een potentieel alternatief, waarbij er helemaal geen blootstelling is aan ioniserende straling. De resultaten in screeningpopulaties geven aan dat de sensitiviteit op dit moment nog niet zo goed is als voor CT-colografie [53,54]. De optimale techniek MR-colografie inclusief beperkte darmvoorbereiding is nog niet helemaal uitgekristalliseerd. Wanneer dit zover is kan MR-colografie met CT-colografie en coloscopie worden vergeleken. MRI kan in de toekomst de mogelijkheid geven tot molecular imaging voor (voorlopers van) CRC.

Extracolonische afwijkingen

Net zoals bij CT-colografie bij symptomatische patiënten, zullen er ook bij screening afwijkingen buiten het colon worden vastgesteld. Bij screening zal echter een blanco CT-colografie worden verricht met een lage stralendosis, wat van invloed is op het aantal laesies dat wordt gezien en de karakterisatie. Gegevens van CT-colografiestudies bij symptomatische patiënten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar screening, gezien het onderliggend lijden bij de eerste groep. Gegevens in screeningcohorten zijn dus belangrijk. In een recente grote CT-colografiescreeningstudie was er bij 2,2% van de 3120 deelnemers een belangrijke extracolonische afwijking (0,3% carcinoom) en bij 8,5% een waarschijnlijk niet belangrijke laesie die niet volledig was te karakteriseren [48].

Bij CT-colografiescreening kan niet-gerelateerde, behandelbare extracolonische ziekte worden vastgesteld; vaker zullen echter bevindingen niet relevant zijn maar wel extra work-up vragen en onrust geven. Ook kan er onbehandelbare extracolonische ziekte worden vastgesteld, informatie waar de deelnemer niet om heeft gevraagd. Hoewel nu niet goed bekend is of extracolonische afwijkingen

zichtbaar bij screening-CT-colografie een voordeel of een nadeel zijn, is het meest waarschijnlijk een nadeel. In dat geval is een CT-colografie met zo laag mogelijke straling en dus zo min mogelijk diagnostische afbeelding van extracolonsche structuren belangrijk.

Wie beoordeelt de CT-colografieonderzoeken?

Het goed kunnen beoordelen van CT-colografieonderzoeken is niet voorbehouden aan radiologen. Uit studies blijken ook laboranten dit goed te kunnen na training. In een vergelijkende studie in het AMC bleken laboranten net zo goed CT-colografie te kunnen beoordelen als artsen [55]. Dit heeft vooral te maken met de zeer beperkte differentiaaldiagnose bij een colonafwijking. Dit is in een gerichte training goed over te brengen.

Dit maakt dat ook anderen, niet werkzaam op een radiologieafdeling, de onderzoeken zouden kunnen beoordelen. Vooral in de VS is er vanuit de American Gastroenterology Association (AGA) belangstelling om CT-colografieonderzoeken te laten beoordelen door maag-darm-leverartsen [56]. De AGA heeft in haar standpunt over CT-colografie aangegeven dat CT-colografie ook tot het diagnostische arsenaal van de maag-darm-leverarts behoort. Alleen voor de extracolonsche afwijkingen is dan nog een radioloog nodig.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit van CT-colografie als screeningstechniek is niet goed bekend. Hierbij moet niet alleen gedacht worden aan welke beoordelingsstrategie voor CT-colografie (zoals rol laboranten, CAD) het meest (kosten)effectief is, maar de verdere diagnostiek en de behandeling volgend op CT-colografie. Ook de invloed van extracolonsche afwijkingen op de kosteneffectiviteit en acceptatie is niet goed bekend.

Wat weten we nog niet over CT-colografie als screeningstechniek?

Behalve de hiervoor aangegeven lacunes aan kennis over CT-colografie als screeningstechniek (zoals acceptatie, expertise, beleid bij poliepen 6-9 mm, kosteneffectiviteit), zijn er nog meer gebieden waar meer kennis nodig is.

De studies naar CT-colografie als screeningstechniek zijn groot naar de maatstaven van radiologisch onderzoek, maar klein voor screeningstudies. Hierdoor en door de nog maar korte beschikbaarheid van CT-colografie kan er geen uitspraak worden gedaan over het effect van CT-colografie op de ziektespecifieke mortaliteit. Ziektespecifieke mortaliteit, en dan liever nog effect op de totale mortaliteit, is de sterkste maat voor een screeningstechniek. Tot nu toe is dit overigens alleen voor gFOBT bekend (significante daling ziektespecifieke mortaliteit).

Mocht CT-colografie een screeningstechniek worden, dan zal ook duidelijk moeten worden om de hoeveel jaar, bijv. vijf jaar, moet worden herhaald.

CT-colografie als triageteknik bij (i)FOBT screening

Indien (i)FOBT wordt gebruikt voor screening, dan zou CT-colografie als triageteknik overwogen kunnen worden. Een deel van de positieve uitslagen is namelijk fout-positief. Het percentage fout-positieven is in de literatuur ongeveer 60%. Een net afgeronde studie in Amsterdam, Nijmegen en Rotterdam laat zien dat CT-colografie in die setting accuraat is [57]. De prevalentie van relevante afwijkingen in deze eerste screeningronde in Nederland is echter zo hoog (slechts 30% fout-positieven) dat inzet van CT-colografie niet kosteneffectief is [14,57]. FOBT-screening omvat echter tweejaarlijkse screening, zodat CT-colografie mogelijk wel effectief zou kunnen zijn in latere rondes, wanneer de prevalentie van afwijkingen lager is.

Conclusie

State-of-the-art CT-colografie, beoordeeld door ervaren radiologen, heeft een sensitiviteit vergelijkbaar met coloscopie voor bij bevolkingsonderzoek belangrijke afwijkingen: CRC en laesies ≥ 10 mm. De negatief voorspellende waarde van CT-colografie voor deze laesies is erg hoog. Dit betekent dat bij bevolkingsonderzoek CT-colografie zeer goed diegenen kan identificeren die geen coloscopie hoeven te ondergaan. Dit maakt dat CT-colografie een goede screeningstest lijkt te zijn voor (voorlopers van) CRC; de kennis omtrent een aantal belangrijke facetten is echter nog niet voldoende. Onderzoek in de komende jaren moet dit aanvullen, zoals de gerandomiseerde studie naar de opkomst voor coloscopie- en CT-colografiebevolkingsonderzoek. Mocht iFOBT-screening in Nederland worden ingevoerd, dan zou CT-colografie in latere screeningrondes mogelijk een rol kunnen spelen als triage techniek.

december 2008

Literatuur

1. www.ikcnet.nl
2. www.cbs.nl
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
4. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brian MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *NEJM* 1993;328:901-6.
5. Ballegooien M van, et al. Screening op colorectaal kanker in Nederland: tijd om te starten. ('CoCast Rapport'). IMGZ Erasmus MC, augustus 2003. ISBN:90-77283-04-8
6. Visser M de, Ballegooijen M van, Bloemers SM, Deventer SJ van, Jansen JB, Jaspersen J, et al. Report on the Dutch consensus development meeting for implementation and further development of population screening for colorectal cancer based on FOBT. *Cell Oncol* 2005;27:17-29
7. RIVM rapport V/270214001/2007 Literatuuronderzoek naar methoden voor dikkedarmkankerscreening.
8. ZonMw Expert bijeenkomst landelijk bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker. 10 januari 2008.
9. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
10. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:467-71.
11. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *NEJM* 2000;343:1603-7.
12. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674-80.
13. Heresbach D, Manfredi S, D'Halluin PN, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:427-33.
14. Rossum LG van, Rijn AF van, Laheij RJ, Oijen MG van, Fockens P, Krieken HH van, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
15. Lieberman DA, Weiss DG, Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *NEJM* 2001;245:555-60.
16. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1572-5.
17. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *NEJM* 1992;326:653-7.
18. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *NEJM* 2000;342:1766-72.
19. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *NEJM* 2006;355:1863-72.
20. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *NEJM* 2000;343:162-8.
21. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *NEJM* 2005;352:2061-8.
22. Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR* 2003;181:1593-8.

23. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005;142:635-50.
24. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, Atkin W. CT-colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005;237:893-904.
25. Gelder RE van, Birnie E, Florie J, Schutter MP, Bartelsman JF, Snel P, et al. CT colonography and colonoscopy: Assessment of patient preference in a 5-week follow-up study. *Radiology* 2004;233:328-37.
26. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004;127:1300-11.
27. Jensch S, Vries AH de, Peringa J, Bipat S, Dekker E, Baak LC, et al. CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population. *Radiology* 2008;247:122-32.
28. Jensch S, Vries AH de, Pot D, Peringa J, Bipat S, Florie J, et al. Image quality and patient acceptance of four regimens with different amounts of mild laxatives for CT colonography. *AJR* 2008;191:158-67.
29. Serlie IW, Vries AH de, Vliet LJ van, Nio CY, Truyen R, Stoker J, Vos FM. Lesion conspicuity and efficiency of CT colonography with electronic cleansing based on a three-material transition model. *AJR* 2008;191:1493-502.
30. Burling D, Taylor SA, Halligan S, Gartner L, Paliwalla M, Peiris C, et al. Automated insufflation of carbon dioxide for MDCT colonography: distension and patient experience compared with manual insufflation. *AJR* 2006;186:96-103.
31. Rogalla P, Lembcke A, Rückert JC, Hein E, Bollow M, Rogalla NE, Hamm B. Spasmolysis at CT colonography: butyl scopolamine versus glucagon. *Radiology* 2005;236:184-8.
32. Liedenbaum MH, Venema HW, Stoker J. Radiation dose in CT colonography - trends in time and differences between daily practice and screening protocols. *Eur Radiol* 2008;18:2222-30.
33. Gelder RE van, Venema HW, Florie J, Nio CY, Serlie IW, Schutter MP, et al. CT colonography: feasibility of substantial dose reduction – comparison of medium to very low doses in identical patients. *Radiology* 2004;232:611-20.
34. Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S, Osnes M. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996;39:449-56.
35. Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:343-8
36. Schoen RE, Weissfeld JL, Pinsky PF, Riley T. Yield of advanced adenoma and cancer based on polyp size detected at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterol* 2006;131:1683-9.
37. Moravec M, et al. Rate of advanced pathologic features in 6-9 mm polyps in patients referred for colonoscopy screening. *Gastrointest Endosc* 2007;65:AB127.
38. Vries AH de, Liedenbaum MH, Bipat S, et al. Primary uncleaned 2D versus primary electronically cleansed 3D in limited bowel preparation CT-colonography. Is there a difference for novices and experienced readers? Submitted.
39. Vos FM, Gelder RE van, Serlie IW, Florie J, Nio CY, Glas AS, et al. Three-dimensional display modes for CT colonography: conventional 3D virtual colonoscopy versus unfolded cube projection. *Radiology* 2003;228:878-85.
40. Summers RM, Yao J, Pickhardt PJ, Franaszek M, Bitter I, Brickman D, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy computer-aided polyp detection in a screening population. *Gastroenterology* 2005;129:1832-44.
41. Taylor SA, Greenhalgh R, Ilangovan R, Tam E, Sahni VA, Burling D, et al. CT colonography and computer-aided detection: effect of false-positive results on reader specificity and reading efficiency in a low-prevalence screening population. *Radiology* 2008;247:133-40.
42. Vries AH de, Jensch S, Liedenbaum MH, et al. Does a CT-colonography computer aided detection algorithm enhance reader performance in a population of 170 consecutive patients of increased risk? *Eur Radiol* (accepted for publication).
43. Xiong T, Richardson M, Woodroffe R, Halligan S, Morton D, Lilford RJ. Incidental lesions found on CT colonography: their nature and frequency. *Br J Radiol* 2005;78:22-9.
44. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, et al. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology* 2005;236:3-9.

45. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt MA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *NEJM* 2003;349:2191-200.
46. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffman B, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* 2004;291:1713-9.
47. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365:305-11.
48. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *NEJM* 2007;357:1403-12.
49. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *NEJM* 2008;359:1207-17.
50. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schaefer C, Horst D, Becker CR, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy, and fecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 2008 Oct 13. [Epub ahead of print] PMID: 18852257
51. McFarland EG, Levin B, Lieberman DA, Pickhardt PJ, Johnson CD, Glick SN, et al. Revised colorectal screening guidelines: joint effort of the American Cancer Society, U.S. Multisociety Task Force on Colorectal Cancer, and American College of Radiology. *Radiology* 2008;248:717-20.
52. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Iafrate F, Morini S. Clinical management of small (6- to 9-mm) polyps detected at screening CT colonography: a cost-effectiveness analysis. *AJR* 2008;191:1509-16.
53. Kuehle CA, Langhorst J, Ladd SC, Zoepf T, Nuefer M, Grabellus F, et al. Magnetic resonance colonography without bowel cleansing: a prospective cross sectional study in a screening population. *Gut* 2007;56:1079-85.
54. Florie J, Gelder RE van, Schutter MP, Randen A van, Venema HW, Jager S de, et al. Feasibility study of computed tomography colonography using limited bowel preparation at normal and low-dose levels study. *Eur Radiol* 2007;17:3112-22.
55. Jensch S, Gelder RE van, Florie J, Thomassen-de Graaf MA, Lobé JV, Bossuyt PM, et al. Performance of radiographers in the evaluation of CT colonographic images. *AJR* 2007;188:W249-55.
56. AGA Clinical Practice and Economics Committee. Position of the American Gastroenterological Association (AGA) Institute on computed tomographic colonography. *Gastroenterology* 2006;131:1627-8.
57. Liedenbaum MH, Rijn AF van, Vries AH de, et al. Using CT colonography as a triage technique after a positive fecal occult blood test in colorectal cancer screening. Submitted.

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.