



# DIKKEDARMKANKERSCREENING

SARAH HOECK, JESSY HOSTE, LIEVEN VANDEPUTTE, NICOLE DEKKER





# DIKKEDARMKANKERSCREENING

*Herziening van de richtlijn 'Screenen op colorectale kanker bij personen zonder verhoogd risico' (2008)*

SARAH HOECK, JESSY HOSTE, LIEVEN VANDEPUTTE, NICOLE DEKKER

Gevalideerd door CEBAM in december 2017

**domus**  
medica

# INHOUD

Flowdiagram: Screening op dikkedarmkanker bij personen zonder risicofactoren of alarmsymptomen	1
Flowdiagram: Screening op dikkedarmkanker bij personen met risicofactoren of alarmsymptomen	2
Inleiding	3
Incidentie	3
Doelpubliek, doelstelling en doelpopulatie	6
Klinische vragen	6
Definities en begrippen	7
Hoe bepaalt de huisarts het risicoprofiel voor dikkedarmkanker?	10
Aanbeveling	10
Toelichting	10
Onderbouwing	11
Leeftijd	12
Persoonlijke aandoeningen	13
Familiale erfelijke en niet-erfelijke belasting	15
Familiale (niet-erfelijke) belasting	17
Levensstijlfactoren	20
Hoe screent de huisarts op dikkedarmkanker bij personen zonder verhoogd risico?	22
Aanbeveling	22
Toelichting	22
Onderbouwing	23
FIT versus gFOBT	24
Coloscopie	27
Flexibele sigmoïdoscopie	27
Virtuele coloscopie	28
Capsule-endoscopie	29
Combinatie FOBT met sigmoïdoscopie	30
DNA-testing	31
Zelftesten	31
Hoe en vanaf wanneer moet de huisarts vervroegd dikkedarmkanker opsporen?	33
Aanbeveling	33
Toelichting	33
Onderbouwing	34
Coloscopie versus FIT	35
Hereditaire syndromen en familiale belasting	36
Familiale belasting	36
Patiëntenparticipatie bij verhoogd risico	37
Erfelijke syndromen	38

<b>Wat doet de huisarts bij een negatief (niet-afwijkend) screeningsresultaat?</b>	<b>39</b>
Aanbeveling	39
Toelichting	39
Onderbouwing	40
Stoelgangtest	40
Coloscopie	41
Kosteneffectiviteit dikkedarmkankerscreening	43
<b>Wat doet de huisarts bij een positief (afwijkend) screeningsresultaat?</b>	<b>45</b>
Aanbeveling	45
Toelichting	45
Onderbouwing	45
<b>Hoe vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker implementeren in de eerstelijnspraktijk?</b>	<b>47</b>
Aanbeveling	47
Toelichting	47
Onderbouwing	47
Betrokkenheid van huisartsen in het georganiseerd screeningsprogramma	48
Een georganiseerd programma waarborgt kwaliteit en monitoring	49
Belang van sensibiliseren van bepaalde subgroepen	50
Geïnformeerde keuze	51
Bespreking resultaat en correcte follow-up n.a.v. afwijkende FIT	52
Vitalink en Patient Health Viewer	53
<b>Kernboodschappen</b>	<b>54</b>
<b>Aandachtspunten en randvoorwaarden</b>	<b>56</b>
<b>Toetselementen</b>	<b>58</b>
<b>Researchagenda</b>	<b>61</b>
<b>Totstandkoming</b>	<b>62</b>
Auteurs en belangenvermenging	62
Onderzoeksprocedure	62
Literatuurzoektocht	63
Expertronde	75
LOK-toetsing	76
<b>Graden van aanbeveling – GRADE</b>	<b>78</b>
<b>Validatie</b>	<b>80</b>
<b>Herziening en financiering</b>	<b>80</b>
<b>Noten</b>	<b>81</b>
<b>Afkortingen</b>	<b>97</b>

## OMSCHRIJVING

**Hoeck S, Hoste J, Vandeputte L, Dekker N. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Dik-  
kedarmkankerscreening. Antwerpen: Domus Medica vzw; 2018.**

## AUTEURS

Sarah Hoeck, Jessy Hoste, Lieven Vandeputte en Nicole Dekker

Afbeelding omslag: xxx/Bigstockphoto.com

Met de steun van het Agentschap Zorg & Gezondheid

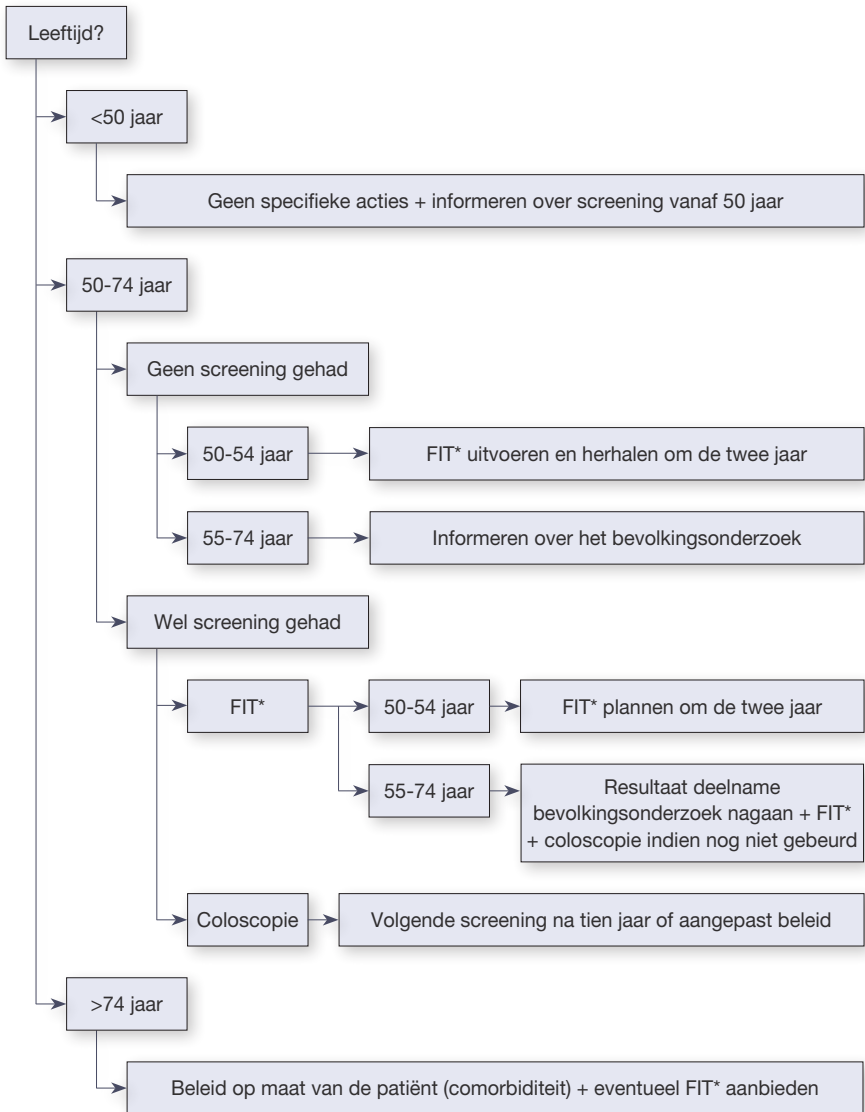


**Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts** Richtlijnen voor goede medische praktijkvoering zijn zowel richtinggevend als ondersteunend en bieden een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsgeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

**Disclaimer** Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie.

De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

# SCREENING OP DIKKEDARMKANKER BIJ PERSONEN ZONDER RISICOFACTOREN OF ALARMSYMPTOMEN

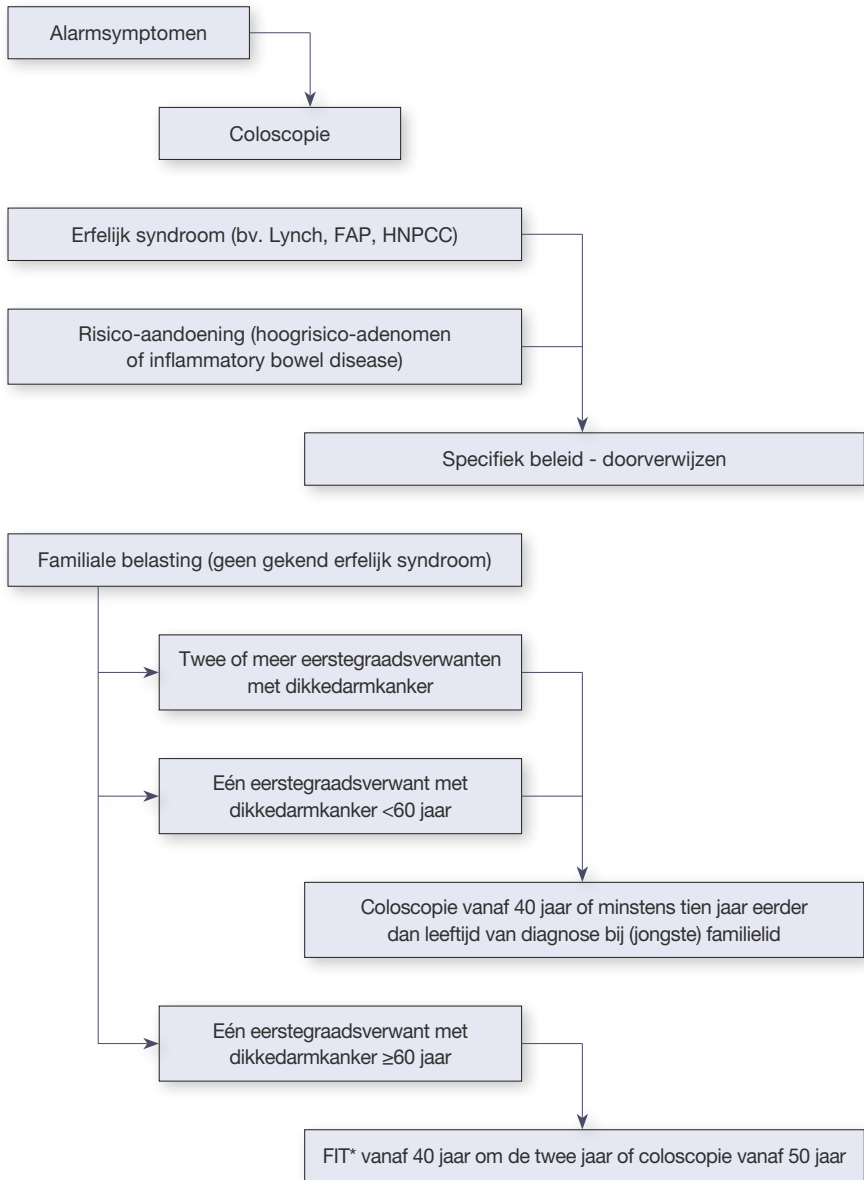


\*FIT: Fecal Immunochemical Test

Voor meer informatie over het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker: <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be> of het gratis nummer 0800 60 160.

Informatie over de patiënt (wanneer nieuwe uitnodiging of resultaat vorige deelname e.d.): zie Vitalink.

## SCREENING OP DIKKEDARMKANKER BIJ PERSONEN MET RISICOFACTOREN OF ALARMSYMPTOMEN



\*FIT: Fecal Immunochemical Test



## INLEIDING

Dikkedarmkanker of colorectale kanker (ICD-10 code C18-C19 colon en C20 rectum, ICPC-code D75) is een belangrijk gezondheidsprobleem waarvoor een geschikt screeningsinstrument bestaat. Het effect van deze screening op de oorzaaksspecifieke mortaliteit is aangetoond.

Deze richtlijn is een herziening van de Domus Medica-richtlijn 'Screenen naar colorectale kanker bij personen zonder verhoogd risico', ontwikkeld in 2008 en geschreven vóór de start van het Vlaamse bevolkingsonderzoek.

Sinds 2011 bestaat een Europese richtlijn om dikkedarmkanker vroegtijdig op te sporen in een georganiseerd screeningsprogramma. Sinds eind 2013 is er ook een Vlaams bevolkingsonderzoek, waarvoor momenteel 55- t.e.m. 74-jarigen uitgenodigd worden. De vorige richtlijn, en ook de huidige internationale richtlijnen, geven aan dat dikkedarmkankeropsporing het best gebeurt vanaf 50 jaar. De inclusieleeftijd voor het bevolkingsonderzoek daarentegen werd onlangs (in 2017) wel vervroegd van 56 jaar naar 55 jaar.<sup>1</sup> Op het moment van deze uitgave worden 50- t.e.m. 54-jarigen nog niet uitgenodigd.

Deze richtlijn wil geen parallel systeem introduceren, maar wenst complementair te zijn aan het georganiseerd bevolkingsonderzoek en geeft de huisarts informatie over:

- het aanbevolen screeningsinstrument;
- de werking van het huidige Vlaamse Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker, inclusief de voor- en nadelen en de rol van de huisarts hierin;
- hoe screenen bij personen buiten de doelgroep van het bevolkingsonderzoek (de 50- t.e.m. 54-jarigen, 74-plussers en personen met een verhoogd familiaal of genetisch risico).

## Incidentie

Dikkedarmkanker is in Vlaanderen (cijfers 2015) de derde meest voorkomende kanker bij mannen (na prostaat- en longkanker) en de tweede meest voorkomende kanker bij vrouwen (na borstkanker).

In Vlaanderen kregen 5646 Vlamingen in 2015 de diagnose dikkedarmkanker: 3269 mannen en 2377 vrouwen (*tabel 1*).<sup>2</sup> De ruwe incidentie van dikkedarmkanker bedraagt 102,7 per 100 000 persoonsjaren voor mannen en 72,9 per 100 000 persoonsjaren voor vrouwen in Vlaanderen.<sup>3</sup>

*Figuur 1* toont de leeftijdsspecifieke incidentie voor dikkedarmkanker in België (2012-2013) per leeftijdscategorie en naargelang in situ en invasieve kanker. De incidentie neemt toe met de leeftijd, met een significante toename vanaf 50 jaar.

*Figuur 2* toont de incidentie van in situ en invasieve dikkedarmkanker bij mannen en vrouwen in België in 2014. Het verschil in incidentie wordt duidelijk door 2012-2013 (*figuur 1*) en 2014 (*figuur 2*) apart te tonen. In 2014 is er een enorme toename in het aantal in situ dikkedarmkankers, bij zowel mannen als vrouwen in de leeftijdsgroep 56 t.e.m. 74 jaar, bijna volledig te wijten aan het in 2013 opgestarte Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker. In *figuur 3* wordt de incidentie getoond voor 2015, waarbij de pieken terug afvlakken.

In Vlaanderen waren er in 2014 1606 sterfgevallen door dikkedarmkanker, waarvan 53,5% (n=859) bij mannen en 46,5% (n=747) bij vrouwen.<sup>4</sup> De mortaliteit-incidentie-ratio voor dikkedarmkanker in de periode 2004-2014 was 35% voor België (voor 2004-2013 was dit 36%) en 33% voor Vlaanderen (voor 2004-2013 was dit 34% voor Vlaanderen, percentage Brussel en Wallonië bleef stabiel) (tabel 2).

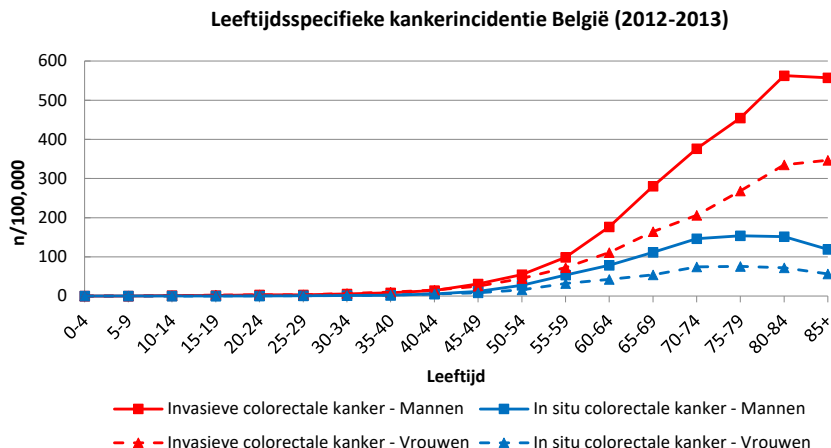
**Tabel 1: Overzicht van het aantal nieuwe diagnoses, ruwe incidentie en leeftijdgestandaardiseerde incidentie voor dikkedarmkanker bij mannen en vrouwen in België (2015), per gewest (Stichting Kankerregister).**

Gewest	Aantal nieuwe dikkedarmkanker diagnoses	Aandeel dikkedarmkanker t.o.v. alle kankers	Aantal kankers (totaal)	Bruto incidentie (CR)	Leeftijdgestandaardiseerde Incidentie (ESR)
<b>Vrouwen</b>					
Vlaanderen	2377	13%	18 320	72,9	43,6
Brussel	304	11%	2655	50,5	38,5
Wallonië	1159	11%	10 403	63,0	39,1
België	3840	12%	31 378	67,3	41,7
<b>Mannen</b>					
Vlaanderen	3269	15%	21 805	102,7	70,6
Brussel	298	12%	2522	52,0	51,7
Wallonië	1320	12%	11 382	75,4	57,7
België	4887	14%	35 709	88,8	65,1

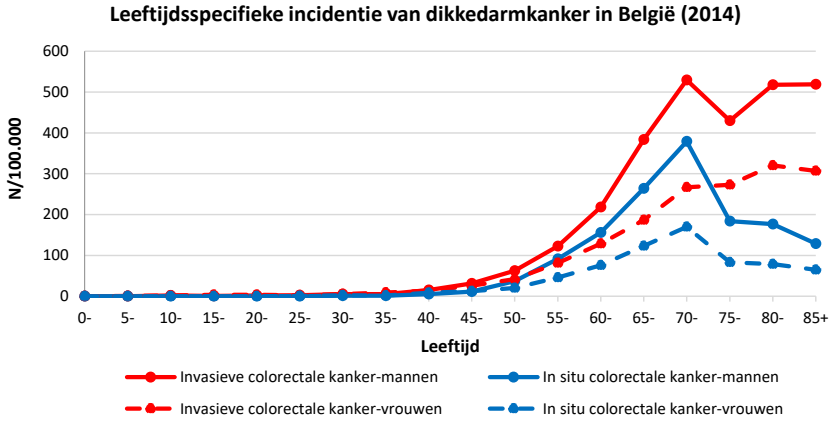
CR = crude rate = bruto incidentie

ESR = European Standard Rate (voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie gebruikmakend van Europese standaardpopulatie (n/100 000 persoonsjaren))

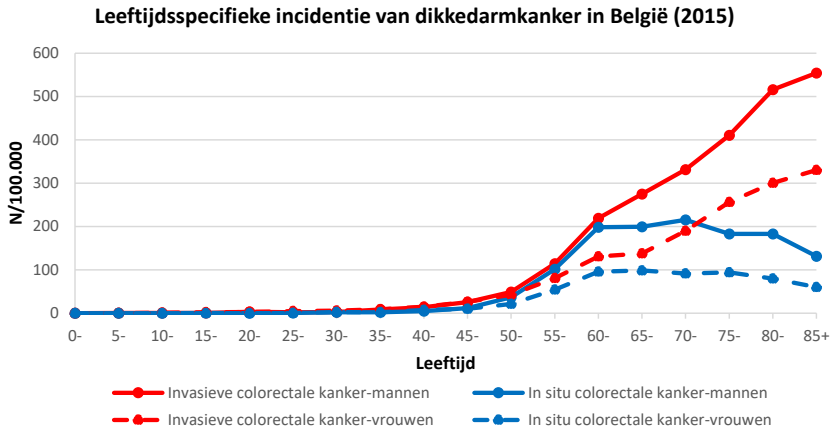
**Figuur 1: Leeftijdsspecifieke incidentie van dikkedarmkanker bij mannen en vrouwen in België (2012-2013, Stichting Kankerregister 2016).**



Figuur 2: Leeftijdsspecifieke incidentie van dikkedarmkanker bij mannen en vrouwen in België (2014, Stichting Kankerregister 2016).



Figuur 3: Leeftijdsspecifieke incidentie van dikkedarmkanker bij mannen en vrouwen in België (2015, Stichting Kankerregister 2017).



Tabel 2: Mortaliteit door dikkedarmkanker in België (2004-2014), per gewest (Stichting Kankerregister, 2016).

Gewest	Incidentie	Aantal sterftes	Mortaliteit-incidentie-ratio (M/I ratio)
Vlaanderen	57 722	19 171	33%
Brussel	6956	2729	39%
Wallonië	26 661	10 229	38%
Totaal België	91 339	32 129	35%

## Doelpubliek, doelstelling en doelpopulatie

Het doelpubliek van deze richtlijn zijn eerstelijnsgezondheidswerkers, in het bijzonder huisartsen. Deze richtlijn is niet bedoeld als parallel systeem voor het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker, maar beoogt een complementaire werking waarin de huisarts dit bevolkingsonderzoek ondersteunt en personen buiten de doelgroep van het bevolkingsonderzoek correct begeleidt bij het vroegtijdig opsporen van dikkedarmkanker.

De doelstelling van deze richtlijn is vierledig:

- informatie geven over het aanbevolen screeningsinstrument;
- informatie geven over de werking van het Vlaamse bevolkingsonderzoek en de gevolgen daarvan op de medische praktijkvoering;
- een leidraad geven bij de risico-inschatting op dikkedarmkanker zodat de huisarts gepast medisch advies geeft binnen het huidige bevolkingsonderzoek (55 t.e.m. 74-jarigen, zonder verhoogd risico) en daarbuiten (<55, >74 jaar en bij verhoogd risico);
- een leidraad zijn voor een correct beleid na screening, bij positieve én negatieve resultaten.

De doelpopulatie voor vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker omvat personen zonder klachten en/of symptomen die kunnen wijzen op dikkedarmkanker. De huisarts schat het risico op dikkedarmkanker in. Personen met een verhoogd risico (persoonlijk, familiaal of genetisch risico) worden doorverwezen naar een specialist voor advies op maat. De huisarts heeft een belangrijke taak in het correct gevolg geven aan een afwijkende stoelgangtest (volledige coloscopie door de gastro-enteroloog). De mogelijke behandeling of advisering na een afwijkende coloscopie behoort niet tot de scope van deze richtlijn.

## KLINISCHE VRAGEN

Deze richtlijn geeft een antwoord op zes klinische vragen:

- Hoe bepaalt de huisarts het risicoprofiel voor dikkedarmkanker?
- Hoe screent de huisarts op dikkedarmkanker bij personen zonder verhoogd risico?
- Hoe en vanaf wanneer moet de huisarts vervroegd dikkedarmkanker opsporen?
- Wat doet de huisarts bij een negatieve (niet afwijkende) screening?
- Wat doet de huisarts bij een positieve (afwijkende) screening?
- Hoe vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker implementeren in de eerstelijnspraktijk?

## DEFINITIES EN BEGRIPPEN

### Adenomen

Definitie hoog en laagrisicopoliepen<sup>5</sup>

	Laag risico	Hoog risico
Adenoom	<3 tubulaire adenomen <10 mm Afwezigheid van hooggradige dysplasie of villeuze aspecten	≥3 tubulaire adenomen ≥10 mm Aanwezigheid van hooggradige dysplasie of villeuze aspecten
Binnen de groep van de zaagtandlesies	<10 mm Hyperplastische poliep Sessiel serrated adenoom Traditioneel serrated adenoom	Poliep ≥10 mm Poliep met hooggradige dysplasie

### Bevolkingsonderzoek

Dit is het vroegtijdig opsporen van een ziekte op basis van een georganiseerd programma voor een welomschreven bevolkingsgroep. Het waarborgen van de kwaliteit door kwaliteitscontroles op de verschillende stappen in het proces en monitoring in diverse overkoepelende werkgroepen staat hierin voorop. De doelstelling van het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker is de incidentie en mortaliteit door dikkedarmkanker te verminderen (en levenskwaliteit te verhogen).

### Faalveiligheid (fail-safe)

Faalveiligheid is het ontwikkelen van een systeem met als doelstelling het falen van een bepaald proces tegen te gaan. In kader van het Vlaams Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker garandeert een faalveiligheidssysteem dat elke deelnemer na een afwijkende stoelgangtest de nodige verdere opvolging krijgt.

### Familiale Adenomateuze Polyposis (FAP)

Familiale adenomateuze polyposis is een autosomaal dominante erfelijke aandoening. Vanaf jonge leeftijd hebben de dragers van de mutatie honderden poliepen verspreid over het hele colon waaruit zich met bijna 100% zekerheid binnen de tien jaar een colorectaal carcinoom ontwikkelt.

### Fecaal Occult Bloed Test (FOBT)

De Fecaal Occult Bloed Test (FOBT) is een test waarbij bloed (onzichtbaar voor het blote oog) in de stoelgang wordt opgespoord. Er zijn twee soorten FOBT's:

- de verouderde guaiac-test (gFOBT) en
- de fecaal immunochemische occult bloedtest (FIT). FITs bevatten polyclonale antihumane hemoglobine-antilichamen. Deze reageren met de globinecomponent van onverteerde menselijke hemoglobine.

## Geïnformeerde keuze

Geïnformeerde keuze is het proces waarin een persoon beslist om wel of niet deel te nemen aan een procedure of aan een medische of gezondheidsgerelateerde activiteit. In dit proces wordt rekening gehouden met de voor- en nadelen, de risico's, de gezondheidsverbetering en de samenhang tussen de kenmerken en persoonlijke waarden en voorkeuren, waaronder het onzekere karakter en de beperkingen van de procedures.<sup>6</sup> Op basis van neutrale informatie kiest men bewust voor deelname of niet-deelname aan de vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker.

## Genetische counseling

Genetische counseling is het proces waarbij patiënten of familieleden die risico lopen op een genetische aandoening, informatie krijgen over de gevolgen en aard van de aandoening, de kans dat ze dit ontwikkelen of overdragen en de mogelijkheden om ze te voorkomen, vermijden, verbeteren of – in het geval van dikkedarmkanker – op te sporen.

## Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC of syndroom van Lynch) is een erfelijke vorm van dikkedarmkanker die niet wordt voorafgegaan door de ontwikkeling van honderden poliepen in het colon, maar de pathogenese is te vergelijken met deze van de groep zonder predisponerende factoren. Kenmerkend is de snelle adenoom-carcinoomsequentie bij deze tumoren.

## Intervalkanker

Intervalkanker is een dikkedarmkanker die ontdekt wordt tussen twee geplande screenings. Verklaringen voor intervalkankers kunnen zijn: een snelgroeïende kanker (eerst geen afwijkende stoelgangtest of niets te zien tijdens de coloscopie) of de aanwezige afwijking werd niet gezien tijdens de coloscopie (fout-negatieven, gemiste kankers).

## Risicocommunicatie

Het individu moet op de hoogte zijn van alle belangrijke aspecten van de voorgestelde handeling, in dit geval screening. Dit bevat onder andere de levenslange kans op het krijgen van de aandoening, de kans om eraan te overlijden, informatie over de kans op een afwijkend screeningsresultaat, vals-positieven en vals-negatieven, informatie over het vervolgonderzoek na een afwijkend screeningsresultaat om een diagnose te kunnen maken en informatie over de risico's van het vervolgonderzoek.

## Screening

Screening is een identificatie van preklinische ziektemanifestaties bij ogenschijnlijk gezonde individuen met als doel het opsporen van de aandoening vooraleer klinische

symptomen ontstaan, waardoor de genezingskans stijgt.<sup>7</sup> Screening is geen diagnostisch onderzoek en gebeurt per definitie bij klachtenvrije mensen.

Opportunistische screening gaat uit van een individuele arts die een screeningsonderzoek aanbiedt. Er is dan geen extern systeem dat de soort test, de kwaliteit en de epidemiologische opvolging garandeert en de resultaten van de stoelgangtest worden niet geaggregeerd geregistreerd voor evaluatie en monitoring.

Bij een georganiseerde of systematische screening wordt een welomschreven doelgroep periodiek aangeschreven, volgens de geldende wetenschappelijke richtlijnen, en het gehele programma staat onder strikte kwaliteitswaarborging en evaluatie. Aan georganiseerde screening ligt geen individuele arts-patiëntbeslissing ten grondslag, maar een beslissing op populatieniveau. Voor de beoordeling van screeningsprogramma's worden de criteria van Wilson en Jungner gebruikt, waarbij het evenwicht tussen potentiële voor- en nadelen cruciaal is (tabel 3).<sup>8</sup>

**Tabel 3: Criteria van Wilson en Jungner ter beoordeling van screeningsprogramma's.**

<b>Oorspronkelijke criteria<sup>9</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• de ziekte of aandoening is een ernstig en vaak voorkomend gezondheidsprobleem</li><li>• er is een algemeen aanvaardbare behandeling die in een vroeg stadium een beter resultaat oplevert dan in een later stadium</li><li>• er zijn voldoende voorzieningen beschikbaar voor de screeningsonderzoeken en de nodige behandeling</li><li>• het natuurlijk verloop van de ziekte of aandoening is bekend</li><li>• er is een herkenbaar latent presymptomatisch stadium</li><li>• er is een algemeen geaccepteerde definitie beschikbaar van de doelgroep</li><li>• er is een kwaliteitsvolle opsporingsmethode (eenvoudig in gebruik, reproduceerbaar, met voldoende hoge sensitiviteit, specificiteit en hoge voorspellende waarde)</li><li>• de test is aanvaardbaar voor de doelgroep</li><li>• de kosten verbonden aan screening zijn aanvaardbaar</li><li>• er is een zekere mate van continuïteit voorzien in het programma</li></ul>
<b>De WHO stelde in 2008 een aanvullende lijst met criteria op<sup>10</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• het screeningsprogramma speelt in op een erkende behoefte</li><li>• de doelstelling en doelgroep van de screening is bij aanvang vastgesteld</li><li>• de effectiviteit van het screeningsprogramma is wetenschappelijk aangetoond</li><li>• men waarborgt de kwaliteit van het programma om de risico's van screening te minimaliseren</li><li>• het programma biedt garanties voor een geïnformeerde keuze en privacy van het individu</li><li>• de screening is toegankelijk voor de hele doelgroep (ook kansengroepen)</li></ul>

## HOE BEPAALT DE HUISARTS HET RISICOPROFIEL VOOR DIKKEDARMKANKER?

---

### Aanbeveling

- Bepaal het risicoprofiel voor het ontwikkelen van dikkedarmkanker. De erfelijke vormen van dikkedarmkanker zijn uitgesloten van een standaard screeningsprogramma (*GRADE 1C*).
- De belangrijkste risicofactor voor de ontwikkeling van dikkedarmkanker is een leeftijd boven de 50 jaar (*GRADE 1C*). Dit geeft geen aanleiding tot een verhoogd risico.
- Bijkomende risicofactoren geven aanleiding tot een verhoogd risico op dikkedarmkanker:
  - **een persoonlijke risicoaandoening:**
    - sinds acht jaar lijden aan een actieve inflammatoire darmziekte (Colitis Ulcerosa of ziekte van Crohn met colonaantasting) (*GRADE 1C*);
    - persoonlijke voorgeschiedenis van hoogrisico-adenomen of een hoogrisico serrated poliep (*GRADE 1C*).
  - **een familiale risicoaandoening:**
    - een eerstegraadsverwant met een erfelijke vorm van dikkedarmkanker zoals Familiale Adenomatosis Poliposis (FAP), Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer (HNPCC) of zelf drager zijn van de mutatie van het FAP- of HNPCC-syndroom (*GRADE 1B*);
    - een eerstegraadsverwant met dikkedarmkanker of hoogrisico-adenomen. Indien meer dan één eerstegraadsverwant of indien de leeftijd bij het vaststellen van dikkedarmkanker/hoogrisico-adenoom bij de eerstegraadsverwant jonger is dan 60 jaar, stijgt het risico nog aanzienlijk (*GRADE 1C*).
  - **levensstijlfactoren:**
    - het overmatig eten van rood en met rood vlees bewerkte charcuterie (>500 gram/week), een tekort aan vezels, en in nog onduidelijke mate het metaboolsyndroom, roken, overgewicht en sedentaire levensstijl hebben invloed op het ontwikkelen van dikkedarmkanker (*GRADE 2C*).

### Toelichting

De oorzaak van dikkedarmkanker is multifactorieel en tot op heden nog niet helemaal uitgeklaard. Risicostratificatie zorgt ervoor dat een betere inschatting op het ontwikkelen van dikkedarmkanker gemaakt wordt, met een advies voor het gebruik van het juiste screeningsinstrument en -interval.

De gemiddelde leeftijd waarop dikkedarmkanker wordt vastgesteld, is 69,3 jaar. Dikkedarmkanker komt beduidend minder voor onder de leeftijd van 50 jaar. Screening wordt aangeraden vanaf 50 jaar. De leeftijd waarop de screening best stopt, is minder eenduidig. Bij personen van 75 t.e.m. 85 jaar houdt men best rekening met individuele factoren en de algemene gezondheidstoestand om samen met de patiënt te beslissen of vroegtijdige



opsporing nog aan de orde is. Als de levensverwachting bijvoorbeeld meer dan tien jaar is, is vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker te verantwoorden.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen personen met enkel een risico op basis van de leeftijd (normaal risico) én personen met een matig tot sterk verhoogd risico door andere persoonsgebonden of familiale (al dan niet erfelijke) factoren.

### **Persoonlijke risico-aandoeningen**

Inflammatoire darmaandoeningen: personen met inflammatoire darmaandoeningen hebben een hoger risico op dikkedarmkanker. De meeste dikkedarmkankers ontwikkelen zich vanaf tien jaar na de diagnose van de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa. Vermits alle dikkedarmkankers ontstaan uit een poliep, hebben personen met poliepen een verhoogd risico op de ontwikkeling van dikkedarmkanker. Het aantal en de grootte van de poliepen beïnvloeden het risico op dikkedarmkanker.

### **Familiale erfelijke en niet-erfelijke belasting**

Slechts 3 tot 5% van de dikkedarmkankers wordt veroorzaakt door erfelijke syndromen zoals het Lynch Syndroom (Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer (HNPCC)) en Familiale Adenomatosis Poliposis (FAP). Het is belangrijk te weten dat niet alle familiale dikkedarmkankers behoren tot deze erfelijke syndromen. Het risico op deze andere familiale vormen van dikkedarmkanker is groter naarmate het aantal eerstegraadsverwanten groter en de leeftijd waarop dit werd gediagnosticeerd, lager is. Het is nog onduidelijk of de aanwezigheid van poliepen in de darmen bij eerstegraadsverwanten beschouwd kan worden als een risicofactor.

### **Levensstijlfactoren**

Een tekort aan vezels, een te grote vetinname, rood vlees, bereide vleeswaren, alcohol, roken, overgewicht en te weinig lichaamsbeweging spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van dikkedarmkanker.

### **Onderbouwing**

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de vorige Domus Medica richtlijn<sup>11</sup>, de EU-richtlijn<sup>12</sup>, Asia Pacific-richtlijn<sup>13</sup> en aangevuld met reviews en studies. Bij ongeveer 75% van de dikkedarmkankers gaat het om geïsoleerde gevallen en is er, behalve de leeftijd, geen sprake van een verhoogd risico.

Naast de leeftijd zijn er andere belangrijke risicofactoren: persoonlijke aandoeningen, erfelijke belasting, familiale niet-erfelijke belasting en levensstijlfactoren. De Asia Pacific-richtlijn adviseert een gestratificeerde aanpak op basis van het risicoprofiel, maar gaat er niet uitgebreid op in. Voor de huisarts is het echter belangrijk om op basis van het risicoprofiel na te gaan of een ander screeningsinstrument meer aangewezen is.

### SAMENVATTEND

We raden sterk aan om het risicoprofiel van de patiënt in kaart te brengen, omdat dit een impact heeft op de keuze van het screeningsinstrument, het screeningsinterval, en de beginleeftijd van screening. Dit is voornamelijk gebaseerd op observationeel onderzoek, waardoor dit een *GRADE C* krijgt. De erfelijke vormen worden uitgesloten van het standaard screeningsprogramma.

De reviews en meta-analyse geven geen eenduidigheid over de factoren die belang hebben bij risicostratificatie (leeftijd, familiale, al dan niet erfelijke belasting en persoonlijke aandoeningen). Voor familiale belasting, in het bijzonder bij erfelijke syndromen, wijst observationeel onderzoek duidelijk aan dat er een verhoogd risico is bij patiënten met één of meerdere eerstegraadsverwanten met dikkedarmkanker. Gezien screening een duidelijk voordeel heeft en kosteneffectief is gebleken, wordt dit sterk aanbevolen. Er werd dan ook een *GRADE 1C* toegekend.

De beginleeftijd voor screening (zonder verhoogd risico) bleef ongewijzigd ten opzichte van de vorige aanbeveling (namelijk vanaf 50 jaar). Gezien personen met erfelijke syndromen een hoger percentage (70-100%) hebben om dikkedarmkanker te ontwikkelen, wordt sterk aangeraden erfelijke syndromen als risicofactor te beschouwen (*GRADE 1*). Dit is gebaseerd op kwaliteitsvolle grote en langdurige observationele onderzoeken, vandaar *GRADE 1B*.

De bewijskracht bij de levensstijlfactoren is moeilijk aantoonbaar en voornamelijk gebaseerd op observationele studies. Lopend onderzoek kan dit nog veranderen. Tot er betere bewijsvoering komt, wordt deze *GRADE* afgezwakt naar een *GRADE 2C*.

### Leeftijd

De vorige aanbeveling van Domus Medica (2008) verwijst voor de beginleeftijd naar de richtlijnen die gebruikt zijn in het KCE-rapport<sup>14</sup>, waarbij 50 jaar de beginleeftijd is bij personen zonder verhoogd risico en vanaf 40 jaar wordt nagegaan of er risicofactoren zijn. De werkgroep Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker, die op dat ogenblik bezig was met de voorbereiding van de implementatie van een screeningsprogramma, gaf er in consensus de voorkeur aan de beginleeftijd op 50 jaar te plaatsen. Deze auteursgroep heeft deze beginleeftijd behouden, op basis van recentere richtlijnen en literatuur. Voor de risicostratificatie werd ervoor gekozen om geen beginleeftijd te voorzien.

De Asia Pacific-richtlijn<sup>15</sup> en recentere reviews<sup>16</sup> bevelen screenen vanaf 50 jaar aan bij personen zonder verhoogd risico. Dit is gebaseerd op indirect bewijs vanuit observationele studies en consensus. Bij personen met verhoogd risico wordt aangeraden om de leeftijd van screenen te vervroegen. De Europese richtlijn benadrukt dat bij het opzetten van een bevolkingsonderzoek minimaal de leeftijdsgroep 60 tot 64 jaar betrokken moet worden, en verwijst hiervoor naar de Göteborg studie.<sup>17</sup>

Deze grote variatie in leeftijdsgroepen en indelingen binnen de studies maakt het onmogelijk om een number needed to screen (verder NNS) te formuleren per verschillende leeftijdsgroep, vermits de NNS afhankelijk is van het voorkomen van dikkedarmkanker binnen de doelgroep. De Europese richtlijn heeft dan ook iets meer moeite om een exacte beginleeftijd te formuleren. Hierbij baseert ze zich op verschillende grote trials uit de jaren '90, met o.a. de Göteborg-studie (*tabel 4*). In deze periode was het nog mogelijk om regio's mét screeningsprogramma te vergelijken met regio's zonder screeningspro-

gramma. De beginleeftijd en de stopleeftijd variëren naargelang de studie (beginleeftijd tussen 45 en 60 jaar en stopleeftijd tussen 64 en 80 jaar). Bij gebrek aan vergelijkbare leeftijden binnen deze studies kunnen geen conclusies getrokken worden over de beste beginleeftijd. Alle trials toonden wel oorzaakspecifieke mortaliteitsreductie aan.

**Tabel 4: Cochrane review: mortaliteitsreductie bij tweejaarlijkse screening in verschillende leeftijdsgroepen.**<sup>17,18</sup>

Studie	Leeftijd	RRR mortaliteit	Aantal jaar follow-up
Nottingham	45-75 jaar	13% (RR 0,87; 95%-BI: 0,78-0,97)	11
Funen	45-74 jaar	11% (RR 0,89; 95%-BI: 0,78-1,01)	17
Minnesota	50-80 jaar	21% (RR 0,79; 95%-BI: 0,62-0,97)	18
Göteborg	60-64 jaar	16% (RR 0,84; 95%-BI: 0,78-0,90)	15,5

Een recentere kosteneffectiviteitsstudie over het bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker toont aan dat een tweejaarlijkse FIT bij 56 t.e.m. 74-jarigen leidt tot een sterftereductie van 23% bij mannen en 19% bij vrouwen. Bij toevoeging van de leeftijdsgroep van 50-55-jarigen zou dit 24,5% bij mannen en 20% bij vrouwen zijn. Omgezet betekent dit op twintig jaar een daling in sterfte van circa 4000 mannen en 2300 vrouwen. De kost per gewonnen levensjaar bedraagt ongeveer € 3000. En, wanneer 50- tot 55-jarigen uitgenodigd zouden worden voor het bevolkingsonderzoek, wordt de kosteneffectiviteitsratio nog beter.<sup>19</sup>

Het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker probeert de doelgroep in Vlaanderen uit te breiden. Sinds 2017 werd ook de leeftijdsgroep van 55-jarigen geïnccludeerd. De 50-54-jarigen behoren voorlopig nog niet tot de doelgroep van het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker, maar behoren wel tot de risicogroep op het ontwikkelen van dikkedarmkanker (omwille van stijging van het risico vanaf 50 jaar). De huidige auteursgroep heeft op basis van de nieuwe bewijsvoering geen argumenten om van deze gewenste beginleeftijd van 50 jaar af te wijken. De leeftijd om te stoppen met screenen is onduidelijk. Na de leeftijd van 75 jaar verhoogt de comorbiditeit en het risico op complicaties tijdens coloscopie. Op 85-jarige leeftijd zouden daardoor de nadelen van screening de voordelen overstijgen. Mannen ouder dan 85 en vrouwen ouder dan 90 jaar zouden geen voordelen meer ondervinden van dikkedarmkankerscreening.<sup>20</sup> Geen enkele klinische studie includeerde mensen ouder dan 80 jaar. Op 75 jaar heeft een Vlaamse man nog een gemiddelde levensduur van 9,9 jaar en een vrouw 12,5 jaar. De incidentie van dikkedarmkanker blijft stijgen met de leeftijd.<sup>21</sup> Deze cijfers dienen mee in overweging genomen te worden.

## Persoonlijke aandoeningen

### Inflammatoir darmlijden

Mensen met actief inflammatoir darmlijden, zoals de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van dikkedarmkanker. Het risico

op dikkedarmkanker hangt af van de uitgebreidheid en de duur van de aantasting van het colon. Een systematische review en meta-analyse stellen dat in de loop der jaren een duidelijke afname te zien is van het risico op het ontwikkelen van dikkedarmkanker bij deze groep.<sup>22</sup> De incidentie daalde van 4,29/1000 persoonsjaren in de studies gepubliceerd in de jaren '50 tot 1,21/1000 persoonsjaren in studies gepubliceerd in de laatste tien jaar. Deze review vermoedt dat dit verklaard kan worden door deelname aan screeningsprogramma's, het gebruik van mesalazine en het gebruik van foliumzuur. De auteurs stellen dat dit beschermende factoren zouden zijn op het ontwikkelen van dikkedarmkanker bij patiënten met inflammatoir darmlijden. Het risico op het ontwikkelen van darmkanker neemt significant toe na een ziekte duur van acht jaar.

### **Acromegalie en ureterosigmoidostomie**

De vorige Domus Medica-richtlijn (2008) sloot personen met acromegalie en met ureterosigmoidostomie uit van standaard FIT-screening en verwees hen door voor coloscopie omwille van het verhoogd risico op darmkanker. Ze baseerden zich vooral op de aanbeveling van het Kenniscentrum. De Europese en Asia Pacific-richtlijn vermelden hier niets over. Een extra literatuurzoektocht levert geen informatie over deze specifieke risicogroepen. Omwille van deze reden heeft de huidige auteursgroep beslist om deze groep niet meer als een aparte verhoogd risicogroep te beschouwen.

### **Poliepen**

Vermits alle dikkedarmkankers ontstaan uit een poliep, hebben personen met poliepen een verhoogd risico op de ontwikkeling van dikkedarmkanker. Vroeger dacht men dat enkel de adenomateuze poliep in tegenstelling tot de hyperplastische poliep kan ontaarden in dikkedarmkanker. Verscheidene reviews wijzen erop dat ook de hyperplastische poliep, meer bepaald de serrated (zaagtand) poliep, ook een verhoogd risico heeft op ontwikkeling van dikkedarmkanker.<sup>23-25</sup> Een review concludeert dat 20 tot 30% van de dikkedarmkankers zou ontstaan uit een serrated poliep.<sup>19</sup> Vermits deze poliep moeilijker te detecteren valt, vermoedt men dat deze poliepen vaak de oorzaak zijn van intervalkankers. Een review over gastro-intestinale premaligne letsels geeft de definities van hoog- en laagrisicopoliepen van de WHO weer in *tabel 5*.<sup>26</sup> Binnen de groep van serrated poliepen heeft de poliep groter dan 10 mm of met hooggradige dysplasie ook eenzelfde risico als de hoogrisico-adenomen.

Tijdens de LOK-toetsingen heerste er onduidelijkheid over de indeling van de adenomen (laag en hoog risico). *Tabel 5* vat de verschillende definities samen met onderscheid tussen hoog- en laagrisicopoliepen. Tijdens een LOK-toetsing waren er vragen over de concrete opvolging van de verschillende poliepen. Dit valt buiten de scope van deze richtlijn. Voor informatie over de opvolging van poliepen wordt doorverwezen naar de gastro-enteroloog.

**Tabel 5: Definities hoog- en laagrisicopoliepen.<sup>25</sup>**

	Laag risico	Hoog risico
Adenoom	<3 tubulaire adenomen <10 mm Afwezigheid van hooggradige dysplasie of vilieuze aspecten	≥3 tubulaire adenomen ≥10 mm Aanwezigheid van hooggradige dysplasie of vilieuze aspecten
Binnen de groep van de zaagtandlesies	<10 mm Hyperplastische poliep Sessiel serrated adenoom Traditioneel serrated adenoom	Poliep ≥10 mm Poliep met hooggradige dysplasie

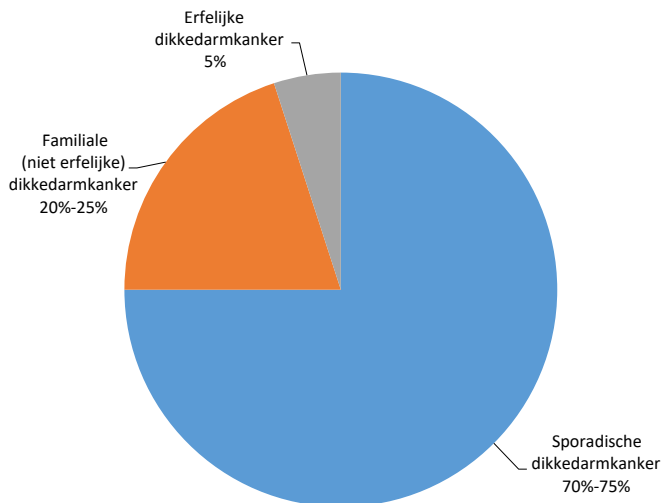
### Diabetes

Recente literatuur doet vermoeden dat diabetes mellitus type 2 een onafhankelijke risicofactor zou kunnen zijn voor het ontwikkelen van dikkedarmkanker.<sup>27</sup> Het relatief risico op dikkedarmkanker bleek verhoogd te zijn in twaalf studies (RR 1,2; 95%-BI: 1,09-1,31) en dit zowel voor mannen als voor vrouwen. Een meta-analyse kwam tot de conclusie dat het gebruik van antidiabetica zoals metformine geassocieerd is met een verminderde incidentie van dikkedarmkanker en van sterfte door dikkedarmkanker.<sup>28</sup> Hierin werden 26 artikels geïncludeerd. Personen met dikkedarmkanker én diabetes mellitus hadden een 17% verhoogd risico op sterfte in het algemeen en een 12% verhoogd risico om te sterven aan de dikkedarmkanker in vergelijking met dikkedarmkankerpatiënten zonder diabetes (RR 1,17; 95%-BI: 1,09-1,25 en RR 1,12; 95%-BI: 1,01-1,24). De studie heeft hiervoor verschillende mogelijke verklaringen. Onder andere zou metformine mogelijk een antitumoraal effect hebben. Op dit ogenblik zijn er verschillende fase II-III trials die het effect van metformine testen bij diabetes en non-diabetes patiënten bij andere kankers zoals borst-, pancreas- en prostaatcancer. Omwille van de beperkte literatuur hierover, is het momenteel nog te vroeg om de risicofactorstratificatie hierop aan te passen.

### Familiale erfelijke en niet-erfelijke belasting

Deze aanbeveling benadrukt het belang van risicofactorstratificatie. Er mag echter niet vergeten worden dat de meerderheid, ongeveer 70-75% van de dikkedarmkankers, niet-familiale of niet-erfelijke dikkedarmkanker is, met afwezigheid van duidelijk bewijs voor een erfelijk karakter.<sup>29</sup> Als huisarts is de kans het grootste om een sporadische dikkedarmkanker te vinden. Met betrekking tot het gebruik van het juiste screeningsinstrument is het wel belangrijk om een onderscheid te maken tussen sporadische en familiale dikkedarmkanker.

Bij 25-30% van de dikkedarmkankers is er een familiale clustering. Vermoedelijk ligt hier een genetische factor aan de basis (*figuur 4*).<sup>30</sup> Een systematische review en meta-analyse stellen dat slechts twee tot vijf procent van de dikkedarmkankers wordt veroorzaakt door familiale syndromen zoals Lynch Syndroom en Familiale Adenomatosis Poliposis (FAP).<sup>31</sup>

**Figuur 4: Soorten dikkedarmkanker.**

### Erfelijke syndromen

De vorige richtlijn van Domus Medica (2008) verwijst hiervoor naar het KCE-rapport van 2008. Ook andere richtlijnen excluderen deze syndromen van een gewoon screeningsprogramma omwille van het duidelijk verhoogd risico. De Asia Pacific-richtlijn baseert zich op een review artikel over erfelijke syndromen.<sup>32</sup> Deze syndromen vallen buiten de scope van deze richtlijn, maar worden in het kader van de risicostratificatie vermeld om deze te kunnen excluderen voor screening. Specifieke opvolging is hiervoor aan de orde.

Het risico op kwaadaardige degeneratie is zeer hoog in de groepen van de erfelijke kankers. Nagenoeg iedereen met het **FAP** ontwikkelt dikkedarmkanker vóór de leeftijd van 40 jaar. Bij FAP kunnen poliepen zich vanaf 10-jarige leeftijd ontwikkelen en beginnen slechts zelden na 35-40 jaar (tenzij het gaat om een variëte afgezwakte FAP). De groep mensen met FAP is verantwoordelijk voor 1% van de nieuwe dikkedarmkankers per jaar. Eenmaal de diagnose FAP is gesteld, wordt een colectomie (meestal totale) als interventie gepland. Soms wordt dit uitgesteld tot een leeftijd van  $\pm$  20 jaar.

70-80% van de dragers van een mutatie voor het **syndroom van Lynch** zal uiteindelijk dikkedarmkanker ontwikkelen. De groep mensen met deze autosomaal dominante genetische afwijking is verantwoordelijk voor circa 3 à 4% van de nieuwe dikkedarmkankers per jaar. Dikkedarmkanker ontstaat bij patiënten met Lynch syndroom vaak voor de leeftijd van 50 jaar.

Bij het FAP-syndroom en bij het syndroom van Lynch kan men momenteel vaak de

diagnose van het syndroom stellen door een genetische test te gebruiken. Daarnaast is er nog een derde erfelijke vorm van dikkedarmkanker, namelijk MYH-polyposis.

## **Familiale (niet-erfelijke) belasting**

### **Dikkedarmkanker bij eerstegraadsverwant**

Een systematische review en meta-analyse stellen dat tussen de 25 en 62% van de familiale dikkedarmkanker verklaard kan worden door mutaties (Lynch of FAP) in gekende hoogrisicogenen.<sup>33</sup> Bij een grote groep daarvan is er een duidelijk familiaal voorkomen van dikkedarmkanker die niet voldoet aan de criteria voor het syndroom van Lynch of FAP.

De EU-richtlijn baseert zich op 14 studies betreffende het familiaal risico op dikkedarmkanker, waarvan er 8 werden behouden: 7 observationele onderzoeken (vier case-control<sup>34</sup>, één prospectieve<sup>35</sup> en twee cross-sectionele<sup>36</sup> studies) en één systematische review<sup>37</sup>, waaruit blijkt dat zij een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van dikkedarmkanker. Dit werd bevestigd door een recenter overzichtsartikel.<sup>38</sup>

Er zijn geen prospectieve data die het risico op dikkedarmkanker bij eerstegraadsverwanten van patiënten met adenomen onderzoeken.<sup>39</sup> Recente studies tonen aan dat eerstegraadsverwanten van patiënten met dikkedarmkanker ook een verhoogd risico kunnen hebben op adenomen. Een Taiwanese studie van minder goede kwaliteit rapporteerde dat het risico 2,5 keer groter was voor detectie van adenomen door coloscopie en het risico op een hoogrisico-adenoom 4,5 keer meer was dan in de controlegroep die geen familiale voorgeschiedenis had van dikkedarmkanker.<sup>40</sup> Een studie in Hong Kong vergeleek het risico van een gevorderde neoplasie bij asymptomatische eerstegraadsverwanten van patiënten met dikkedarmkanker met deze met een negatieve familiale voorgeschiedenis van dikkedarmkanker.<sup>41</sup> Het risico was groter indien de casus vóór 50-jarige leeftijd werd gediagnosticeerd met dikkedarmkanker.

De Europese richtlijn benadrukt dat het risico op familiale belasting groter is naarmate het aantal eerstegraadsverwanten dat getroffen is door dikkedarmkanker en de leeftijd waarop dit werd gediagnosticeerd. De richtlijn baseert zich op een review over het relatieve en absolute risico op dikkedarmkanker bij familiale belasting.<sup>42</sup> Het algemene cumulatieve risico op het ontwikkelen van dikkedarmkanker binnen de tien jaar ligt lager dan 1% onder de leeftijd van 40 jaar, ongeacht de aanwezigheid van familiale belasting. Na de leeftijd van 40 jaar verhoogt dit risico bij de algemene populatie tot 2,5%. Het risico bij personen mét familiale belasting stijgt echter respectievelijk tot 4,7% en 9,6% bij familiale belasting beperkt tot één eerstegraadsverwant en families waar minstens twee eerstegraadsverwanten zijn met dikkedarmkanker (tabellen 6 en 7). Het levenslange risico op dikkedarmkanker in de algemene bevolking in geïndustrialiseerde landen is 5%, maar het verhoogt 2-4 keer als er een familielid met dikkedarmkanker aanwezig is.<sup>43</sup> Het risico op sterfte door dikkedarmkanker bij eerstegraadsverwanten van personen met dikkedarmkanker is drie keer hoger dan in de algemene populatie.<sup>44</sup>

Een systematische review uit 2015 onderzocht 9 (heterogene) studies met unieke populaties die varieerden in aantal (van 30 000 tot 7 miljoen).<sup>45</sup> De prevalentie in de studiepopulatie op familiale belasting (minstens 1 familielid) varieerde tussen 3% en 10%. Het relatieve risico tot de ontwikkeling van darmkanker varieerde in deze review tussen de 0,89 (personen zonder familiaal risico) tot een 20 keer hoger risico (personen met een overerfbaar syndroom). Het risico lag ook hier hoger wanneer de diagnose bij het familielid op een jongere leeftijd werd gesteld. De Europese richtlijn concludeert dit ook uit een andere review waarbij het relatief risico op het ontwikkelen van dikkedarmkanker dubbel zo hoog ligt bij minstens één eerstegraadsverwant en stijgt tot vier keer zo hoog indien er meer dan twee eerstegraadsverwanten met dikkedarmkanker zijn (tabel 8).<sup>46</sup>

De leeftijd waarop de diagnose gesteld werd bij de eerstegraadsverwant, heeft ook invloed op het risico op het ontwikkelen van dikkedarmkanker.<sup>47</sup> Deze studie stelt dat een diagnose van dikkedarmkanker bij een eerstegraadsverwant onder de leeftijd van 45 jaar het relatieve risico op dikkedarmkanker verdubbelt. Bij een diagnose bij een eerstegraadsverwant boven de leeftijd van 45 jaar stijgt het risico op dikkedarmkanker aanzienlijk minder (tabel 9).

Twee andere reviews, respectievelijk uit 2015<sup>48</sup> en juni 2016<sup>49</sup>, herbevestigen opnieuw het belang van familiale belasting en de leeftijd bij het familielid waarop darmkanker werd vastgesteld in de risicostratificatie. De review uit 2016 evalueerde 4 meta-analyses en 12 originele studies. Ze toonden aan dat het risico op het ontwikkelen van darmkanker twee keer hoger ligt wanneer minstens één familielid darmkanker heeft en dat het risico toeneemt met het aantal familieleden en jongere leeftijd waarop deze diagnose gesteld werd.

**Tabel 6: Het relatieve risico op dikkedarmkanker bij personen met familiale belasting.<sup>50</sup>**

	Aantal studies	Relatief risico op dikkedarmkanker	95%-BI
Eén eerstegraadsverwant		2,24	(2,06-2,43)
Een bloedverwant van elke mogelijke graad	13 studies	1,75	(1,44-2,12)
Minstens twee eerstegraadsverwanten	13 studies	3,97	(2,60-6,06)

**Tabel 7: Het risico op dikkedarmkanker bij de eerstegraadsverwant op basis van de leeftijd van de patiënt en het al dan niet hebben van eerstegraadsverwanten met dikkedarmkanker.<sup>50</sup>**

	Leeftijd	Cumulatief absoluut risico op dikkedarmkanker in 10 jaar	95%-BI
Algemene populatie	<40 jaar	<1%	
Algemene populatie	>40 jaar	2,5%	
Eén eerstegraadsverwant	>40 jaar	4,7%	(4,0-5,6)
Twee eerstegraadsverwanten	>40 jaar	9,6%	(6,3-14,2)



**Tabel 8: Het risico op dikkedarmkanker op basis van het aantal eerstegraadsverwanten met dikkedarmkanker.<sup>51</sup>**

	Relatief risico op dikkedarmkanker	95%-BI
Eén eerstegraadsverwant	2,03	(1,66-2,49)
Twee of meer eerstegraadsverwanten	3,95	(2,49-6,26)

**Tabel 9: Het risico op dikkedarmkanker op basis van de leeftijd van diagnose van dikkedarmkanker en/of aantal familieleden met dikkedarmkanker.<sup>47</sup>**

Prevalentie in populatie (%)	RR		Cumulatief risico 0-74 jaar (%)			
			Man		Vrouw	
	1	(95%-BI)	4,4	(95%-BI)	2,5	(95%-BI)
Algemene populatie	0,2	2,1 (1,1-3,7)	8,7	(4,9-13,6)	4,9	(2,7-7,6)
Eén eerstegraadsverwant	0,5	3,7 (1,5-9,1)	16,4	(6,7-39,4)	9,1	(3,7-21,9)
Eén eerstegraadsverwant <45 jaar	7,7	1,8 (1,2-2,9)	7,7	(5,3-11,4)	4,3	(2,9-6,3)
Eén eerstegraadsverwant ≥45 jaar	0,1	5,7 (1,2-2,9)	25,6	(7,6-85,3)	14,3	(4,2-47,4)
Twee eerstegraadsverwanten	12,0	2,1 (1,3-3,4)	8,4	(5,6-11,9)	4,7	(3,1-6,6)

### Poliepen bij een familielid

De literatuur is niet eenduidig over het risico op het ontwikkelen van dikkedarmkanker bij personen met eerstegraadsverwanten waarbij enkel poliepen zijn gediagnosticeerd. Zowel de Europese richtlijn als het Federaal Kenniscentrum (KCE) beschouwen in het bijzonder de hoogrisico-adenomen als een verhoogd risico.<sup>52</sup> Een recentere systematische review concludeert echter dat hierover geen goede uitgewerkte studies bestaan.<sup>53</sup> Een zoektocht in de Cochrane database van 1966 tot 2011 leverde slechts 12 studies op, waarvan 10 artikels eerder een antwoord gaven op de vraag of het risico op het ontwikkelen van adenomen groter is bij families met dikkedarmkanker, dan dat het een antwoord geeft of het hebben van adenomen in de familie een hoger risico geeft op dikkedarmkanker. Twee niet optimale studies bevestigden wel dat adenomen in de familie een verhoogde risicofactor zijn op dikkedarmkanker. Eén studie toonde aan dat het risico op dikkedarmkanker bij personen met eerstegraadsverwanten met adenomen groter is dan bij personen met eerstegraadsverwanten zonder adenomen. De review besluit dat er nood is aan methodologisch sterker onderbouwde studies.

Een recente Amerikaanse retrospectieve case-controlestudie (n=126 936) concludeerde dat 10% van de dikkedarmkankers gemist wordt, indien eerstegraadsverwanten van personen met adenomen zich niet hadden laten onderzoeken.<sup>54</sup> In deze studie was de definitie van hoogrisico-adenoom beperkt tot de aanwezigheid van villeuze kenmerken. Er was in hun data geen informatie beschikbaar over hooggradige dysplasie of de grootte van het adenoom of aantal adenomen. Hierdoor is het onduidelijk of het risico zich eerder beperkt tot de hoogrisico-adenomen dan wel tot alle darmpoliepen. Vermits het nog onduidelijk is of alle poliepen bij familieleden een verhoogd risico vormen tot

dikkedarmkanker, zijn de auteurs van mening dat screening van familieleden vooral nuttig is bij de aanwezigheid van hoogrisicopoliepen.

Verder blijkt dat als we alle personen met familieleden met poliepen (zonder onderscheid te maken tussen hoog of laag risico) includeren in de groep verhoogd risico, de groep verhoogd risico dan bijna de helft van de totale screeningspopulatie zou innemen. Dit zou onnodige kosten en overconsumptie van de coloscopie impliceren, ten nadele van patiënten die een dringende coloscopie nodig hebben.<sup>55</sup>

### **Levensstijfactoren**

Sinds 1975 zijn er epidemiologische bewijzen die de link tussen overdreven consumptie van rood vlees en de toename in incidentie van dikkedarmkanker bevestigen.<sup>56</sup> De Asia Pacific-richtlijn herbevestigt dat een tekort aan vezels, te veel vetinname, rood vlees, bereide vleeswaren, alcohol, roken, overgewicht en te weinig lichaamsbeweging een rol spelen bij het ontstaan van dikkedarmkanker.<sup>57</sup> De Hoge Gezondheidsraad baseert zich op resultaten uit de EPIC-studie (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Dit is een multicenter prospectieve studie die uitgevoerd werd in tien verschillende Europese landen met 521 468 deelnemers. De cohortes zijn opgestart tussen 1992 en 1999 en follow-up is lopende. De eerste resultaten (2006) bevestigen alvast dat dieetfactoren het ontstaan van dikkedarmkanker kunnen beïnvloeden. Vooral het beschermende effect van de hoge inname van vezels en vis én het feit dat hoge inname van rood vlees en met rood vlees bereide charcuterie een significant verhoogd risico gaf op dikkedarmkanker, komen aan bod. In deze studie is het absolute risico op de ontwikkeling van dikkedarmkanker binnen tien jaar voor een studiepersoon van 50 jaar 1,71% bij de hoogste categorie van inname van rood vlees en 1,28% bij de laagste inname van rood vlees.<sup>58</sup> Voor de inname van vis was het risico bij laagste inname 1,86% en bij hoogste inname 1,28%.

Bepaalde studies weerleggen het risicoverhogende effect van een te veel aan rood vlees op het krijgen van dikkedarmkanker. Een kritische samenvatting uit 2011 van 35 prospectieve studies specifiek over rood vlees concludeert dat de meeste artikels een risicoreductie vermelden lager dan 1,50 en dat het niet significant zou zijn.<sup>59</sup> In hoeverre bij deze studie de vleesindustrie betrokken is, is niet duidelijk vermeld. No conflict of interest, maar het tegelijk fondsen ontvangen van 'The Beef Checkoff, through the National Cattlemen's Beef Association (NCBA)' doet vele vragen rijzen bij het artikel. Ook de Hoge Gezondheidsraad is hier kritisch over. We volgen daarom hun advies. Het advies van de Hoge Gezondheidsraad stelt dat de incidentie van dikkedarmkanker met 10 tot 20% zou kunnen afnemen indien aanbevelingen over de aard, de bereidingswijze en de hoeveelheid verbruikt rood vlees (maximum 500 gram per week) in de praktijk worden gebracht.<sup>60</sup> Met 'rood vlees' bedoelt men vers rood vlees (voornamelijk rund, varken, schaap of lam, maar ook andere diersoorten uitgezonderd gevogelte) dat geen andere behandeling onderging dan afkoelen, diepvriezen en/of verkleinen om met ander rood

vlees en zout gemengd te worden (bv. gehakt). De ‘met rood vlees bereide charcuterie’ wordt in het rapport gedefinieerd als rood vlees dat na zouten (meestal met toevoeging van nitriet en/of nitraat) één of meerdere bijkomende behandelingen onderging ter bewaring. Het betreft de meeste charcuterie, met uitzondering van producten bereid van uitsluitend kip of ander gevogelte.

Een recente systematische review uit Japan kon geen associatie aantonen tussen de inname van groenten en het beschermende effect op dikkedarmkanker.<sup>61</sup> Er werden 6 cohortes en 11 case-controlestudies geïncludeerd. Eén cohortestudie toonde een zwakke omgekeerde associatie met dikkedarmkanker, een andere studie toonde een zwakke positieve associatie voor rectale kanker bij mannen. De overige studies toonden geen associaties.

Met betrekking tot de case-controlestudies toonde één studie een sterke omgekeerde associatie met dikkedarmkanker, drie andere studies een zwakke tot sterke associatie met rectale kanker. De meta-analyse besluit met een relatief risico (95%-BI) voor de hoogste versus de laagste categorie van inname van groenten van 1,00 (0,92-1,10) voor de cohortestudies en 0,75 (0,59-0,96) voor de case-controlestudies. In deze review wordt verwezen naar een andere meta-analyse van 19 prospectieve studies (5 uit Europa, 10 uit Amerika en 4 uit Azië).<sup>62</sup> Er werd wel een duidelijke associatie aangetoond tussen de hogere inname van groenten en het beschermende effect op dikkedarmkanker. Het relatieve risico bedroeg voor de Amerikaanse studies 0,89 (RR: 0,89; 95%-BI: 0,83-0,96), voor de Europese studies 0,92 (RR: 0,92; 95%-BI: 0,83-1,02) en voor de Aziatische studies was deze associatie 1,02 (RR: 1,02; 95%-BI: 0,89-1,18). De studie suggereert dat het beschermend effect afhankelijk is van regio. In Japan ligt de inname van groenten in de algemene bevolking hoger dan in Europa en Amerika. Hierdoor is het moeilijker om een associatie aan te tonen. De review verwijst naar een andere meta-analyse.<sup>63</sup> Deze kon wel opnieuw aantonen dat kruisbloemige groenten (bv. broccoli) een beschermend effect hebben op het ontwikkelen van dikkedarmkanker (RR: 0,82; 95%-BI: 0,75-0,90). Een recent artikel uit 2017 (review van 49 artikels m.b.t. 204 meta-analyses) bevestigt het verband tussen overgewicht en het ontwikkelen van elf soorten kanker, waaronder dikkedarmkanker.<sup>64</sup>

## HOE SCREENT DE HUISARTS OP DIKKEDARMKANKER BIJ PERSONEN ZONDER VERHOOGD RISICO?

---

### Aanbeveling

- Raad uw patiënt van 50 t.e.m. 54 jaar (zonder verhoogd risico) een immunochemische fecaal occult bloedtest (FIT) aan (*GRADE 1B*).
  - Raad uw patiënt van 55 t.e.m. 74 jaar aan deel te nemen aan het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker (*GPP*).
- 

### Toelichting

#### Immunochemische fecaal occult bloedtest (FIT)

Een immunochemische fecaal occult bloedtest (verder FIT) is het aanbevolen screeningsinstrument voor vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker bij personen zonder verhoogd risico. Andere screeningsinstrumenten (volledige coloscopie en sigmoidoscopie) worden niet verkozen wegens de invasiviteit van het onderzoek en de beperktere toegankelijkheid voor een grote doelgroep.

#### Bevolkingsonderzoek 55- t.e.m.74-jarigen

Het Vlaams bevolkingsonderzoek nodigt automatisch alle 55- t.e.m. 74-jarigen woonachtig in Vlaanderen uit door hen een gratis FIT (OC Sensor) met deelnameformulier, gebruiksaanwijzing en folder met informatie te bezorgen. Ongeveer acht weken na de uitnodiging volgt een herinneringsbrief (zonder FIT), als er geen deelname of afmelding voor deelname werd geregistreerd. Indien men om bepaalde redenen niet wenst deel te nemen, kan men dit via het gratis nummer 0800-60 160 of de website <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be/nietdeelnemen> (inloggen met persoonlijke code die op de uitnodigingsbrief staat) doorgeven aan het Centrum voor Kankeropsporing (verder CvKO). Bij deelname ontvangen zowel de deelnemer als de opgegeven huisarts het resultaat. In 2016 nam 54,5% deel aan het bevolkingsonderzoek (in 2015 was dit 51,4%).

#### Bevolkingsonderzoek 50- t.e.m. 54-jarigen

Sinds 1 juni 2017 werd de doelgroep voor het bevolkingsonderzoek met één jaar uitgebreid. Zolang de Vlaamse overheid niet beslist om het bevolkingsonderzoek verder uit te breiden naar 50- t.e.m. 54-jarigen (zoals door de richtlijnen wordt aangeraden), raden we 50-54-jarigen zonder klachten en zonder verhoogd risico aan zich via de huisarts te laten screenen op dikkedarmkanker. Dit is niet gratis, maar wordt via de ziekteverzekering terugbetaald.

## Onderbouwing

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de vorige Domus Medica-richtlijn, EU-richtlijn<sup>65</sup>, Asia Pacific-richtlijn<sup>66</sup> en zijn aangevuld met bevindingen uit verschillende reviews en studies.

### SAMENVATTEND

Op basis van de kosteneffectiviteitsstudies en RCT's raden we het gebruik van FIT vanaf 50 jaar (tweejaarlijks) aan. Dit is een gedeeltelijke aanpassing t.o.v. de vorige richtlijn uit 2008 waar de verouderde gFOBT werd aanbevolen, maar de tweejaarlijkse screening vanaf 50 jaar blijft onveranderd. FIT is een sensitievere en specifiekere test en is accurater in het detecteren van humaan bloed uit het colon. De NNS ligt beduidend lager bij FIT versus gFOBT wat dikkedarmkanker (186 versus 392) en neoplasie (31 versus 84) betreffen. Door de bewezen mortaliteitsreductie (16% na 2-3 screeningsronden) en de gebruiksvriendelijkheid van de FIT raden de auteurs dit screeningsinstrument sterk aan. Er wordt een *GRADE B* toegekend, omdat grootschalige studies over herhaald gebruik van FIT ontbreken en de grote RCT's momenteel voornamelijk over gFOBT gaan, waardoor de onderbouwing indirect is.

In deze aanbeveling werd informatie over het Vlaamse Bevolkingsonderzoek toegevoegd, dat nog onbestaande was tijdens de vorige richtlijn. Een georganiseerd bevolkingsonderzoek blijkt kosteneffectiever op basis van economische evaluaties en observationele studies. Er zijn meer garanties voor kwaliteitswaarborging en ook de minder bereikbare groepen kunnen beter geïncludeerd worden. We ontraden case-finding of opportunistische screening bij de 55- t.e.m. 74-jarigen.

## Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker

De EU-richtlijn geeft aan dat een georganiseerd screeningsprogramma moeilijk bereikbare of benadeelde populatiegroepen beter kan includeren. Ze is (kosten)effectiever dan case-finding of opportunistische screening. Georganiseerde screening geeft een betere bescherming tegen de mogelijke nadelen van screening, waaronder overscreening, gebrek aan kwaliteitsgarantie, complicaties en slechte follow-up van deelnemers met een afwijkend screeningsresultaat.<sup>67</sup>

## Screeningsinstrumenten

Er zijn verschillende screeninginstrumenten voor het detecteren van poliepen en dikkedarmkanker. De drie meest aanvaarde testen zijn stoelgangtesten (de FIT en de gFOBT), coloscopie en sigmoidoscopie. Stoelgangtesten zijn de meeste gebruikte screeningstesten wereldwijd en de geprefereerde testen in populatiescreeningsprogramma's in Europa.<sup>68</sup> Een review uit 2014 toont aan dat – als de doelstelling van het screeningsprogramma het vinden van vroegtijdige kankers is – de FIT de voorkeur heeft boven de gFOBT.<sup>69</sup> De verschillende screeninginstrumenten worden hieronder uitgebreid besproken.

Vanuit de LOK-toetsing bleek dat huisartsen vaak actief patiënten aansporen zich te laten screenen op dikkedarmkanker, ook al wordt die persoon dat jaar uitgenodigd door het bevolkingsonderzoek. De kwaliteitsgaranties, kosteneffectiviteit en het feit dat de

FIT van het bevolkingsonderzoek volledig gratis is en de minder goed bereikbare doel-populatie beter kan includeren, mag zeker nog benadrukt worden. Huisartsen vinden het haalbaar om hun patiënten te motiveren deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek.

### **FIT versus gFOBT**

Er zijn twee soorten stoelgangtesten: de oude guaiac-test die niet meer wordt aanbevolen voor gebruik (verder gFOBT) en de fecaal immunochemische occult bloedtest (verder FIT). Literatuur toont aan dat screening m.b.v. gFOBT leidt tot een afname in mortaliteit door dikkedarmkanker van 15%-33% en in incidentie van 17% tot 20%.<sup>70</sup> Jaarlijks of om de twee jaar screenen met gFOBT (minimum twee of drie ronden) zou sterfte door dikkedarmkanker met 16% verlagen.<sup>71-73</sup> Hoewel grootschalige gerandomiseerde studies over het herhaald gebruik van FIT ontbreken, tonen verscheidene studies aan dat de FIT superieur is ten opzichte van de gFOBT.<sup>74-87</sup> FIT blijkt meer specifiek, sensitief<sup>88</sup> en kosteneffectief<sup>89</sup>. Cross-sectionele studies tonen aan dat FIT dikkedarmkanker en gevorderde adenomen minstens drie keer meer detecteert dan gFOBT<sup>90</sup>, met minstens dezelfde afname in mortaliteit en grotere afname in incidentie.<sup>91</sup> Daarnaast heeft de FIT een objectieve en automatische interpretatie. Hierdoor kan de afkapwaarde aangepast worden (aan bijvoorbeeld geslacht of leeftijd) om de sensitiviteit en specificiteit te beïnvloeden. Een objectieve test is gunstiger voor gebruik in moderne laboratoria en bij grootschalige verwerking.<sup>92</sup> Er zijn ook geen dieet- en medicatierestricties vereist.<sup>93,94</sup> De FIT gebruikt immers specifieke antilichamen voor humaan globuline en is meer specifiek voor bloed in het colon. Het testresultaat wordt bijgevolg niet beïnvloed door non-pathologische factoren zoals voeding en medicatie. Anticoagulantia of non-steroïdale medicatie beïnvloeden de specificiteit van de FIT niet.<sup>95</sup> Het gebruik van aspirine verhoogt de sensitiviteit, met slechts een minimaal effect op specificiteit.<sup>96</sup> De daling in sterfte door dikkedarmkanker in een screeningsprogramma is onder meer afhankelijk van het aantal deelnemers.<sup>97</sup> Een van de voorwaarden van een screeningsprogramma is dan ook een voldoende hoge respons die mee bepaald wordt door de toegankelijkheid van de gekozen test. Ook hier draagt de FIT de voorkeur. Het proefonderzoek in Antwerpen, dat voorafging aan de uitrol van het Vlaamse bevolkingsonderzoek, toonde met een reeds aanvaardbare participatie aan dat een bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker in Vlaanderen m.b.v. een FIT wel degelijk haalbaar is<sup>98</sup> en de FIT door de deelnemers als praktisch haalbaar werd beschouwd.<sup>99</sup> Andere studies tonen aan dat deelname 13-15% hoger is in programma's die FIT gebruiken<sup>100-102</sup> en ook herhaalde deelname is hoger bij de FIT.<sup>103</sup> Voor de FIT is slechts één staalafname vereist.<sup>104</sup> Flitcorft (2012)<sup>105</sup> concludeert dat FIT voldoet aan de belangrijkste screeningsvoorwaarden (o.m. inzake karakteristieken van de test, kostenefficiënte en gebruiksvriendelijkheid) en daardoor het meest geschikte screeningsinstrument is voor vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker, voor landen met een screeningsprogramma en voor landen met opportunistische screening. Een Nederlandse RCT includeerde 10 011 deelnemers tussen 50 en 74 jaar en vergeleek FIT met gFOBT.<sup>106</sup> In *tabel 10* worden de belangrijkste testeigenschappen uit deze studie samengevat.

De studies waarnaar de EU-richtlijn refereert, besluiten alle dat FIT een betere test is om dikkedarmkanker en adenomen op te sporen in vergelijking met de gFOBT. De gFOBT onderschat het aantal vergevorderde adenomen en dikkedarmkankers. Zo detecteert de FIT tot 3,5 meer gevorderde adenomen en tot 2,6 keer meer dikkedarmkanker.<sup>107</sup> De hogere positiviteitsgraad bij de FIT resulteert overigens niet in een hoger aantal vals-positieven.<sup>108</sup> Het risico op het ontwikkelen van een intervalekanker na een afwijkende gFOBT is bijna drie keer hoger vergeleken met de FIT.<sup>109</sup> De resultaten van de studies waarnaar de Europese richtlijn refereert (één RCT en verder cross-sectionele en prospectieve studies), worden samengevat in *tabel 11*.

Ook volgens de Asia Pacific-richtlijn is FIT superieur ten opzichte van gFOBT. Ze verwijzen naar verschillende studies (inclusief andere studies dan in de EU-richtlijn) die aantoonen dat FIT accurater is in het detecteren van invasieve kankers en adenomen.<sup>110</sup> gFOBT leidt tot een hoger aantal vals-positieven, wat mogelijk te maken heeft met het niet goed opvolgen van de bijbehorende dieetrestricties. FIT detecteert twee keer zo veel letsels (adenomen  $\geq 1,0$  cm en kanker) vergeleken met gFOBT.<sup>111</sup>

Hoewel wereldwijd stoelgangtesten (verder FOBT's) het meest gebruikte screeningsinstrument zijn<sup>112,113</sup>, worden coloscopie<sup>114</sup> en sigmoïdoscopie<sup>115-118</sup> ook gebruikt voor vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker. Vergeleken met sigmoïdoscopie en coloscopie zijn FOBT's niet invasief en gebruiksvriendelijker. FOBT's worden daarom als meest efficiënt beschouwd voor grootschalige screeningsprogramma's bij mensen zonder verhoogd risico.

Uit de LOK-toetsingen bleek dat enkelingen nog werken met gFOBT (i.p.v. superieure FIT), omdat dit goedkopere testen zouden zijn. Het blijft moeilijk om 'vaste waarden' te veranderen. Er is duidelijke nood aan deze hernieuwde richtlijn waarin de superioriteit van de FIT t.o.v. de gFOBT uitvoerig wordt besproken.

**Tabel 10: Testeigenschappen gFOBT en FIT.<sup>106</sup>**

	gFOBT	FIT
Positiviteitsgraad	2,8 (95%-BI 2,2-3,6)	8,1 (95%-BI: 7,2-9,1)
PPV (advanced neoplasia)	45 (95%-BI: 33-58)	42 (95%-BI: 36-49)
PPV (CRC)	10 (95%-BI: 4-20)	7 (95%-BI: 4-11)
NNScope (advanced neoplasia)	2,2	2,4
NNScope (CRC)	10,3	14,1
Specificiteit (advanced neoplasia)	98,5 (95%-BI: 97,9-99,0)	95,5 (95%-BI: 94,5-96,3)
Specificiteit (CRC)	97,6 (95%-BI: 94,8-98,9)	92,9 (95%-BI: 88,8-95,5)
Detectiegraad (advanced neoplasia)	1,2 (95%-BI: 0,8-1,7)	3,2 (95%-BI: 2,6-3,9)
Detectiegraad (CRC)	0,3 (95%-BI: 0,1-0,6)	0,5 (95%-BI: 0,3-0,9)
NNScreen (neoplasia)	84	31
NNScreen (CRC)	392	186

Tabel 11: Studies over vergelijking gFOBT en FIT uit de EU-richtlijn.

	Studie	Afwijkend	Sensitiviteit	Specificiteit	Positief pre- dictieve waarde
van Rossum, 2008 <sup>119</sup>	Nederland RCT n=20 623 50-75-jarigen	gFOBT: 2,4% FIT: 5,5%	—	Adenomen + dikkedarmkanker: gFOBT: 99% FIT: 97,8%	—
Smith, 2006 <sup>120</sup>	Adelaide n=2351 50-75-jarigen	gFOBT: 4,7% FIT: 6,7%	Dikkedarmkanker: gFOBT: 54,2% FIT: 87,5%  Adenomen: gFOBT: 23% FIT: 42,6%	Adenomen + dikkedarmkanker: gFOBT: 98,8% FIT: 98,7%	Adenomen+ dikkedarmkanker: gFOBT: 40,4% FIT: 41,9%
Allison, 2007 <sup>121</sup>	US n=5841 50-80-jarigen	gFOBT: 10,1% FIT: 3,2%	Dikkedarmkanker: gFOBT: 64,3% FIT: 81,8%  Gevorderde adenomen: gFOBT: 41,3% FIT: 29,5%	Dikkedarmkanker: gFOBT: 90,1% FIT: 96,9%  Gevorderde adenomen: gFOBT: 90,6% FIT: 97,7%	Dikkedarmkanker: gFOBT: 1,5% FIT: 5,2%  Adenomen ≥1cm: gFOBT: 8,9% FIT: 19,1%  Gevorderde adenomen: gFOBT: 4,6% FIT: 13,0%
Zappa, 2001 <sup>122</sup>	Italië n=50 000 50-70-jarigen	gFOBT: 4,7% FIT: 4,5%	gFOBT: 50% FIT: 82%	—	—
Guttet, 2007 <sup>123</sup>	Frankrijk n=10 673 50-74-jarigen	gFOBT: 2,4% FIT: 2,4%	Ratio sensitiviteit FIT versus gFOBT  Dikkedarmkanker: 1,14  Hoogrisico- adenomen: 3,56	Dikkedarmkanker: gFOBT: 7,3% FIT: 8,7%  Gevorderde adenomen: gFOBT: 27,7% FIT: 49,2%,	—
Dancourt, 2008 <sup>124</sup>	Frankrijk n=17 215 50-74-jarigen	gFOBT: 3,1% FIT: 6,9%	—	Dikkedarmkanker: gFOBT: 96,9% FIT: 93,2%	Dikkedarmkanker: gFOBT: 5,2% FIT: 5,9%  Gevorderde adenomen: gFOBT: 17,5% FIT: 27,2%
Hughes, 2005 <sup>125</sup>	Australië n=3358 50-74-jarigen	gFOBT: 3,9% FIT: 9,5%	—	—	Adenomen+ dikkedarmkanker: gFOBT: 40% FIT: 37,8%



## **Coloscopie**

De EU-richtlijn toont aan dat er weinig wetenschappelijke evidentie is om op populatieniveau te screenen met een coloscopie.<sup>126</sup> Een review benadrukt dat er geen RCT's gepubliceerd zijn en er geen klinische evidentie is over de effecten van coloscopie.<sup>127</sup> Twee andere reviews vermelden beide één prospectieve cohortstudie die aantoont dat 76 à 90% van dikkedarmkanker vermeden kan worden door een coloscopie (vergelijking dikkedarmkanker bij personen die een coloscopie met poliepectomie ondergingen versus drie controlegroepen zonder coloscopie).<sup>128</sup> De gebruikte reviews in de EU-richtlijn wijzen erop dat deze resultaten voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden wegens methodologische beperkingen. Een Duitse case-control<sup>129</sup> en een Deense retrospectieve studie<sup>130</sup> onderzochten de incidentie en mortaliteit door dikkedarmkanker bij patiënten die een coloscopie met poliepectomie gehad hebben vergeleken met patiënten zonder coloscopie. Beide studies toonden aan dat er een significante daling was in het voorkomen van en mortaliteit door dikkedarmkanker.

Volgens de Asia Pacific-richtlijn is een coloscopie vooral bij personen met een verhoogd risico een effectief screeningsinstrument.<sup>131</sup> Coloscopie met poliepectomie zou de mortaliteit met 53% tot 68% verlagen<sup>132,133</sup>, maar RCT's die dit aantonen, ontbreken. Een Spaanse studie is lopende waarin men daling in mortaliteit door coloscopie vergelijkt. Studies waarnaar de EU-richtlijn verwijst, tonen aan dat een screeningscoloscopie de incidentie en mortaliteit van dikkedarmkanker verlaagt, maar recente studies tonen aan dat coloscopie minder effectief blijkt te zijn in het rechtercolon vergeleken met de andere segmenten in het colon. Het screeningsinterval voor een coloscopie bedraagt 10 tot 20 jaar en een screeningscoloscopie zou starten rond de 55 jaar, alleszins niet voor de leeftijd van 50 jaar en ook niet meer na de leeftijd van 74 jaar. Omwille van de invasiviteit van het onderzoek, de mogelijke complicaties en de kost van een coloscopie als screeningsinstrument, wordt een coloscopie beschouwd als het ideale screeningsinstrument voor verhoogd risicopatiënten. De participatie zou overigens veel lager zijn bij screenen m.b.v. coloscopie wat implicaties heeft voor de kosteneffectiviteit. Complicaties die het meest optreden na poliepectomie, omvatten bloedingen (0,3-3,2 per 1000 coloscopies) en darmperforaties (0,1-2 per 1000 coloscopies).<sup>134</sup> Daarnaast is de kwaliteit van een coloscopie een sleutelement om de effectiviteit van een screeningsprogramma te waarborgen en verschillende indicatoren moeten daarom gemonitord worden. Hoewel er lokale initiatieven zijn, is een centrale monitoring van coloscopies (in een zogenaamd coloscopieregister) in België onbestaande.

## **Flexibele sigmoïdoscopie**

Een review waarnaar de EU-richtlijn<sup>135</sup> verwijst, toont aan dat de incidentie significant daalt, maar dat er geen significante daling is in sterfte door dikkedarmkanker in georganiseerde screening met flexibele sigmoïdoscopie (op basis van kleine RCT, n=799, 13

jaar follow-up).<sup>136</sup> Van drie grote lopende RCT's<sup>137</sup> tonen de voorlopige resultaten aan dat eenmalige flexibele sigmoidoscopie in de leeftijdscategorie van 55 tot 64 jaar wel degelijk leidt tot een afname in incidentie en mortaliteit door dikkedarmkanker (afname in mortaliteit 38% en in incidentie van 31% in de screeningsgroep vergeleken met controlegroep).<sup>138</sup> Drie sterke methodologische case-controlestudies tonen alle een significante mortaliteitsdaling door dikkedarmkanker en twee daarvan ook een verlaging in de incidentie van dikkedarmkanker.<sup>139</sup>

De EU-richtlijn concludeert dat flexibele sigmoidoscopie een veelbelovende screenings-test is. Een belangrijke voorwaarde echter is het monitoren van de kwaliteit van de sigmoidoscopie (m.b.v. een centraal register). Er is wel wetenschappelijke evidentie dat flexibele sigmoidoscopie de incidentie en mortaliteit door dikkedarmkanker verlaagt, maar slechts één RCT met onvoldoende power toonde dit aan. Verder geeft de EU-richtlijn aan dat flexibele sigmoidoscopie dan uitgevoerd moet worden in een georganiseerd screeningsprogramma met continue monitoring van de kwaliteit, systematische evaluatie van de uitkomsten en bijhouden van alle mogelijke nadelen en kosten.

Ook de Asia Pacific-richtlijn beschouwt flexibele sigmoidoscopie als een effectief screeningsinstrument.<sup>140</sup> Vier grootschalige RCT's tonen een verlaging van incidentie (18 tot 23%) en mortaliteit (22 tot 33%). Een meta-analyse toont een daling van incidentie met 18% en mortaliteit met 28%.<sup>141</sup> Gebaseerd op deze studies concludeert Asia Pacific dat wegens de beperkte voorbereiding die vereist is en het uitvoeren zonder verdoving, flexibele sigmoidoscopie beschouwd wordt als een goed alternatief voor FOBT voor vroegtijdige opsporing. Een Cochrane systematic review van 2013 toonde aan dat de mortaliteitsreductie door FOBT hoger was dan die door flexibele sigmoidoscopie.<sup>142</sup> En terwijl er geen complicaties waren bij gebruik van de FOBT's, waren er wel geregistreerd bij flexibele sigmoidoscopie. Bij de FOBT waren geen complicaties, maar wel 0,03% complicaties bij follow-up coloscopie en/of operatie na die afwijkende FOBT. Dit in vergelijking met maar liefst 0,08% complicaties bij flexibele sigmoidoscopie (bloedingen, perforatie en sterfte).

### **Virtuele coloscopie (CTC)**

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat de effectiviteit van virtuele coloscopie aantoonbaar is in het verlagen van incidentie en mortaliteit door dikkedarmkanker. In juni 2017 besliste de Vlaamse werkgroep dikkedarmkanker dat een virtuele coloscopie in de afgelopen vier jaar wel geldt als een tijdelijke uitsluiting voor het Bevolkingsonderzoek Dik-kedarmkanker, m.a.w. ze ontvangen gedurende vier jaar geen uitnodiging. Het is vaak de specialist die beslist dat er – mogelijk door problemen tijdens de coloscopie – een virtuele coloscopie uitgevoerd wordt. De EU-richtlijn verwijst naar zeven systematische reviews<sup>143,144</sup> en vijf prospectieve studies<sup>145</sup> met gelijkaardige resultaten: de meta-analyses gaven een sensitiviteit van 70% en 73% en de primaire studies van 26% tot 62%.

Specificiteit in drie meta-analyses varieerde van 77% tot 100% en in de primaire studies van 45% tot 94%. Alle studies gaven aan dat de sensitiviteit voor kleine poliepen klein is en toeneemt met de grootte van de poliep. Geen enkele studie besprak de mogelijke nadelen van blootstelling aan radiatie. Drie studies gaven aan dat virtuele coloscopie door de deelnemers verkozen werd boven coloscopie.

De Asia Pacific-richtlijn geeft aan dat een virtuele coloscopie niet aangewezen is voor vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker en enkel gebruikt mag worden wanneer een volledige coloscopie onmogelijk blijkt.<sup>146</sup> Hoewel virtuele coloscopie bestudeerd wordt als een screeningsinstrument voor het opsporen van dikkedarmkanker en gevorderde adenomen, is het niet algemeen aanvaard in Europa.<sup>147</sup> In een systematische review en meta-analyse van virtuele coloscopie versus coloscopie bij 11 000 personen verdeeld over 49 studies, bleek virtuele coloscopie een 96% sensitiviteit te hebben, wat vergelijkbaar is met een coloscopie.<sup>148</sup> Overige studies geven een sensitiviteit van 83% in detecteren van poliepen van minimum 10 mm en 68% voor poliepen van 6-9 mm én een specificiteit voor poliepen van meer dan 95%.<sup>149</sup> Virtuele coloscopie wordt volgens Amerikaanse richtlijnen dan ook beschouwd als een geschikt screeningsinstrument.<sup>150</sup> Een andere studie toonde aan dat virtuele coloscopie vergeleken met coloscopie minder effectief was in het detecteren van gevorderde adenomen.<sup>151</sup> Virtuele coloscopie bleek ook niet het meest kosteneffectief vergeleken met coloscopie en FIT (10 jaar simulatie bij geen verhoogd risico bij 50-74-jarigen).<sup>152</sup> Een belangrijk nadeel overigens is dat een afwijkende virtuele coloscopie nog steeds opgevolgd moet worden door een optische coloscopie.

### **Capsule-endoscopie**

Hoewel de EU-richtlijn aantoont dat capsule-endoscopie een mogelijk alternatief kan zijn voor een coloscopie, wegens het minder invasieve karakter (geen intubatie, geen pijn, geen verdoving of radiatie, geen ernstige complicaties), is er geen informatie over accuraatheid ten opzichte van coloscopie. Twee kleine pilootstudies werden aangehaald. Er is meer onderzoek nodig voordat deze nieuwe methode toegepast wordt (*GRADE 2B*). Men verwijst slechts naar vier studies: één systematische review<sup>153</sup>, een synthese-review<sup>154</sup> en twee primaire studies<sup>155</sup>. Geen enkele studie verwijst naar de effectiviteit van capsule-endoscopie in het verlagen van incidentie en mortaliteit door dikkedarmkanker. In één studie werden voorlopige resultaten gerapporteerd die een sensitiviteit van 79% voor capsule, 89% voor coloscopie en 32% voor virtuele coloscopie gaven, met een specificiteit van slechts 53% voor capsule-endoscopie, vergeleken met 97% voor virtuele coloscopie en 100% voor coloscopie.<sup>156</sup> Twee studies vergeleken coloscopie met Pill Cam TM capsule endoscopie en rapporteerden voor Pill Cam een sensitiviteit van 76% en 56%, met een bijbehorende specificiteit van 64% en 69%. Er werden geen nadelige effecten gerapporteerd bij studies waarbij Pill Cam capsule endoscopie werd gebruikt.<sup>157</sup> De rol van capsule-endoscopie bij vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker ligt nog

niet vast. De Asia Pacific-richtlijn geeft aan dat capsule-endoscopie enkel bruikbaar is als een volledige coloscopie niet mogelijk is. Een Europese prospectieve multicenterstudie toonde aan dat door capsule-endoscopie poliepen van 6 mm en groter gedetecteerd worden met een sensitiviteit van 64% en specificiteit van 84%. De detectiegraad voor dikkedarmkanker bedroeg 74%.<sup>158</sup> Er is dus zeker ruimte voor verbetering. De tweede generatie capsule-endoscopie zouden op dit vlak verbeteringen tonen: twee prospectieve cohortstudies (Israël en Europa) vergelijken nieuwe generatie capsule-endoscopie met coloscopie en de sensitiviteit van detecteren van poliepen  $\geq 6$  mm was 84-89% en met bijbehorende specificiteit van 76-92%.<sup>159</sup> De meest recente studie toonde een sensitiviteit van 88% en specificiteit van 82% in het detecteren van poliepen van  $\geq 6$  mm en 92% en 95% van poliepen van  $\geq 10$  mm en van alle kankers werden gedetecteerd (US en Israël).<sup>160</sup> Deze studie toonde aan dat capsule-endoscopie veilig en aanvaardbaar is en herhaalde deelname in een screeningsprogramma zou kunnen verhogen. De ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, 2012) besluit echter dat capsule-endoscopie wel degelijk bruikbaar is, maar enkel als een volledige coloscopie niet mogelijk was. En, een belangrijk nadeel, een afwijkende capsule-endoscopie zou alsnog opgevolgd moeten worden door een coloscopie om poliepen te verwijderen. Personen met verhoogd risico op dikkedarmkanker moeten steeds een volledige coloscopie ondergaan. Enkel bij personen bij wie een coloscopie vooraf niet mogelijk blijkt of niet kon worden afgewerkt, kan het gebruik van capsule-endoscopie besproken worden.<sup>161</sup> De Asia Pacific-richtlijn neemt deze aanbeveling over.

### **Combinatie FOBT met sigmoïdoscopie**

De EU-richtlijn wijst erop dat de mogelijke impact van een combinatie van FOBT met sigmoïdoscopie op incidentie en mortaliteit van dikkedarmkanker nog niet is aangetoond in RCT's. Er is momenteel geen wetenschappelijke evidentie voor een eenmalige FOBT voorafgaand aan een sigmoïdoscopie in een screeningsprogramma.<sup>162</sup> De EU-richtlijn bespreekt vijf studies, waarvan vier studies de gFOBT als vergelijkingspunt nemen.<sup>163</sup> Gebaseerd op deze studies, concludeert de EU-richtlijn dat het toevoegen van een FOBT voor de flexibele sigmoïdoscopie de detectiegraad voor adenomen of kanker niet significant verhoogt. Verder blijkt compliance voor FOBT alleen hoger dan voor flexibele sigmoïdoscopie alleen of voor flexibele sigmoïdoscopie + FOBT. Een mogelijk hogere detectiegraad, maar lagere compliance met flexibele sigmoïdoscopie (alleen of in combinatie met FOBT) moet goed afgewogen worden. Bij meerdere rondes van om de twee jaar screenen met FOBT alleen vergeleken met FOBT + flexibele sigmoïdoscopie, verdwijnt het verschil in detectiegraad. De detectiegraad voor kanker bij diegenen die uitgenodigd werden voor screening (versus bij diegenen die effectief gescreend werden), was zelfs hoger in het tweejaarlijkse FOBT-programma wegens de grotere respons. De Asia Pacific-richtlijn bespreekt de combinatie FOBT en sigmoïdoscopie niet.

## DNA-testing

Er zijn geen systematische reviews of primaire studies voorhanden over de effectiviteit van DNA-testing in het verlagen van incidentie en mortaliteit door dikkedarmkanker. De Asia Pacific-richtlijn geeft geen informatie over DNA-testen voor de opsporing van dikkedarmkanker. De Europese richtlijn geeft wel informatie, maar refereert enkel naar studies die DNA-testen vergelijken met de verouderde gFOBT die concludeerden dat de sensitiviteit veel hoger is bij DNA-analyse (tot 4 keer zo hoog en zonder in te boeten op specificiteit) en dat er ook meer laaggradige en hooggradige adenomen werden gevonden bij DNA-analyse versus gFOBT.<sup>164-169</sup>

Een recentere studie van Imperiale et al. (2014) vergeleek DNA-test met FIT bij personen zonder verhoogd risico (n=9989).<sup>170</sup> Tabel 12 geeft de belangrijkste resultaten weer. DNA-testing scoort op bijna alle testkarakteristieken beter dan de FIT: sensitiviteit in detecteren van dikkedarmkanker, in detecteren van gevorderde adenomen, in detectiegraad voor poliepen (zowel poliepen met hooggradige dysplasie als serrated poliepen) en ook de NNS om één dikkedarmkanker te vinden is lager bij DNA-testing. Er worden meer kankers en poliepen gevonden door gebruik te maken van DNA-test, maar DNA-testing leidt ook tot hoger vals-positieve resultaten dan bij FIT. Deze resultaten zijn weliswaar beloftevol, maar de kostprijs en het aantal vals-positieven zorgen ervoor dat DNA-testing voorlopig niet gepast is als screeningsinstrument voor vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker op populatieniveau.

**Tabel 12: Vergelijking DNA-test met FIT.<sup>171</sup>**

Studie Imperiale, 2014	DNA-test	FIT	p-value
Sensitiviteit in detecteren van dikkedarmkanker	92,3%	73,8%	p=0,002
Sensitiviteit in detecteren van gevorderde adenomen	42,4%	23,8%	p<0,001
Detectiegraad bij poliepen met hooggradige dysplasie	69,2%	46,2%	p=0,004
Detectiegraad 'sessiele serrated poliep' ≥1 cm	42,4%	5,1%	p<0,001
Number needed to screen om 1 dikkedarmkanker te vinden	166	208	
Specificiteit	86,6%-89,8%	94,9% -96,4%	
Graad vals-positieven	10,2% tot 13,4%	3,6% tot 5,1%	

## Zelftesten

Een medische zelftest is een test om zelf, thuis of op een andere locatie en op een zelfgekozen tijdstip, een bepaalde ziekte of aandoening aan te tonen. Dit zonder een arts te contacteren of een ziekenhuis te bezoeken. De testen kunnen worden uitgevoerd op urine, bloed, speeksel of stoelgang. De meeste zelftesten geven direct de uitslag. De testen zijn verkrijgbaar bij de apotheek, drogist of online, en dit zonder medisch voorschrift.

Enkele voorbeelden van zelftesten: zwangerschapstest, ovulatietesten, soa-zelftesten (bijvoorbeeld voor chlamydia, hiv), HPV, allergie, blaasontsteking, cholesterol en dia-

betes. Niet alle zelftesten zijn even betrouwbaar. Het is belangrijk om onder meer de CE-markering na te gaan. Producten met een CE-markering voldoen aan de essentiële Europese veiligheidseisen.

Verscheidende farmaceutische bedrijven hebben zelftesten op de markt gebracht voor het vroegtijdig opsporen van dikkedarmkanker. De voordelen ervan lijken niet op te wegen t.o.v. de mogelijke nadelen: er is onvoldoende wetenschappelijke evidentie dat een zelftest even hoogstaand is als de FIT die in het bevolkingsonderzoek wordt gebruikt (detectiegraden, kosteneffectiviteit, enzovoort), en gezien de huidige toegankelijkheid van het screeningsprogramma (behalve voor de 50-54-jarigen) is er geen aangetoonde nood aan zelftesten.

Momenteel biedt het gebruik van zelftesten geen meerwaarde bij het huidige bevolkingsonderzoek. Er moet een registratie gebeuren en een koppeling met de databank van het CvKO (enkel aankoop kan worden geregistreerd, het resultaat zal onbekend blijven). Er blijken geen voordelen bij het gebruik van kwalitatieve testen (zoals de zelftesten) en ze staan in contradictie met kwaliteitsvolle screeningsprogramma's én wijken af van de huidige Europese richtlijnen.<sup>172</sup> De afkapwaarden in lopende screeningsprogramma's met FIT (objectieve kwantitatieve test) kunnen schommelen bij productieveranderingen (waaraan de afkapwaarden indien nodig bij de FIT, aangepast kunnen worden). Bij kwalitatieve testen is er geen mogelijkheid om te verzekeren dat sensitiviteit en specificiteit aan de vereisten van het screeningsprogramma voldoen. De mogelijke kopers en zorgverleners beschikken niet over correcte informatie over de zelftest (voor- en nadelen, prijzen, wat te doen bij afwijkende test). Het resultaat van de zelftest wordt nergens geregistreerd waardoor de follow-up n.a.v. een zelftest (door de huisarts) onmogelijk is. Er is geen enkele professionele begeleiding mogelijk in het hele proces van screening tot en met de nazorg, en een systeem van faalveiligheid is onbestaande. Verder is het mogelijk dat personen met verhoogd risico gebruikmaken van dergelijke zelftesten, terwijl andere opvolging meer aangewezen is. Ook worden testen uit het bevolkingsonderzoek onterecht herhaald door een zelftest wat tot overconsumptie en een vals gevoel van veiligheid leidt.

We concluderen dat zelftesten potentieel nadelige effecten hebben op het bestaande screeningsprogramma: een dubbel gebruik van twee parallelle systemen leidt tot efficiëntieverlies, leidt tot mogelijke daling van de respons aan het bevolkingsonderzoek, verstoort het werken met uitsluitingslijsten (enkel personen uitnodigen die in aanmerking komen voor screening en het niet kunnen opnemen van personen met zelftest in uitsluitingslijsten en data van Intermutualitisch Agentschap). Ook de verschillende boodschappen naar de doelgroep (bevolkingsonderzoek, huisarts en zelftest) leiden tot mogelijke verwarring. Zelftesten werden nochtans gelanceerd, terwijl er geen registratie, kwaliteitsbewaking, monitoring en evaluatie werden voorzien.

Een advies hierover door de werkgroep Dikkedarmkanker en de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek (Advies nr. 16-04) werd door het Agentschap Zorg en Gezondheid bezorgd aan de betrokken farmaceutische firma die advies gevraagd had.<sup>173</sup>

## HOE EN VANAF WANNEER MOET DE HUISARTS VERVROEGD SCREENEN NAAR DIKKEDARMKANKER?

---

### Aanbeveling

- **Screening d.m.v. coloscopie** heeft de voorkeur bij patiënten met een verhoogd (familiaal of persoonlijk) risico (*GRADE 1B*).
  - **Overweeg vervroegde screening d.m.v. coloscopie vanaf 40 jaar of vanaf 10 jaar vóór de diagnose van dikkedarmkanker bij het (jongste) familielid** (met uitzondering van FAP en HNPCC) bij:
    - personen met 1 eerstegraadsverwant
      - met dikkedarmkanker die gediagnosticeerd is <60 jaar (*GRADE 1C*);
      - met gevorderde of multiple adenomen die gediagnosticeerd is <60 jaar (*GRADE 1C*).
    - personen met > 1 eerstegraadsverwant
      - met dikkedarmkanker ongeacht de leeftijd bij diagnose (*GRADE 1C*);
      - met gevorderde of multiple adenomen ongeacht de leeftijd bij diagnose (*GRADE 1C*).
  - **Adviseer opvolging in de tweede lijn en individueel aangepaste, vervroegde screening bij:**
    - **familiale voorgeschiedenis van hereditaire syndromen** (zoals o.a. FAP en HNPCC) (*GPP*);
    - **persoonlijke voorgeschiedenis van risicoaandoeningen** (zoals >8 jaar inflammatoir darmlijden, hoogrisico-adenomen) (*GPP*).
- 

### Toelichting

#### Vroegtijdige screening

Risicostratificatie is nodig om een keuze te maken tussen vroegtijdige opsporing of opvolging in de tweedelijnszorg. Bij risicogroepen is een volledige coloscopie de gouden standaard voor de detectie en tegelijkertijd de behandeling van (vroegtijdige) letsels die aanleiding kunnen geven tot dikkedarmkanker. Hoewel risicogroepen minder gebruik maken van vroegtijdige opsporing, ziet men na identificatie bij familiale belasting dat deelname aan screening door middel van coloscopie frequenter is dan in de algemene populatie.

#### Persoonlijke risicoaandoeningen

Personen met een voorgeschiedenis van inflammatoir darmlijden, serrated poliepen en hoogrisico-adenomen worden best gescreend en opgevolgd door coloscopie. Het beste wordt in samenspraak met de tweede lijn een (evidence based) opvolgingsprogramma op maat van en met de persoon afgesproken.

#### Familiale hereditaire syndromen

Specifieke opvolgingsprotocols door middel van coloscopie vanaf een jongere leeftijd (bv. voor FAP vanaf 12 jaar, voor Lynch syndroom vanaf 25 jaar: jaarlijks tot tweejaarlijkse screeningscoloscopie) en met kortere intervallen blijken effectief en worden aan-

geraden bij familieleden van personen met aangeboren syndromen met een verhoogd risico op dikkedarmkanker. Kenmerkend is de snelle adenoom-carcinoomsequentie bij deze tumoren, waardoor het screeningsinterval bij dragers of vermoedelijke dragers niet langer dan één tot twee jaar mag bedragen. Daarom adviseert men dan jaarlijks à tweejaarlijks een coloscopie aangezien de poliepen sneller groeien tot kanker of wordt de dikke darm gedeeltelijk of volledig verwijderd.

Familieleden van personen met FAP en Lynch syndroom moeten worden doorverwezen voor genetische counseling of screening op maat wanneer een genetische mutatie reeds gekend is. Voor meer informatie verwijzen we door naar de vzw FAPA gehuisvest onder de Stichting tegen Kanker: [www.belgianfapa.be](http://www.belgianfapa.be).

### **Familiale clustering**

Personen met één of meer eerstegraadsverwanten met (gevorderde of multiple) adenomen of dikkedarmkanker hebben een verhoogd risico op dikkedarmkanker. Omwille van dit verhoogd risico is een vervroegde screening m.b.v. coloscopie aangewezen vanaf de leeftijd van 40 jaar of 10 jaar voor de diagnose van dikkedarmkanker of gevorderde of multiple adenomen bij het jongste familielid.

Er is discussie over welke screeningsmethode op welke leeftijd best wordt aangeraden bij personen met één eerstegraadsverwant met dikkedarmkanker (of gevorderde multiple adenomen) wanneer deze ouder was dan 60 jaar bij de diagnose. Men kan FIT vanaf 40 jaar overwegen of coloscopie vanaf 50 jaar.

### **Symptomen**

Wanneer patiënten (onderstaande) symptomen hebben, moet men de patiënt doorverwijzen voor diagnostische coloscopie. Bij deze patiënten screent men niet met FIT.

Mogelijke alarmsymptomen:

- rectaal bloedverlies met lossere stoelgang en/of verhoogde stoelgangsfrequentie gedurende meer dan zes weken;
- rectaal bloedverlies zonder anale symptomen;
- anaal bloedverlies bij mensen ouder dan 60 jaar;
- aanslepende buikpijn/krampen;
- recent veranderd stoelgangspatroon;
- aanslepende bloedarmoede.

### **Onderbouwing**

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de vorige Domus Medica-richtlijn, de EU-richtlijn<sup>174</sup> en de Asia Pacific-richtlijn<sup>175</sup>, aangevuld met systematische reviews, reviewartikels, observationele studies, kosteneffectiviteitstudies en een KCE-rapport<sup>176</sup>.



## SAMENVATTEND

Op basis van deze gegevens zijn er geen aanwijzingen om de kernboodschap van de Domus Medica-richtlijn van 2008 te veranderen voor vervroegde opsporing vanaf 40 jaar bij een verhoogd risico. Er is duidelijk een verhoogd risico bij familiale belasting. Dit is gebaseerd op grote observationele studies van goede kwaliteit. Er wordt *GRADE 1C* toegekend.

In de voorgaande Domus Medica-richtlijn werd aangeraden patiënten met eerstegraadsverwanten bij wie de diagnose vóór 60 jaar werd gesteld, vroegtijdig te screenen door middel van coloscopie. Het advies tot coloscopie werd ook aanbevolen bij meer dan één eerstegraadsverwant met dikke-darmkanker, ongeacht de leeftijd waarop de diagnose werd gesteld. Hoewel coloscopie de meest betrouwbare methode is om vroegtijdige/precancereuze letsels te ontdekken (en behandelen) en meer en meer wordt gebruikt als eerste keuze screeningsinstrument bij verhoogd risico, bestaan hierover geen RCT's die FIT met coloscopie vergelijken in deze doelgroep. Er is meer nood aan vergelijkend onderzoek tussen deze screeningsmethoden bij personen met een verhoogd risico. De auteurs volgen bijgevolg de richtlijnen en raden coloscopie aan als screeningsinstrument bij verhoogd risico. Dit is gebaseerd op RCT-onderzoek en observationele studies. Gezien het duidelijk verhoogd risico bij familiale belasting, de belangrijke voordelen van coloscopie die tot twintig jaar kunnen duren na een enkele screening met coloscopie en de mortaliteitsreductie voor dikkedarmkanker tot 68%, wordt de *GRADE* verhoogd naar *B*. We raden dit bijgevolg ook sterk aan.

Deze kernboodschappen wijken wel af van de boodschap dat vanaf 40 jaar wordt gescreend door middel van FOBT bij eerstegraadsverwanten bij wie de diagnose van dikkedarmkanker na 60 jaar werd gesteld. Er is onduidelijkheid in de richtlijnen wat de beste strategie is voor deze groep. Enerzijds wordt vroegtijdige screening vanaf 40 jaar met FIT (zoals de vorige Domus Medica-richtlijn ook aangaf) aangeraden, maar anderzijds wordt ook coloscopie vanaf 40 jaar of 50 jaar geadviseerd. Ook de experts hadden hierover verschillende meningen. Een stelling voor deze groep werd bijgevolg niet weerhouden.

Er is discussie wat de intervallen betreft voor opvolging bij risicoaandoeningen. Ook vanuit de LOK-toetsingen blijkt dat er nood is aan een richtlijn over deze risicoaandoeningen. Specifieke opvolging is aangewezen voor erfelijke en persoonlijke risicoaandoeningen. Wanneer een coloscopie nodig is, wordt individueel bepaald aan de hand van de risicoaandoening en het risicoprofiel. Er wordt een *GPP* toegekend.

## Coloscopie versus FIT

Zowel de vorige Domus Medica-richtlijn, de AP- als de EU-richtlijn en het KCE-rapport raden coloscopie aan als screeningsinstrument en als opvolging bij verhoogd risico. De EU-richtlijn baseert zich voor het interval van opvolging door coloscopie op drie richtlijnen<sup>177</sup> en een studie die drie RCT's includeerde<sup>178</sup>. Twee richtlijnen beoordelen het risico o.b.v. het aantal adenomen.<sup>179</sup> Voor het interval tot de herhalingscoloscopie is geen eenduidigheid voor de verschillende risicogroepen. Het varieert van geen herhalingscoloscopie tot een coloscopie om de vijf tot tien jaar of potentieel langer. Voor zowel de indeling in risicogroepen als de tijdsintervallen voor coloscopie verschillen de definities. De effectiviteit van een coloscopie wordt het meest correct beschreven door de National Polyp Study (NPS).<sup>180</sup> Deze studie concludeerde dat coloscopische poliepectomie de mortaliteit door dikkedarmkanker op lange termijn vermindert met 53%. Een recentere

studie over mortaliteit na screeningscoloscopie<sup>181</sup> gaf een reductie van 68% en gelijkaardige resultaten werden bekomen in case-control- en cohortstudies.<sup>182</sup>

Een recente, observationele studie (n=595) die de accuraatheid van screening d.m.v. FIT onderzocht bij personen met familiale belasting, gaf mogelijk een hoge accuraatheid ter detectie van dikkedarmkanker in deze specifieke populatie.<sup>183</sup> Twee opeenvolgende testen gaven geen verbetering in diagnostische accuraatheid, maar verhoogden de kosten en NNS. Er is meer RCT-onderzoek nodig om FIT te vergelijken met coloscopie voor personen met verhoogd risico. We raden bijgevolg FIT niet aan.

De cijfers die men terugvindt in verband met NNS (number needed to screen of number needed to scope) wat dikkedarmkankerscreening d.m.v. coloscopie betreft, hielden geen rekening met familiale voorgeschiedenis, wat de evaluatie bemoeilijkt.<sup>184</sup> Als er familiale clustering kan zijn, wordt aangeraden om vroegtijdig te screenen d.m.v. coloscopie.

### **Hereditaire syndromen en familiale belasting**

Ook op basis van het zogenaamde anticipatie-fenomeen zal men bij familiale belasting vroegtijdig screenen. Dit anticipatie-fenomeen suggereert dat men aanneemt (gebaseerd op de adenoma-carcinoma sequentie) dat een dikkedarmkanker tien jaar vroeger voorkomt bij eerstegraadsverwanten van personen met dikkedarmkanker vergeleken met personen zonder familiale voorgeschiedenis.<sup>185</sup>

### **Kenmerken van neoplasma**

Een studie<sup>186</sup> toonde aan dat vooral de kenmerken van een neoplasma het risico op herhal vergroten bij personen die niet voldoen aan de criteria voor diagnose van Lynch syndroom of HNPCC (Amsterdam II-criteria)<sup>187</sup> en dus niet zozeer de individuele familiale voorgeschiedenis.

Dit suggereert dat men bij deze personen kan overwegen om elke vijf jaar door middel van coloscopie te screenen vanaf 45 jaar. Dit valt buiten de scope van deze aanbeveling, aangezien het hier gaat om mogelijk herhal. De specialist adviseert dan best welke opvolging het meest geschikt is. Vanuit de LOK-toetsingen blijkt dat hier veel onduidelijkheden en variatie bestaan in het veld.

### **Familiale belasting**

Dikkedarmkankeropsporing bij eerstegraadsverwanten van personen met dikkedarmkanker laat een vroegere detectie van kanker toe en coloscopische poliepectomie is een effectievere manier om de kankerontwikkeling tegen te gaan. Het is daarentegen niet duidelijk of deze strategie in deze gevallen kosteneffectief is.<sup>188</sup> Een recente systematische review onderzocht familiale belasting en het natuurlijk verloop van dikkedarmkanker en de impact op screening.<sup>189</sup> Ook hier was veel heterogeniteit in de definitie van familiale belasting.

Een recent reviewartikel van minder goede kwaliteit en met selectiebias vermeldt dat de richtlijnen (in de VS) aangeven dat het risico twee keer groter is bij personen met

minstens één eerstegraadsverwant.<sup>190</sup> Dit risico verhoogt met het aantal aangedane eerstegraadsverwanten en met (jongere) leeftijd. Het risico is meer dan 50% wanneer een eerstegraadsverwant jonger is dan 50 jaar bij de diagnose van dikkedarmkanker en tussen twee tot drie keer hoger bij een leeftijd onder de 60 jaar.

De richtlijnen zijn het vaak eens wat de aanbevelingen betreffen voor personen met een eerstegraadsverwant met dikkedarmkanker die gediagnosticeerd werd op een leeftijd jonger dan 60 jaar en bij meerdere eerstegraadsverwanten met dikkedarmkanker, ongeacht de leeftijd. Het geeft daarentegen ook aan dat er nog veel onduidelijkheid is en verscheidenheid in aanbevelingen in verband met hoe en om de hoeveel tijd te screenen bij andere mogelijke familiale belasting (bv. één eerstegraadsverwant met dikkedarmkanker gediagnosticeerd op een leeftijd ouder dan 60 jaar) en wat de mogelijke (negatieve) gevolgen hiervan kunnen zijn. Ook recente richtlijnen geven aan dat er discussie bestaat in de groep met één eerstegraadsverwant boven de 60 jaar en bevestigen de twee behouden kernboodschappen en toelichting.

De auteurs hebben ervoor gekozen, na veel discussie en omwille van de zwakke bewijsvoering om de oorspronkelijke stelling niet te behouden, maar de patiënt een geïnformeerde keuze te laten maken over FIT vanaf 40 jaar of een coloscopie vanaf 50 jaar. De richtlijnen die coloscopie aanraden vanaf 40 jaar, werden door de auteursgroep niet contextrelevant (Amerikaans) en te invasief bevonden, gezien de adenoom-carcinoomsequentie en de zwakke, indirecte bewijsvoering.

### Patiëntenparticipatie bij verhoogd risico

Een systematische review over patiëntenparticipatie includeerde zeventien studies (n=13 269) met patiënten met een verhoogd risico op dikkedarmkanker omwille van familiale dikkedarmkanker.<sup>191</sup> Er was een grote heterogeniteit tussen de opgenomen studies en vele methodologische beperkingen. Algemeen bleek er een substantieel ondergebruik van screening bij mensen met een verhoogd risico op dikkedarmkanker (tabel 13). Er werd niet onderzocht welke barrières leidden tot onderparticipatie. Mogelijk speelt het ervaren van de coloscopie als hinderlijk onderzoek een rol.

Een recente systematische review geeft dan weer aan dat personen met een familiale belasting 1,4 tot 3,3 keer meer de aanbevelingen volgen, vergeleken met personen zonder verhoogd risico.<sup>192</sup> Dit moet voorzichtig geïnterpreteerd worden, gezien er een kans bestaat op bias.

**Tabel 13: Participatie aan screeningsprogramma voor dikkedarmkanker bij verhoogd risico.<sup>191</sup>**

Aantal studies	Aantal participanten	Screeningstest (minstens eenmalig)	Gepoolde participatie	95%-BI
7	6901	FOBT	25%	21-38%
5	5091	Sigmoidoscopie	16%	7-27%
7	9965	Coloscopie	40%	26-54%

## Erfelijke syndromen

Er zijn in de toekomst nog vele uitdagingen om predictieve DNA-testen en opvolging te implementeren, zeker bij hoog risico en bij personen met familieleden met een gekende mutatie, alsook wat het identificeren betreft van andere mogelijke genen voor de andere familiaal voorkomende syndromen.<sup>193</sup> Genetische counseling en DNA-testen zijn een optie voor familieleden van een patiënt met erfelijke dikkedarmkanker.

Omwille van de jonge leeftijd waarop **Lynch syndroom** zich ontwikkelt en omdat het in het proximale colon voorkomt, wordt een volledige coloscopie aangeraden vanaf 20-25 jaar, jaarlijks of tweejaarlijks tot de leeftijd van ongeveer 40 jaar, nadien jaarlijks.<sup>194</sup> Een reviewartikel geeft aan dat in het Australische National Bowel Cancer Screening Programma (NSCSP) nieuwe technologieën potentieel een rol kunnen spelen in screeningsprogramma's door verhoging van de detectie van adenomen.<sup>195</sup>

Bij **klassieke FAP** heeft het minder invloed op het verdere verloop. Opvolging gebeurt door jaarlijkse of tweejaarlijkse flexibele sigmoïdoscopie of coloscopie vanaf ongeveer 12 jaar tot minstens 35-40 jaar. Wanneer een poliep is geïdentificeerd, wordt een profylactische colectomie gepland. Wanneer een mutatie gekend is, wordt naast flexibele sigmoïdoscopie/ coloscopie een genetische test aangeboden op de leeftijd dat endoscopische screening start. Enkel de mutatie positieve personen ondergaan nadien een jaarlijkse endoscopie. Specifiek immunohistochemisch en MSI (Microsatellite Instability) onderzoek kan worden uitgevoerd bij individuen die aan bepaalde (Bethesda) criteria voldoen en mogelijk Lynch syndroom hebben.<sup>196</sup>

Voor families van de persoon met Lynch syndroom wordt specifieke opvolging door middel van jaarlijkse of tweejaarlijkse coloscopie vanaf 25 jaar of 5 jaar onder de leeftijd van het getroffen familielid aangeraden. Wanneer een mutatie gekend is, kunnen de familieleden met verhoogd risico op het krijgen van Lynch een predictieve test aangeboden worden, zodat enkel de mutatiepositieve personen coloscopisch opgevolgd worden.

## WAT DOET DE HUISARTS BIJ EEN NEGATIEF (NIET-AFWIJKEND) SCREENINGSRESULTAAT?

---

### Aanbeveling

- Raad uw patiënt van 55-74 jaar aan om te blijven deelnemen aan het Vlaams Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker (GPP).
  - Raad uw patiënt die niet tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek behoort (50 t.e.m. 54-jarigen), om de twee jaar screening aan door middel van FIT (GRADE 1B).
  - Raad na vroegtijdige opsporing door middel van een stoelgangtest met een negatief resultaat om de twee jaar screening aan door middel van FIT (GRADE 1B).
  - Raad na de vroegtijdige opsporing door middel van coloscopie met een negatief resultaat aan ten vroegste te screenen na tien jaar (GRADE 2C).
- 

### Toelichting

#### Stoelgangtest (verder FIT)

Bij een negatief resultaat wordt aangeraden om na twee jaar opnieuw een FIT te laten uitvoeren. Dit betekent dat de huisarts deze vorm van screening bij de 50-54-jarigen kan opnemen. Vanaf 55 jaar wordt aangeraden om aan het Vlaamse Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker deel te nemen.

#### Bevolkingsonderzoek

Wij raden 55- t.e.m. 74-jarigen aan om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek en geen apart circuit van screening te voorzien. Bij een niet-afwijkend resultaat zal automatisch een nieuwe uitnodiging met afnameset volgen twee jaar na het laatste laboresultaat, zolang die persoon in de doelgroep zit van 55 t.e.m. 74 jaar.<sup>197</sup> Zowel de door de patiënt opgegeven huisarts (of de gekende GMD-huisarts) als de deelnemer ontvangen het resultaat van de FIT (de huisarts enkele dagen voordat de deelnemer het resultaat ontvangt).

Als de persoon via een huisarts een stoelgangtest heeft laten uitvoeren (en dit werd geregistreerd via de nomenclatuurnummer), ontvangt men pas twee jaar na die laatste stoelgangtest een gratis FIT.

Als men een volledige coloscopie heeft laten uitvoeren, ontvangt men tien jaar na die coloscopie een FIT via het bevolkingsonderzoek (onafhankelijk van het resultaat). Als men een virtuele coloscopie heeft laten uitvoeren, ontvangt men al vier jaar nadien een FIT (onafhankelijk van het resultaat) via het bevolkingsonderzoek.

#### Coloscopie

Wanneer een patiënt de voorkeur geeft aan een screeningscoloscopie, dan dient deze vorm van screening (coloscopie) bij een niet-afwijkend resultaat ten vroegste na tien jaar herhaald te worden. Wanneer na een positieve FIT een negatieve follow-up coloscopie werd uitgevoerd, moet de volgende FIT ten vroegste over tien jaar gebeuren. Indien de

persoon tot de leeftijdsgroep 55-74 jaar behoort, ontvangt de persoon pas tien jaar na de laatste coloscopie automatisch een FIT van het bevolkingsonderzoek.

## Onderbouwing

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de Domus Medica-richtlijn van 2008, de EU-richtlijn<sup>198</sup>, een Cochrane systematic review<sup>199</sup> en reviewartikels<sup>200-202</sup>, aangepast aan het Vlaams Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker<sup>203</sup> en aangevuld met een HTA (Health Technology Assessment) van KCE<sup>204</sup>. Het werd aangevuld met opmerkingen vanuit de LOK-toetsingen.

### SAMENVATTEND

Deze kernboodschappen wijken inhoudelijk niet af van de kernboodschappen in de vorige Domus Medica-richtlijn. Ze is wel gedeeltelijk herschreven. Zowel jaarlijkse als tweejaarlijkse screening is effectief in het significant verminderen van sterfte door dikkedarmkanker. Dit effect is groter wanneer men jaarlijks screent, maar het bijkomend voordeeleffect is minimaal, de kostprijs is duurder, het is minder kosteneffectief en vraagt een extra inspanning voor de patiënt, wat aanleiding kan geven tot verminderde deelname. Dit laat ons toe om de vorige kernboodschap niet te veranderen. We raden bijgevolg tweejaarlijkse screening nog steeds aan. Deze kernboodschap is gebaseerd op RCT's, die voornamelijk gebeurd zijn met gFOBT. Door deze indirectheid werd de *GRADE* verlaagd naar *B*. De testeigenschappen van FIT zijn beter, de participatie is groter en door middel van het bevolkingsonderzoek is deze vorm van screening drempelverlagend. We raden bijgevolg tweejaarlijkse screening d.m.v. FIT sterk aan.

Er is discussie over het interval na een negatieve coloscopie. De onderbouwende studies zijn observationeel van aard en tonen duidelijk een vermindering in incidentie op dikkedarmkanker die tot zelfs dertig jaar kan aanhouden. Er was ook discussie in de LOK-toetsing, waar men vond dat dit wel erg lang zou zijn als interval. We houden het interval op tien jaar, mede door de complicaties, de invasiviteit van het onderzoek en vooral op basis van observationele studies en de adenoomcarcinoomsequentie, maar geven een zwakke aanbeveling *GRADE 2C*, omdat dit mogelijk nog zou kunnen veranderen in de toekomst.

## Stoelgangtest

FIT-screening dient op 12 of 24 maanden in een specifieke doelgroep herhaald te worden om de sensitiviteit te verhogen. Het effect van een enkele screening is gelimiteerd tot kort na de interventie, nadien is er geen verschil in mortaliteitsgraad tussen de gescreende en de controlegroep.<sup>205</sup> De EU-richtlijn geeft aan dat het tijdsinterval nog discussie kan uitlokken. Eén RCT op gezonde vrijwilligers ( $n=46\ 551$ , 50-80 jaar, in Minnesota, 13 jaar opvolging) met jaarlijkse en tweejaarlijkse gFOBT screening toonde een statistisch significante daling in sterfte door dikkedarmkanker bij de jaarlijkse screening in vergelijking met de controlegroep (33%; RR: 0,67 (95%-BI: 0,50-0,87)).<sup>206</sup> Een Europese RCT met tweejaarlijkse screening gaf een statistisch significante sterftereductie van 15% (Engeland<sup>207</sup>) en 18% (Denemarken<sup>208</sup>). Een tweede publicatie (Minnesota, 18

jaar opvolging) gaf een vergelijkbare daling in sterfte door dikkedarmkanker als de Europese studies met tweejaarlijkse screening (21%, RR 0,79; 95%-BI: 0,62-0,97).<sup>209</sup> Een Cochrane systematic review met meta-analyse includeerde dezelfde vier RCT's (n=327 043) van goede kwaliteit en gaf voor FOBT-screening een statistisch significante reductie in relatief risico (RR) op dikkedarmkankermortaliteit van 16% (RR 0,84; 95%-BI: 0,78-0,90).<sup>210</sup> In de drie studies die tweejaarlijkse screening onderzochten, was er een reductie in RR van 15% (RR 0,85; 95%-BI: 0,78-0,92). Er is een niet-compliance rate van 33%-46% voor de eerste screening en tussen 22-40% voor minstens één ronde. Wanneer deze wordt gecorrigeerd met de mediaan voor deelname aan screening in de individuele studies, is er een RR-reductie van 25% (RR 0,75; 95%-BI: 0,66-0,84) voor de deelname aan minstens één ronde van screening met FOBT. De participatiegraad lag op minstens 59,6% na de eerste ronde tot 94% na meerdere ronden voor de tweejaarlijkse screening (tabel 14).

**Tabel 14: Deelname aan een eerste screeningsronde, volgende ronden en minstens één ronde.**<sup>210</sup>

RCT's	Eerste screening	Minstens één screeningsronde	Volgende ronden
Nottingham	53,4%	59,6%	-
Funen	66,8%	-	91-94% (2-9)
Goteborg	63%	70%	60%
Minnesota	NR	75% (annual) - 78% (biennial)	-

## Coloscopie

Op basis van de adenoma-carcinoma sequentie neemt men aan dat een adenoom er gemiddeld tien jaar over doet om te veranderen in een carcinoom.<sup>211</sup> Dit geldt ook voor meer dan 90% van de dikkedarmcarcinomen.<sup>212</sup> De EU-richtlijn includeert negen observationele studies, waarvan één case-controle, vier prospectieve en vier retrospectieve cohortstudies.<sup>213</sup> De incidentie van adenomen in een populatie zonder verhoogd risico vijf jaar na een negatieve coloscopie, varieert van 24,8-41,4%. Indirect op basis van observationele studies die aantonen dat de incidentie na coloscopie verlaagd is, werd de cut-off op tien jaar gezet. Twee observationele studies van goede kwaliteit suggereren dat screening door coloscopie pas na tien jaar herhaald dient te worden.<sup>214</sup> Een Duitse case-controlestudie onderzocht patiënten (n=380, ≥30 jaar) met een eerste diagnose van primaire invasieve dikkedarmkanker, gedetecteerd door symptomen of incidenteel (niet door screening).<sup>215</sup> Na controle voor leeftijd en geslacht en andere potentieel beïnvloedende factoren was een negatieve coloscopie geassocieerd met een 74% lager risico op dikkedarmkanker (adjusted odds ratio adjOR 0,26; 95%-BI: 0,16-0,40). Deze risicoreductie persisteerde gedurende twintig jaar (tabel 15).

Een populatiegebaseerde retrospectieve cohortanalyse van goede kwaliteit toonde gelijkaardige resultaten (n=35 975 Canada).<sup>216</sup> Hierin werden de data van de studie

vergeleken met twee Kankerregisters. De incidentie van dikkedarmkanker was 1,1 per 1000 personen/jaren in de opvolging. Vergeleken met de verwachte incidentie in dezelfde populatie, lag deze 31% lager en de incidentie bleef tien jaar na een negatieve coloscopie verlaagd (tabel 16).

Een prospectieve cohortstudie (n=4084, 3 jaar opvolging, jaarlijkse screening, Japan) includeerde deelnemers met een twee opeenvolgende negatieve coloscopieën.<sup>217</sup> Van de 4084 deelnemers, zonder neoplasia bij de twee voorgaande coloscopieën, werden tijdens follow-up bij 848 personen (20,8%) eender welke soort colorectale neoplasie gevonden, waarvan bij 30 personen (0,73%) één of meer gevorderde adenomen gevonden.

Data van een cohortstudie (n=1047) met normale coloscopie geëxtraheerd uit een multicenter database, rapporteerde een incidentie van dikkedarmkanker van 0,5%.<sup>218</sup> Een retrospectieve cohortstudie onderzocht de incidentie van adenomen tijdens follow-up onderzoeken (gedurende 4,3 jaar).<sup>219</sup> De incidentie van adenomen was hoger bij follow-up onderzoeken waarbij hyperplastische poliepen werden gevonden bij de initiële coloscopie vergeleken met een initieel negatieve coloscopie (respectievelijk 18/41, 43% versus 77/362, 21%). Een kleine studie includeerde patiënten met dikkedarmkanker (n=29), die voor hun diagnose één of meer negatieve coloscopies hadden ondergaan.<sup>220</sup> Het stadium van de kanker en het interval tussen de diagnose en de vorige coloscopie werden onderzocht. De auteurs concludeerden indirect, op basis van het interval, de grootte, de differentiatie en het stadium van dikkedarmkanker, dat de meerderheid van de kankers na een voorgaand vals-negatieve coloscopie werden ontdekt. Een gelijkaardige studie (n=29, 50-70 jaar), bij patiënten zonder voorgeschiedenis van poliepen en een normale coloscopie minstens 5 jaar voordien, geeft aan dat de incidentie van een adenomateuze poliep na een mediaan van 5,74 jaar 41,4% was (95%-BI: 23,5-61,1%).<sup>221</sup> In een observationeel onderzoek (298 mannen, 50-70 jaar, waarbij bij de vorige coloscopie geen neoplasie werd gevonden) werd de incidentie van adenomen nagegaan bij vervolgcoscopie binnen 5,5 jaar na de vorige.<sup>222</sup> Bij 24,8% vond men een adenoom, waarvan 2,4% vergevorderde adenomen en bij één persoon (0,3%) kanker. In een cohortstudie [n=158, waarvan 68% mannen, met een mediane leeftijd van 65,6 (55-82) jaar, zonder verhoogd risico] werden gelijkaardige incidenties gerapporteerd: 27% voor adenomen na een negatieve coloscopie die tijdens 5,5 jaar werd opgevolgd.<sup>223</sup> De regelmatige inname van NSAIDs (niet steroïdale anti-inflammatoire medicatie) voorspelde een lagere incidentie van adenomen (OR 0,42; 95%-BI: 0,18-0,96).

Een reviewartikel<sup>224</sup> geeft aan dat case-controle- en cohortstudies<sup>225</sup> een incidentie-reductie tot 70% voor dikkedarmkanker en een mortaliteitsreductie tot 68% na 15 jaar opvolging hebben aangetoond. Ondanks een perceptie over de 'garantie' tegen dikkedarmkanker door coloscopie bij de algemene bevolking en huisartsen komt bij ongeveer 6% een dikkedarmkanker voor binnen de vijf jaar na een negatieve coloscopie. Deze intervalkankers geven aanleiding tot een minder beschermend effect van poliepectomie op lange termijn en geven aanleiding tot significante variaties in gepubliceerde niveaus



van ‘bescherming tegen dikkedarmkanker’ na coloscopie. Dit is tevens niet uniform doorheen heel het colon: in het rechtszijdige colon is coloscopie minder effectief ter preventie van dikkedarmkanker vergeleken met in het linkszijdige colon.<sup>226</sup>

**Tabel 15: De risicoreductie na een negatieve coloscopie.<sup>215</sup>**

Tijdsinterval laatste coloscopie	adjOR	95%-BI
1-2 jaar	0,16	0,07-0,36
3-4 jaar	0,29	0,13-0,68
5-9 jaar	0,25	0,09-0,68
10-19 jaar	0,33	0,12-0,91
20+ jaar	0,46	0,16-1,32

**Tabel 16: Incidentiegraad voor dikkedarmkanker in de Manitoba-studie vergeleken met de incidentie van het Kankerregister (Canada).<sup>227</sup>**

Aantal jaar na een negatieve coloscopie	Incidentiegraad dikkedarmkanker	95%-BI
2	0,54	0,44-0,66
5	0,50	0,34-0,71
10	0,20	0,02-0,72

### **Kosteneffectiviteit dikkedarmkankerscreening**

Het KCE deed in 2006 een Health Technology Assessment voor dikkedarmkankerscreening met een kosteneffectiviteitsberekening.<sup>228</sup> De jaarlijkse kosten zouden met tweejaarlijkse gFOBT-screening voor mannen en vrouwen van 50 t.e.m. 74 jaar tijdens de eerste screeningsronde – via het huisartsgestuurde model (de huisarts organiseert/coördineert hierbij de screening) – ongeveer € 35 000 000 zijn (95%-BI: €18-52 miljoen). De geschatte kost per gedetecteerde dikkedarmkanker is ongeveer € 50 000. Met een mailingmodel (zoals toegepast in het Vlaamse bevolkingsonderzoek) en een gelijkaardig programma (tweejaarlijkse screening voor mannen en vrouwen van 50-74 jaar) met dezelfde effecten zou dit ongeveer € 20 miljoen kosten (95%-BI: € 14-26 miljoen), en de kost per gedetecteerde dikkedarmkanker zou hier ongeveer € 29 000 zijn. Deze berekening was gebaseerd op gFOBT, op dit ogenblik gebeurt het bevolkingsonderzoek met een FIT. Er is een economisch verschil tussen screening bij 50-74-jarigen (er worden meer dikkedarmkankers gevonden, de kosten zijn ook hoger) en 55-74-jarigen. Dit neemt niet weg dat dit mailingmodel (inclusief de 50-54-jarigen) kosteneffectiever is dan het huisartsgestuurde model.

Een studie in opdracht van de Vlaamse overheid onderzocht de kosteneffectiviteit van het Vlaams Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker (screening met FIT om de twee jaar vanaf 56 jaar), en dit programma bleek duidelijk zeer kosteneffectief.<sup>229</sup> In de studie werd een gezondheidseconomisch model ontwikkeld (met een screeningsbeslisboom en een simulatie o.b.v. een Markovmodel) in samenwerking met Vlaamse experts en geba-

seerd op de Vlaamse cijfers. De berekening gebeurde over een periode van twintig jaar, rekening houdend met het maatschappelijk perspectief, kosten, voorspelde mortaliteit en QALYs. Er werden berekeningen gemaakt voor een situatie met en zonder screeningsprogramma. Systematische screening is dubbel zo kosteneffectief ten opzichte van opportunistische screening. Deze recente kosteneffectiviteitsstudie resulteert in een gemiddelde sterftereductie van 21% (95%-BI: 16%-24%), wat vrij hoog is (23% bij mannen en 19% bij vrouwen). Bij toevoegen van 50-55-jarigen aan het bevolkingsonderzoek zou dit 24,5% bij mannen zijn en 20% bij vrouwen. Omgezet betekent dit op twintig jaar een daling in sterfte van 4000 mannen en 2300 vrouwen. De kost per gewonnen levensjaar bedraagt ongeveer € 3000. In het model werden niet alleen de voordelen van screening opgenomen, maar ook de nadelen (waaronder vals-positieven, vals-negatieven, kostprijs van vervolgonderzoeken). De voordelen overstijgen de nadelen ruim. Ook de verdeling van het aantal kankers over twintig jaar wijzigt ten gevolge van het bevolkingsonderzoek: zo worden er proportioneel meer dikkedarmkanker stadium I en minder dikkedarmkanker stadium II, III en IV gevonden. Dit toont het positieve effect aan van het bevolkingsonderzoek, namelijk het vroegtijdig opsporen en verwijderen van poliepen (en tumoren) en dus het voorkomen van (gevorderde) dikkedarmkanker.

# WAT DOET DE HUISARTS BIJ EEN POSITIEF (AFWIJKEND) SCREENINGSRESULTAAT?

---

## Aanbeveling

- Elke positieve FIT dient door een volledige coloscopie te worden opgevolgd (*GRADE 1B*).
  - Het herhalen van een afwijkende FIT wordt afgeraden (*GPP*).
- 

## Toelichting

Een afwijkende FIT moet worden opgevolgd door een volledige coloscopie en niet door een herhaling van een FIT of een alternatief onderzoek. De coloscopie gebeurt best zo snel mogelijk na het verkrijgen van een positief resultaat. De aanwezigheid van hemorroïden of het nemen van bepaalde medicatie zijn zwakke argumenten om aan vals-positieve resultaten te denken. Na een positieve coloscopie is opvolging door een gastro-enteroloog aangewezen. Als er geen herhalingscoloscopie gepland wordt door de gastro-enteroloog, zal men vanuit het bevolkingsonderzoek pas tien jaar na de laatste coloscopie een gratis FIT ontvangen.

## Onderbouwing

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de Domus Medica-richtlijn, de EU-richtlijn<sup>230</sup>, de Asia Pacific-richtlijn<sup>231</sup> en aangevuld met conclusies uit het jaarrapport van het Centrum Voor Kankeropsporing<sup>232</sup> en reviewartikels.

### SAMENVATTEND

Elke positieve FIT wordt gevolgd door een volledige coloscopie. De oorspronkelijke kernboodschap kan worden behouden en had *GRADE 1*. Het is ethisch onverantwoord om een RCT op te zetten om een coloscopie versus afwachtend beleid of tweede FIT te onderzoeken. Onrechtstreeks was er voldoende bewijs aan de hand van RCT's om coloscopie na een positieve FIT aan te raden. Daarom hebben de auteurs hieraan *GRADE 1B* toegekend. Het niet herhalen van een FIT bij een afwijkend resultaat is gebaseerd op de testeigenschappen. Poliepen kunnen intermitterend bloeden. Een tweede – eventueel niet-afwijkende FIT – geeft dus een vals gevoel van gerustheid en geen correct medisch beleid. Voor deze screeningstest dient geen confirmatietest te gebeuren. Het kreeg bijgevolg een *GPP*.

Na koppeling van de nomenclatuurnummers met de resultaten van het bevolkingsonderzoek concludeerde het Centrum voor Kankeropsporing (CvKO) voor het screeningsjaar 2014 en 2015 dat respectievelijk 4,1 en 2,5% van de personen met een afwijkende FIT tot nu toe alleen een tweede stoelgangtest buiten het bevolkingsonderzoek lieten uitvoeren en geen coloscopie (cijfers 2016 nog onvolledig). In 2014 werd voor 11% en in 2015 voor 9,4% van de personen met een afwijkende FIT (voorlopig) geen enkele opvolging geregistreerd binnen de twaalf maanden na de afwijkende FIT (cijfers 2016 nog onvolledig). De correcte opvolging van een afwijkend testresultaat binnen het bevolkingsonderzoek is er op verbeterd.

De Asia Pacific-richtlijn besluit dat het ethisch niet verantwoord is om een RCT op te zetten waarin men de groep met een afwijkende FIT zonder opvolging vergelijkt met een groep met een afwijkende FIT met coloscopie. Hierdoor is er geen rechtstreeks bewijs dat elke afwijkende FOBT gevolgd moet worden door een coloscopie. De Europese richtlijn concludeert dat er wel indirect bewijs is door verschillende RCT's dat FIT, met follow-up van elke afwijkende FIT door coloscopie, de mortaliteit van dikkedarmkanker kan doen dalen. Wanneer de FIT afwijkend is bij een eerste screening, was de kans dat een invasieve kanker ontdekt wordt bij de daaropvolgende coloscopie ongeveer 6%, bij een in situ ook 6%. Wetende dat de EU-norm tussen de 4,5 en 8,6% ligt<sup>230</sup>, is dit geen slecht resultaat. De kans dat een adenoom gevonden wordt, is veel hoger, namelijk 48% (PPV, cijfers 2016, jaarrapport CvKO-SKR). De sensitiviteit van de FIT voor invasieve kanker is hoog. Wanneer een kanker aanwezig is, zal de FIT in ongeveer 82% van de gevallen afwijkend zijn. Deze sensitiviteit is gelijkaardig aan deze vermeld in de Europese richtlijnen. Ook de specificiteit van het programma ligt hoog, wat wijst op een laag aantal afwijkende FIT's waarvoor geen kanker of adenoom teruggevonden wordt.

Het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker zit nog in de startblokken waardoor de positieve predictieve waarde in de toekomst lager kan liggen. Bij de meeste startende bevolkingsonderzoeken worden de eerste jaren méér kankers ontdekt dan in de daaropvolgende jaren. In de loop der jaren zal in principe het aantal vergevorderde darmkankers moeten dalen en zullen vooral vroege diagnoses van kanker gesteld worden, waardoor in totaal de diagnose van het aantal nieuwe kankers zal dalen en de positieve predictieve waarde in de toekomst lager zal liggen.

Het herhalen van een FIT om nog meer zekerheid te verkrijgen wordt nergens aanbevolen. Een artikel in verband met de evaluatie van occult gastro-intestinaal bloedverlies benadrukt dat een afwijkend resultaat niet verklaard mag worden door het gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur of vitamine K-antagonisten.<sup>233</sup> Integendeel, men vermoedt dat bij gebruik van deze medicatie pathologische letsels sneller geneigd zijn om te bloeden (en sneller gevonden worden). Tijdens de LOK-toetsingen van deze aanbeveling konden de meeste huisartsen zich vinden in de nutteloosheid van het hertesten van een afwijkende FIT. Heel af en toe wordt het wel gebruikt om een patiënt alsnog te kunnen overtuigen een coloscopie te laten doen. Tijdens de toetsingen werd toegegeven dat de opvolging na een afwijkende FIT zou kunnen verbeteren. Maar er werd ook benadrukt dat het hier om een gedeelde verantwoordelijkheid gaat van niet alleen de huisarts, maar ook de patiënt zelf. Sommige huisartsen contacteerden actief hun patiënten. Soms zelf vooraleer de patiënt de brief ontvangen heeft om hem mee te delen dat hij een brief met een afwijkend resultaat zal ontvangen. Een sensibilisatiebrief gericht aan de deelnemer kan hierbij een hulpmiddel zijn.

# HOE VROEGTIJDIGE OPSPORING VAN DIKKEDARMKANKER IMPLEMENTEREN IN DE EERSTELIJNSPRAKTIJK?

---

## Aanbeveling

- Het algemeen georganiseerd screeningsprogramma (55- t.e.m. 74-jarigen) heeft de voorkeur boven opportunistische screening via de eerstelijnszorg (*GRADE 1C*).
  - De huisarts screent de populatie die buiten het bevolkingsonderzoek valt: 50- t.e.m. 54-jarigen met gewoon risico en personen met verhoogd familiaal of genetisch risico (*GPP*).
  - De huisarts geeft correcte informatie en advies aan de uitgenodigden van het bevolkingsonderzoek (*GPP*).
  - De huisarts stelt correcte informatie ter beschikking om personen die uitgenodigd worden voor deelname aan het screeningsprogramma, te kunnen helpen bij de geïnformeerde motivatie (*GPP*).
  - Bespreek bij een afwijkende FIT het belang van coloscopie als enige correcte follow-up (*GPP*).
- 

## Toelichting

De huisarts (of eerstelijnswerker) heeft als vertrouwenspersoon een cruciale rol in het adviseren van 50- t.e.m. 74-jarigen om zich te laten screenen op dikkedarmkanker. De huisarts raadt patiënten van 50 t.e.m. 54 jaar (die momenteel nog niet uitgenodigd worden door het Vlaamse bevolkingsonderzoek) een FIT aan (via labo van de huisarts, niet gratis) en informeert deze leeftijdsgroep over het bevolkingsonderzoek waarvoor zij vanaf 55 jaar in aanmerking komen. Voor alle 55- t.e.m. 74-jarigen bestaat de rol van de huisarts erin om te informeren over het algemeen Vlaamse bevolkingsonderzoek. Huisartsen zijn daarvoor ook voldoende op de hoogte van de werking van dit programma en kunnen zo de patiënt helpen bij de geïnformeerde motivatie (onder meer over de voor- en nadelen, risico's vervolgonderzoek). Tot slot krijgen personen met een verhoogd risico ook het correcte advies voor screening en opvolging.

Bij een afwijkende FIT is het belangrijk te adviseren om hieraan correcte follow-up te geven, namelijk een volledige coloscopie. Ook hierin heeft de huisarts een belangrijke adviserende rol. Op de website van Domus Medica kan men terecht voor specifieke materialen via het dossier over 'dikkedarmkankerscreening', zoals onder andere een patiëntenfolder en informatie over het bevolkingsonderzoek.<sup>234</sup>

## Onderbouwing

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de vorige Domus Medica-richtlijn, de EU-richtlijn en de Vlaamse context. De EU-richtlijn geeft expliciet aan dat een algemeen screeningsprogramma, en geen opportunistische screening via de huisarts, de voorkeur heeft.

**SAMENVATTEND**

De richtlijnen raden huisartsen af binnen de doelgroep van het bevolkingsonderzoek zelf FOBT's te laten uitvoeren. Een georganiseerd screeningsprogramma waarborgt kwaliteit en monitoring; over-screening moet worden vermeden en kosteneffectiviteit moet zo hoog mogelijk blijven.

De huisarts heeft – als vertrouwenspersoon – een sleutelrol in het opvolgen van een afwijkende FIT uit het bevolkingsonderzoek. Daarnaast heeft de huisarts een cruciale taak in het opvolgen van patiënten die niet tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek behoren (50-54-jarigen). Ook is belangrijk dat de huisarts de familiale en persoonlijke voorgeschiedenis kent om individuele risicofactoren te kunnen bepalen. De huisarts bespreekt de meest efficiënte opvolging of verwijst personen met een verhoogd risico door naar een specialist. Ook de 55- t.e.m. 74-jarigen die wel uitgenodigd worden, maar twijfels hebben over hun deelname, raadplegen hun huisarts. Die kan dan helpen om samen tot een geïnformeerde keuze te komen. De huisarts moet daarvoor op de hoogte zijn van de verschillende aspecten van het bevolkingsonderzoek: wie wordt uitgenodigd, wat is het risico op dikkedarmkanker, wat zijn de voor- en nadelen van deelname, belang van coloscopie als enige correcte follow-up n.a.v. een afwijkende FIT (en de onzin van het herhalen van een stoelgangtest),...?

Via Vitalink/Patient Health Viewer kunnen huisartsen informatie bekomen over deelname aan het bevolkingsonderzoek (wanneer laatste uitnodiging, wanneer volgende uitnodiging).

**Betrokkenheid van huisartsen in het georganiseerd screeningsprogramma**

De EU-richtlijn benadrukt dat de eerstelijnszorg betrokken moet worden in het proces van screening door correcte informatie te geven aan de doelgroep.<sup>235</sup> De betrokkenheid van huisartsen blijkt effectief in het verhogen van de respons, maar het effect is afhankelijk van de bereidwilligheid tot medewerking van de huisarts.<sup>236,237</sup> Kennis, attitudes en voorkeuren van de huisarts zijn cruciaal in het verhogen van respons bij een georganiseerd programma. Kwalitatief onderzoek (semigestructureerde interviews bij 32 huisartsen) toonde aan dat huisartsen over de nodige informatie over het screeningsprogramma moeten beschikken om op een effectieve manier het screeningsprogramma aan te bevelen.<sup>238</sup>

Huisartsen kunnen het bewustzijn van het risico op dikkedarmkanker verbeteren en de voordelen van screening overbrengen, alsook de weigerachtigheid t.a.v. screening bij patiënten verminderen. Huisartsen dienen daarom over voldoende informatie te beschikken wat het screeningsprogramma betreft en de nodige informatie en/of opleiding krijgen om patiënten te helpen bij de geïnformeerde keuze m.b.t. vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker. De training omtrent het screeningsprogramma omvat idealiter volgende aspecten:

- informatie over dikkedarmkanker: diagnose, behandeling, prognose, stadia en belang van vroegtijdige detectie;
- informatie over screening in het algemeen: doelstelling van screening, mogelijke voor- en nadelen van screening, belang van kwaliteitswaarborging;
- informatie over de organisatie van het screeningsprogramma en de rol van de huisarts in dit programma;

- training in risicocommunicatie: een goede risicocommunicatie verhoogt de tevredenheid van het individu over de genomen beslissing, waardoor ook de relatie met de huisarts als vertrouwenspersoon verbetert. Een dergelijke positieve relatie met de patiënt komt ook ten goede aan de mogelijke motiverende rol die een huisarts kan spelen bij advies omtrent screeningsonderzoeken.

Eén Cochrane review uit 2013 m.b.t. patiëntenparticipatie includeerde 41 studies met in totaal 28 700 participanten waarbij informatie over persoonlijk risicoprofiel gegeven werd aan de patiënt (over borstkanker en dikkedarmkanker).<sup>239</sup> 45,2% (592/1309) van de deelnemers die informatie over hun persoonlijke risicoprofiel kregen, kon een geïnformeerde keuze maken, versus 20,2% (229/1135) van de deelnemers die enkel algemene risico-informatie kregen. 32 van de 41 studies keken ook naar aantal gescreenden na deze interventie. De interventie (risicocommunicatie op maat of algemeen) resulteerde slechts in een kleine toename in aantal uitgevoerde screenings. Deze kleine toename in screening kon overigens niet worden toegeschreven aan die geïnformeerde keuze.

Uit de LOK-toetsingen bleek dat er een grote vraag is naar transparantie over het bevolkingsonderzoek. Niet alle huisartsen zijn volledig vertrouwd met het uitnodigingsalgoritme (wie wordt uitgenodigd, wie niet, wanneer eerste uitnodiging, interval tussen uitnodigingen en na coloscopie,...). Afwijkende FIT-resultaten uit het bevolkingsonderzoek zouden automatisch geflagd moeten kunnen worden, maar niet alle softwarepakketten laten dit toe. Huisartsen op voorhand een lijst bezorgen wie er dat jaar uitgenodigd zal worden, is praktisch niet haalbaar wegens het flexibele algoritme n.a.v. exclusies (coloscopie afgelopen tien jaar, stoelgangtest afgelopen twee jaar,...) en afmeldingen en weigeringen die bij het CvKO toekomen via de doelgroep. Wel kunnen huisartsen (en patiënten) ook via Vitalink/Patient Health Viewer per patiënt nagaan wanneer die door het bevolkingsonderzoek werd uitgenodigd, wat het resultaat was en wanneer de volgende uitnodiging verstuurd zal worden.

Daarnaast heeft de huisarts een belangrijke rol in het opvolgen van een afwijkende FIT. Elke afwijkende FIT zou opgevolgd moeten worden door een volledige coloscopie, maar dit gebeurt bij 9,4% niet (data CvKO voor screeningsjaar 2016). Het CvKO werkt een faalveiligheidssysteem uit om deze personen een sensibilisatiebrief te bezorgen (met advies om alsnog een coloscopie te laten uitvoeren) en brengt de huisarts hier dan ook van op de hoogte.

### **Een georganiseerd programma waarborgt kwaliteit en monitoring**

De EU-richtlijn benadrukt dat huisartsen niet aangemoedigd mogen worden om voor de patiënten binnen de doelgroep van het bevolkingsonderzoek parallel zelf FOBT's uit te voeren op individuele basis, aangezien de essentiële kwaliteitswaarborging voorop staat en dan niet meer verzekerd kan worden. Een review<sup>240</sup> toont aan dat vergeleken met

opportunistische screening, een georganiseerd screeningsprogramma meer aandacht heeft voor de kwaliteitswaarborging van het hele proces, inclusief de follow-up van deelnemers<sup>241</sup>. Een georganiseerd screeningsprogramma beschermt het individu meer tegen de nadelen van screening, waaronder overscreening, gebrek aan kwaliteitswaarborging en gebrek aan follow-up bij een afwijkend resultaat. Daarnaast rapporteren georganiseerde screeningsprogramma's (op basis van Europese indicatoren) epidemiologische data, in nauwe samenwerking met centrale kankerregisters zodat de incidentie van kanker en mortaliteit door kanker opgevolgd kan worden (ter evaluatie van het screeningsprogramma).

Regelmatig bezoek aan de huisarts vergroot de kans op screening<sup>242</sup>, maar een georganiseerd screeningsprogramma zorgt ervoor dat screening niet afhankelijk is van het al dan niet regelmatig bezoek aan een huisarts<sup>243</sup> en verlaagt de kans op overscreening, wat zowel belangrijk is op individueel niveau (de risico's minimaliseren voor de deelnemer, aantal vals-positieven), als op macroniveau (aantal coloscopies beperken, kosteneffectiviteit)<sup>244</sup>. De kosteneffectiviteitsstudie op basis van het huidig lopende bevolkingsonderzoek toonde ook aan dat systematische screening dubbel zo kosteneffectief is als opportunistische screening.<sup>245</sup>

De auteurs willen benadrukken dat een belangrijke taak blijft weggelegd voor de huisarts om patiënten te screenen die tot de doelgroep behoren (50- t.e.m. 54-jarigen) maar voorlopig buiten de scope van het bevolkingsonderzoek vallen. Daarnaast is het ook belangrijk dat de huisarts de hoogrisicopersonen identificeert en laat opvolgen.

### **Belang van sensibiliseren van bepaalde subgroepen**

Volgens de EU-richtlijn zouden huisartsen minder geneigd zijn bepaalde etniciteiten, personen met een slechte toegankelijkheid tot gezondheidszorg en personen met een lage socio-economische status te adviseren om zich te laten screenen op dikkedarmkanker.<sup>246</sup> Deze bevindingen suggereren dat ontbrekend of onvolledig advies een belangrijke determinant is in de socio-economische gradiënt in deelname aan screeningsprogramma's. Vergeleken met opportunistische dikkedarmkankerscreening zou georganiseerde screening leiden tot een hogere algemene respons en ook tot een daling van ongelijkheid in respons tussen verschillende sociale groepen.<sup>247</sup> Huisartsen hebben een belangrijke rol in het advies verlenen aan niet-deelnemers, in het bijzonder bij lagere socio-economische groepen. Daarnaast hebben zij als huisarts en als vertrouwenspersoon een sleutelrol in het adviseren én opvolgen van een afwijkend resultaat. Het is cruciaal dat huisartsen de resultaten van het screeningsprogramma ontvangen.

In een recente studie van het CvKO werd het socio-economisch profiel van niet-deelnemers aan het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker (en Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker) in kaart gebracht.<sup>248</sup> Met behulp van een koppeling van CvKO-data over deelname met verschillende variabelen van de Kruispuntbank Sociale Zekerheid werd aangetoond dat er wel degelijk een sociale gradiënt is in deelname (2013 en 2014).



Zo blijken vrouwen en de middelste leeftijdscategorieën (61-65- en 66-70-jarigen) meer deel te nemen, maar de verschillen zijn niet heel groot. Na controle voor leeftijd en geslacht blijken personen met een verhoogde tegemoetkoming, werkzoekenden, personen met een leefloon, personen met een tegemoetkoming voor handicap significant minder deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek. Daarnaast nemen ook mannen en vrouwen met een lage werkintensiteit, zeer lage werkintensiteit (arbeidsvolume op gezinsniveau onder armoederisico) en geen betaald werk minder deel, vergeleken met de referentiecategorie (hoge werkintensiteit). Met uitzondering van Nederlanders woonachtig in Vlaanderen nemen mannen en vrouwen waarvan de eerste nationaliteit bij geboorte niet-Belgisch is, minder deel dan de autochtone bevolking. In het bijzonder personen met Turkse nationaliteit, Maghreb, andere Afrikaanse landen, andere Aziatische landen en Oost-Europa (niet-EU) hebben een kleine kans op deelname aan het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker. Doen ze wel mee, dan blijken ze ook minder kans te hebben op correcte follow-up na een afwijkende FIT. Het percentage geen of incorrecte follow-up is significant hoger bij mannen, de oudste leeftijdscategorieën en bij personen met een verhoogde tegemoetkoming en lagere werkintensiteit.<sup>249</sup>

Het CvKO voerde ook focusgroepen uit om motieven om niet deel te nemen in kaart te brengen bij 'modale' Vlamingen en bij Turkse Vlamingen.<sup>250</sup> Belangrijkste motieven om niet deel te nemen zijn: uitstelgedrag, onderzoek is niet van toepassing (geen klachten of geen verhoogd familiaal risico), onvoldoende geïnformeerd zijn en emotionele beladenheid van het thema (dikkedarm)kanker. Persoonlijk contact – bijvoorbeeld met de huisarts die hen hierover persoonlijk aanspreekt en informeert – alsook het horen van verhalen van deelnemers, zou hen kunnen overhalen om toch deel te nemen. Bij Turkse Vlamingen blijkt de taalbarrière de belangrijkste reden om niet deel te nemen. Er bleek wel degelijk interesse in het thema. Het mobiliseren via verenigingen (moskee) in de eigen taal zou wel succesvol kunnen zijn. Ook de huisarts zou hierin een rol kunnen spelen, hoewel de taalbarrière ook hier een mogelijk probleem vormt.

De huisarts heeft dan ook een cruciale rol om deze subgroepen te informeren over het bevolkingsonderzoek zodat zij ook een geïnformeerde keuze kunnen maken. Uit de LOK-toetsingen bleek dat huisartsen kampen met een tijdsdruk en het praktisch niet haalbaar is om extra tijd te investeren in bepaalde subgroepen die significant minder deelnemen aan screening, en waar reeds cruciale tijd geïnvesteerd wordt in andere thema's die op dat ogenblik bij deze doelgroep prioriteit krijgen.

### **Geïnformeerde keuze**

Steeds meer staat het maken van een geïnformeerde keuze centraal bij elke beslissing m.b.t. de eigen gezondheid. De huisarts heeft hierin als vertrouwenspersoon een cruciale rol in het adviseren van 50- t.e.m. 54-jarigen die nog niet uitgenodigd worden voor het bevolkingsonderzoek, alsook van de 55- t.e.m. 74-jarigen die wel uitgenodigd wor-

den, maar twijfels hebben over hun deelname. In beide gevallen kan de huisarts correcte informatie en advies op maat geven. De belangrijkste informatie omvat het risico op het krijgen van dikkedarmkanker, de voor- en nadelen van screening met FIT, wanneer men best niet deelneemt, wat de mogelijke resultaten zijn en wat het eventuele vervolgonderzoek inhoudt (tabel 17).

Informatie over het risico op dikkedarmkanker kan men terugvinden op de website van het CvKO.<sup>251</sup> Zo hebben mannen in de leeftijdscategorie van 55 t.e.m. 74 jaar 1 kans op 20 op het krijgen van dikkedarmkanker, vrouwen 1 kans op 32. De risico's worden weergegeven per leeftijdscategorie en geslacht.

**Tabel 17: Voor- en nadelen van deelname aan het Vlaams Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker.**

Voordelen	Nadelen
Kans op vroegtijdig detecteren van dikkedarmkanker waardoor de behandeling vaak minder zwaar is en de kans op genezing groter	Angst door het wachten op het resultaat (deelnemer ontvangt binnen de 14 kalenderdagen na analyse in het labo het resultaat per post)
Deelname bevolkingsonderzoek en analyse in het labo zijn gratis	Bij afwijkend resultaat wachten op het vervolgonderzoek en op het resultaat van de coloscopie
Staal kan men eenvoudig thuis nemen	Mogelijkheid van vals-positieven en vals-negatieven (intervalkanker)
	Onderzoek is een momentopname, nooit 100% zekerheid
Kwaliteit van het onderzoek is gegarandeerd: o.m. meest geschikte test en afkapwaarde	Mogelijke complicaties bij coloscopie (bloeding of perforatie)

Het is belangrijk dat de huisarts ook aangeeft **wanneer deelname aan het bevolkingsonderzoek minder aangewezen** is: als men de afgelopen tien jaar dikkedarmkanker heeft gehad of een volledige coloscopie heeft laten uitvoeren, de afgelopen twee jaar reeds een FOBT heeft laten uitvoeren (krijgen dan ook geen uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek), als men de afgelopen vier jaar een virtuele coloscopie heeft gehad of men bepaalde klachten of een verhoogd risico heeft. Het optimale screeningsinstrument is een FIT. De persoon wordt aangeraden een FIT te laten uitvoeren, maar na het informeren over voor- en nadelen en het bespreken van alle mogelijke opties, bestaat de mogelijkheid om niet deel te nemen of een andere screeningsmethode (bijvoorbeeld coloscopie) te verkiezen.<sup>252</sup> Het is belangrijk dat de huisarts de familiale en persoonlijke voorgeschiedenis kent om individuele risicofactoren te kunnen bepalen. De huisarts bespreekt daarom de meest efficiënte opvolging of verwijst hem of haar door naar een specialist.

### **Bespreking resultaat en correcte follow-up n.a.v. afwijkende FIT**

De huisarts bespreekt ook best het mogelijke resultaat van deelname aan het bevolkingsonderzoek: bij circa 95 op 100 mensen blijkt de FIT niet afwijkend (<75 ng/ml).

Er is dan geen verder onderzoek nodig en men ontvangt automatisch twee jaar na het laboresultaat een nieuwe uitnodiging (indien nog in leeftijdscategorie 55 t.e.m. 74 jaar). Voor het screeningsjaar 2016 bleek 6,6% (in 2015 was dit nog 7,5%) van de testen uit het bevolkingsonderzoek afwijkend ( $\geq 75$  ng/ml) en is een volledige coloscopie het enige aangewezen vervolgonderzoek. Bij een afwijkende FIT bewaakt de huisarts de verdere opvolging (de huisarts ontvangt ook de afwijkende resultaatsbrief, enkele dagen voor de deelnemer) en geeft de huisarts de deelnemer informatie over de betekenis van een afwijkende FIT. Bij 9 op 10 gevallen gaat het niet om dikkedarmkanker, maar in 6 op 10 vindt de specialist poliepen of in 3 op de 10 wordt er niets gevonden (vals-afwijkende FIT). Slechts bij 1 op 10 mensen blijkt het effectief om dikkedarmkanker te gaan. De afwijkende FIT herhalen is medisch niet correct wegens het intermitterend bloeden van poliepen. Het correcte beleid na elk afwijkend resultaat (ook bij aambeien en zichtbaar rood bloedverlies) is een volledige coloscopie. Poliepen bloeden niet altijd. Als een tweede stoelgangtest niet afwijkend is, geeft dat een vals gevoel van gerustheid. Het bevolkingsonderzoek is maar efficiënt als er op afwijkende resultaten een coloscopie volgt. Het verloop van het ontstaan van een poliep tot een kanker is een heel erg traag proces van ongeveer tien jaar.

Als het resultaat van de coloscopie na een afwijkende FIT negatief was (er werden geen afwijkingen gevonden en de coloscopie gebeurde op een kwaliteitsvolle manier), kan men tien jaar gerust zijn. De patiënt ontvangt ook pas na tien jaar (indien nog in de leeftijdscategorie) een nieuwe uitnodiging met FIT. Als de coloscopie afwijkend was, maar er bijvoorbeeld wel poliepen werden gevonden, dan zal de maag-darmspecialist adviseren om na een aantal jaren al terug te komen voor een coloscopie (afhankelijk van het aantal poliepen en de grootte van de poliep). Bij personen ouder dan 74 jaar is het niet wetenschappelijk aangetoond dat de voordelen van screening opwegen tegen de nadelen. Wel kan – als men gezond is – een FIT om de twee jaar overwogen worden.

### **Vitalink en Patient Health Viewer**

Vitalink is een platform van de Vlaamse overheid voor het veilig elektronisch delen van gegevens. Met dit systeem kunnen huisartsen, thuisverpleegkundigen en apothekers digitale gegevens over hun patiënten eenvoudig en veilig met elkaar delen. De patiënt geeft daarvoor eerst toestemming. Dankzij Vitalink kunnen de zorgverleners beter samenwerken en hun patiënten de best mogelijke zorg en begeleiding geven. Het platform bevat informatie over vaccinaties, geneesmiddelengebruik (medicatieschema), een samenvatting van het elektronisch medisch dossier én wat vele huisartsen niet weten, bevat het ook informatie over de deelname aan bevolkingsonderzoeken naar kanker. Men kan deze gegevens zelf ook online raadplegen via de Patient Health Viewer. Al deze gegevens worden weergegeven per jaar per bevolkingsonderzoek (wanneer laatste uitnodiging, wanneer men deelnam, vervolgonderzoek nodig of niet en wanneer men de volgende uitnodiging krijgt).

## KERNBOODSCHAPPEN

### Bepaling van het risicoprofiel

- Bepaal het risicoprofiel voor het ontwikkelen van dikkedarmkanker. De erfelijke vormen van dikkedarmkanker zijn uitgesloten van een standaard screeningsprogramma (*GRADE 1C*).
- Leeftijd boven de 50 jaar is de belangrijkste risicofactor voor de ontwikkeling van dikkedarmkanker (*GRADE 1C*). Dit geeft geen aanleiding tot een verhoogd risico.
- Onderstaande risicofactoren geven aanleiding tot een verhoogd risico op dikkedarmkanker:
  - **een persoonlijke risicoaandoening:**
    - sinds acht jaar lijden aan een actieve inflammatoire darmziekte (Colitis Ulcerosa of ziekte van Crohn met colonaantasting) (*GRADE 1C*);
    - persoonlijke voorgeschiedenis van hoogrisico-adenomen of een hoogrisico serrated poliep (*GRADE 1C*).
  - **een familiale risicoaandoening:**
    - een eerstegraadsverwant met een erfelijke vorm van dikkedarmkanker zoals Familiële Adenomatosis Poliposis (FAP), Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer (HNPCC) of zelf drager zijn van de mutatie van het FAP- of HNPCC-syndroom (*GRADE 1B*);
    - een eerstegraadsverwant met dikkedarmkanker of hoogrisico-adenomen. Als meer dan één eerstegraadsverwant of de leeftijd bij het vaststellen van dikkedarmkanker/ hoogrisico-adenoom bij de eerstegraadsverwant jonger is dan 60 jaar, stijgt het risico aanzienlijk (*GRADE 1C*).
  - **levensstijlfactoren:**
    - het overmatig eten van rood en met rood vlees bewerkte charcuterie (>500 gram/week), een tekort aan vezels, en in nog onduidelijke mate het metabool syndroom, roken, overgewicht en sedentaire levensstijl hebben invloed op het ontwikkelen van dikkedarmkanker (*GRADE 2C*).

### Personen zonder verhoogd risico

- Raad uw patiënt van 50 t.e.m. 54 jaar (zonder verhoogd risico) een immunochemische fecaal occult bloedtest (FIT) aan (*GRADE 1B*).
- Raad uw patiënt van 55 t.e.m. 74 jaar aan deel te nemen aan het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker (*GPP*).

### Personen met een verhoogd risico

- Screening d.m.v. coloscopie heeft de voorkeur bij patiënten met een verhoogd (familiaal of persoonlijk) risico (*GRADE 1B*).
- Overweeg vervroegde screening d.m.v. coloscopie vanaf 40 jaar of vanaf tien jaar vóór de diagnose van dikkedarmkanker bij het (jongste) familielid (met uitzondering van FAP en HNPCC) bij:

- **personen met 1 eerstegraadsverwant:**
  - met dikkedarmkanker die gediagnosticeerd is <60 jaar (*GRADE 1C*);
  - met gevorderde of multiple adenomen die gediagnosticeerd is <60 jaar (*GRADE 1C*);
- **personen met >1 eerstegraadsverwant:**
  - met dikkedarmkanker ongeacht de leeftijd bij diagnose (*GRADE 1C*);
  - met gevorderde of multiple adenomen ongeacht de leeftijd bij diagnose (*GRADE 1C*).
- Adviseer opvolging in de tweede lijn en individueel aangepaste, vervroegde screening bij:
  - familiale voorgeschiedenis van hereditaire syndromen (zoals o.a. FAP en HNPCC) (*GPP*);
  - persoonlijke voorgeschiedenis van risicoaandoeningen (zoals >8 jaar inflammatoir darmlijden, hoogrisico-adenomen) (*GPP*).

### **Opvolging van een negatief (niet-afwijkend) screeningsresultaat**

- Raad uw patiënt van 55 t.e.m. 74 jaar aan om te blijven deelnemen aan het Vlaams Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker (*GPP*).
- Raad uw patiënt die niet tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek behoort (50 t.e.m. 54-jarigen), om de twee jaar screening aan door middel van FIT (*GRADE 1B*).
- Raad na vroegtijdige opsporing door middel van een stoelgangtest met een negatief resultaat om de twee jaar screening aan door middel van FIT (*GRADE 1B*).
- Raad aan om na vroegtijdige opsporing door middel van een coloscopie met een negatief resultaat ten vroegste te screenen na tien jaar (*GRADE 2C*).

### **Opvolging van een positief (afwijkend) screeningsresultaat**

- Elke positieve FIT dient door een volledige coloscopie te worden opgevolgd (*GRADE 1B*).
- Het herhalen van een afwijkende FIT wordt afgeraden (*GPP*).

### **Vroegtijdige opsporing in de eerstelijnspraktijk**

- Het algemeen georganiseerd screeningsprogramma (55-74-jarigen) heeft de voorkeur boven opportunistische screening via de eerstelijnszorg (*GRADE 1C*).
- De huisarts screent de populatie die buiten het bevolkingsonderzoek valt: 50- t.e.m. 54-jarigen met gewoon risico en personen met verhoogd familiaal of genetisch risico (*GPP*).
- De huisarts geeft correcte informatie en advies aan de uitgenodigden van het bevolkingsonderzoek (*GPP*).
- De huisarts stelt correcte informatie ter beschikking om personen die uitgenodigd worden voor deelname aan het screeningsprogramma te kunnen helpen bij de geïnformeerde motivatie (*GPP*).
- Bespreek bij een afwijkende FIT het belang van coloscopie als enige correcte follow-up (*GPP*).

## AANDACHTSPUNTEN EN RANDVOORWAARDEN

### 50-54-jarigen

Op dit ogenblik behoort de groep 50- t.e.m. 54-jarigen (nog) niet tot de doelgroep van het Vlaamse Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker. Zolang dit niet verandert, blijft het een belangrijke taak van de huisarts om ook bij deze groep te screenen naar dikkedarmkanker m.b.v. een FIT.

### FIT en geen gFOBT

Huisartsen moeten FIT kunnen bestellen bij het labo waarmee ze samenwerken (zodat er geen gFOBT's meer worden uitgevoerd). Let op: bij een FIT via de huisarts op 54 jaar, ontvangt hij of zij pas twee jaar (en dus op 56 en niet op 55 jaar) na de laatste FIT via de huisarts (op basis van aanrekenen nomenclatuur door het labo) een gratis stoelgangtest via het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker.

### Betrokkenheid en kennis van de huisarts

De huisartsen moeten over het bestaande screeningsprogramma de nodige informatie ontvangen en weten waar ze met specifieke vragen terecht kunnen. Huisartsen ontvangen het resultaat per post of elektronisch (de voorkeur kunnen zij doorgeven aan het CvKO). Hiervoor moet de deelnemer op het deelnameformulier wel de correcte arts invullen. Enkel afwijkende resultaatsbrieven worden automatisch ook altijd per post verstuurd, ook al geeft de huisarts correspondentie via het elektronisch pakket op als voorkeur. Huisartsen ontvangen het afwijkende FIT-resultaat enkele dagen voor de deelnemer. De huisarts staat mee in voor correcte opvolging van een afwijkende FIT. De resultaatsbrief bestaat enkel uit 'afwijkend' of 'niet-afwijkend' resultaat en de datum van labo-analyse. Het specifieke laboresultaat (in ng/ml) kan wel door de arts opgevraagd worden bij het CvKO, maar inhoudelijk heeft dit geen meerwaarde. Elke afwijkende FIT ( $\geq 75$  ng/ml) moet worden opgevolgd door een volledige coloscopie. De huisarts heeft hierin een belangrijke sensibiliserende taak zodat deze opvolging ook plaatsvindt en verwijst door wanneer nodig.

Huisartsen moeten FIT's kunnen bestellen om de doelgroep van 50-54-jarigen ook een stoelgangtest te kunnen laten uitvoeren. De huisarts dient op de hoogte te zijn van de familiale voorgeschiedenis van de patiënt om correct advies te geven en door te verwijzen indien nodig.

Huisartsen gaven in LOK-sessies aan dat implementatiemiddelen, zoals een korte samenvatting van de aangepaste richtlijn en steekkaart m.b.t. risicofratificatie, wenselijk zijn.

Effect van training van huisartsen op respons: er is weinig informatie beschikbaar over het effect van opleidingen aan huisartsen op de respons in een algemeen screeningsprogramma. De EU-richtlijn verwijst naar drie methodologisch goed onderbouwde RCT's

die het effect van opleidingsprogramma's voor huisartsen in kaart brachten. Twee ervan tonen een significant effect aan, maar de derde bevestigt deze bevindingen niet.

In een eerste RCT (US) werden acht praktijken met 63 huisartsen at random verdeeld over een interventiegroep met opleiding over dikkedarmkanker (epidemiologie, risicostratificatie, richtlijnen en screeningsmethoden, gedragsmatige aanpak om screening te verhogen, barrières voor screening, geïnformeerde keuze) en een controlegroep zonder deze opleiding. De interventie verhoogde screening op dikkedarmkanker significant met 16% in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep (adjusted OR 2,25; 95%-BI: 1,67-3,04;  $p < 0,001$ ) (tot één jaar na de interventie).<sup>253</sup>

In een tweede RCT (ook Amerikaans) werden 94 huisartsen at random verdeeld over een controlegroep en een interventiegroep.<sup>254</sup> De interventiegroep kreeg een opleidingsprogramma aangeboden. 9652 patiënten werden opgevolgd voor twee jaar, 3732 patiënten voor vijf jaar. Er bleek geen significante toename in screening op dikkedarmkanker bij patiënten van huisartsen uit de interventiegroep.

In een derde RCT bestond de interventie uit een 2-uur durende workshop over de rationale achter en richtlijnen voor dikkedarmkankerscreening en over het bevorderen van communicatie met patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden. De patiënten van artsen uit de interventiegroep kregen significant meer de aanbeveling om zich te laten screenen op dikkedarmkanker en ook het percentage gescreende personen (FOBT, FS of coloscopie) was groter in de interventiegroep (41,3% in interventiegroep versus 32,4% in controlegroep;  $p = 0,003$ ).<sup>255</sup>

Een bijkomende, kleine Franse RCT bestudeerde het effect van communicatietraining aan huisartsen op dikkedarmkankerscreening. De respons op de screening was 36,7% bij patiënten van huisartsen in de interventiegroep (die een 4-uur durende training hadden gekregen) vergeleken met 24,5% in de controlegroep ( $p < 0,05$ ).<sup>256</sup> Het gaat hier om een kortetermijneffect. De follow-up van deze studie duurde zeven maanden. Er is geen informatie beschikbaar over langere termijneffecten.

## **Patiëntenbetrokkenheid**

Er bestaat nog geen cultuur van het betrekken van patiënten bij de ontwikkeling van richtlijnen. Er is bij Domus Medica nood aan een gedeelde visie en een vooropgestelde methodologie over hoe men tot patiëntenvertegenwoordiging kan komen, zowel in het algemeen als bij het ontwikkelen van richtlijnen. Het is belangrijk om ook patiëntenervaringen (inclusief voor- en nadelen) in kaart te brengen.

In de Antwerpse pilootstudie<sup>257</sup> (voorloper huidige bevolkingsonderzoek) en in het huidige bevolkingsonderzoek (online enquête, 52 733 respondenten en focusgroepen bij niet-deelnemers<sup>258</sup>) werden de ervaringen van deelnemers en motieven bij niet-deelnemers onderzocht. De belangrijkste resultaten bij deelnemers uit beide studies waren: een grote tevredenheid van duidelijkheid van informatiemateriaal o.m. uitnodigingsbrief, overgrote meerderheid vond de stoelgangtest gemakkelijk uitvoerbaar; opvangpapier werd als

minder gebruiksvriendelijk ervaren, belangrijk voordeel dat het onderzoek gratis wordt aangeboden. In de pilootstudie was er ook een duidelijke voorkeur voor ontvangst van de uitnodiging en test per post (tijdens pilootstudie werden twee uitnodigingsmethoden gehanteerd: test via de huisarts of test rechtstreeks per post). Uit de online enquête uit het huidige bevolkingsonderzoek bleek verder dat deelnemers veel vragen hadden bij ontvangst van de afwijkende resultaatsbrief. 30% van de groep die geen coloscopie liet uitvoeren n.a.v. afwijkende stoelgangtest, gaf aan dat dit beslist werd door huisarts of specialist en meer dan 95% zou bij volgende uitnodiging opnieuw meedoen. Motieven om niet deel te nemen werden onderzocht m.b.v. focusgroepen. Uit een review uit 2013 (41 studies, n=28 700) bleek dat het maken van een persoonlijk risicoprofiel leidt tot een geïnformeerde keuze (45,2% versus 20,2% bij personen die algemene risico-informatie kregen), hoewel dit slechts in een kleine toename van aantal uitgevoerde screenings leidde.<sup>259</sup> Manama's (van vóór de start van het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker, diepte-interviews bij 15 patiënten en 15 artsen) toonden aan dat patiënten globaal positief waren t.a.v. screening (10/15).<sup>260</sup> Toch wogen de voordelen van dikkedarmkankeropsporing nog niet op t.o.v. de nadelen. De drie belangrijkste barrières voor deelname waren: geen darmklachten hebben (12/15), niet bezig zijn met dikkedarmkanker (andere prioriteiten) (11/15) en angst voor (complicaties van) het onderzoek (10/15). Als belangrijkste bevorderende factoren kwamen aan bod: gerustgesteld willen worden (8/15), motivatie tot screening door de huisarts (8/15) en familie/kennissen met dikkedarmkanker (6/15). Wel zou elke patiënt deelnemen, als de huisarts dit adviseert. Huisartsen zouden meer screenen als er een duidelijkere richtlijn was.

## TOETSELEMENTEN

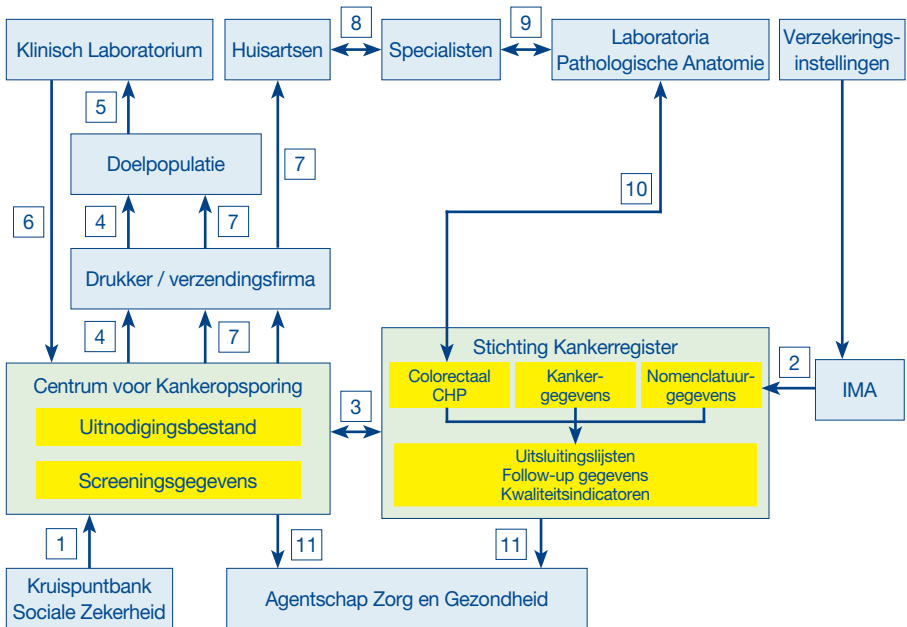
Het CvKO en SKR publiceren jaarlijks een rapport met daarin de belangrijkste indicatoren van het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker.<sup>261</sup> De EU-richtlijn wordt hierbij als gouden standaard genomen om het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker te evalueren. De eerste resultaten sinds de opstart van het bevolkingsonderzoek (screeningsjaar 2013) werden recent gepubliceerd in een artikel.<sup>262</sup> Recentere gegevens vindt men terug in het jaarrapport 2017.<sup>263</sup>

De huidige participatiegraad bedraagt 54,5% (waarvan 46% voor de herinnering). 6,6% van de deelnemers in 2016 had een afwijkende FIT en werd doorverwezen voor een coloscopie. De PPV was voor invasieve kanker bij een eerste screening 6,2%, voor een in situ kanker ook 6,2%, voor adenomen 48,4% (2016). De lage graad aan vervolgonderzoek door coloscopie (85,6% in 2015) en een gebrek aan opvolging (9,4%) na een positieve FIT (cijfers 2015, follow-up gegevens 2016 nog onvolledig) dient verder onderzocht te worden en te verbeteren in de toekomst. De organisatie en evaluatie van het bevolkingsonderzoek wordt weergegeven in *figuur 5*, uit het jaarrapport van CvKO/SKR van 2017.

De kwaliteitsindicatoren voor dikkedarmkankeropsporing (uit de EU-richtlijn) worden in *tabel 18* samengevat.



**Figuur 5: Organisatie en evaluatie van het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker.**



1. Overdracht van doelpopulatie van de Kruispuntbank Sociale Zekerheid naar het Centrum voor Kankeropsporing
2. Overdracht van nomenclatuurgegevens vanuit de Verzekeringsinstellingen, via het InterMutualistisch Agentschap (IMA), naar de Stichting Kankerregister
3. Bidirectionele uitwisseling van gegevens en uitsluitingslijsten tussen het Centrum voor Kankeropsporing en de Stichting Kankerregister
4. Overdracht van uitnodigingsbestand naar externe verwerker die instaat voor het drukwerk en de verzending van de uitnodigingen en de FIT
5. Opsturen van stoelgangstaal door doelpopulatie naar het klinische laboratorium via post
6. Resultaatsmededeling vanuit het klinische laboratorium naar het Centrum voor Kankeropsporing
7. Resultaatsmededeling vanuit het Centrum voor Kankeropsporing naar de doelpopulatie en naar de huisartsen
8. Communicatie tussen huisarts en gastro-enteroloog: doorverwijzing na afwijkende FIT, resultaatsmededeling na vervolgonderzoek
9. Opsturen biopsie naar laboratoria voor pathologische anatomie, resultaatsmededeling van laboratorium pathologische anatomie aan gastro-enteroloog
10. Overdracht van testresultaten van onderzoeken in het kader van de (vroegtijdige) opsporing van dikkedarmkanker vanuit de laboratoria voor pathologische anatomie naar de Stichting Kankerregister
11. Rapportering door het Centrum voor Kankeropsporing en de Stichting Kankerregister aan het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (VAZG)

Tabel 18: Samenvattende tabel met kwaliteitsindicatoren voor dikkedarmkankeropsporing uit EU-richtlijnen.

	Indicator	Acceptable level	Desirable level
1	Invitation coverage <sup>Rec 3.7; Sect 3.3.1</sup>	95%	>95%
2	Uptake rate <sup>Rec 3.8; Sect 3.3.1</sup>	>45%	>65%
3	Rate of inadequate FOBT <sup>Rec 3.9; 4.21; Sect 3.3.2; 4.3.4</sup>	<3%	<1%
4	Maximum time between test and receipt of result should be 15 days <sup>Rec 3.15; Sect 3.3.4</sup>	>90%	
5	Rate of referral to follow-up colonoscopy after positive test <sup>Rec 3.10; Sect 3.3.2, 3.3.3</sup>	90%	>95%
6	Maximum time between referral after positive screening (any modality) and follow-up colonoscopy should be 31 days <sup>Rec 3.16, 5.19; Sect 3.3.4, 5.3.5</sup>	>90%	>95%
7	Compliance with follow-up colonoscopy after positive FS <sup>Rec 3.14; Sect 3.3.2, 3.3.3</sup>	85%	>90%
8	Rate of complete colonoscopies. Follow-up and screening colonoscopies to be recorded separately <sup>Rec 3.11; Rec 5.41, Sect 3.3.2, 3.3.3, 5.4.5.1</sup>	>90%	>95%
9	Time interval between positive colonoscopy/FS and definitive management should be within 31 days <sup>Rec 3.17, 8.2; Sect 3.3.4, 8.2</sup>	>95%	
10	Endoscopists participating in a CRC screening programme should perform a minimum no. of procedures per year <sup>Rec 5.38; Sect 5.4.5.1</sup>	300	>300
11	Biopsies and lesions identified in the screening programme and the subsequent resection specimen should be reported on a proforma <sup>Rec 7.11; Sect 7.6.5.2, 7.8</sup>	>90%	
12	Rate of high-grade neoplasia reported by pathologists in a colonoscopy screening programme <sup>Rec 7.21; Sect 7.7</sup>	<5%	
13	Rate of high-grade neoplasia reported by pathologists in a FOBT screening programme <sup>Rec 7.21; Sect 7.7</sup>	<10%	

**Sect (superscript) refers to the section/s of the Guidelines dealing with the respective indicator.**

**Rec (superscript) refers to the number of the corresponding recommendation in the Guidelines.**

Hoewel de responsgraad jaarlijks toeneemt, kan de huidige responsgraad van 54,5% (2016) nog verbeteren. De huisarts kan hieraan bijdragen door het geven van de juiste informatie en het motiveren tot screening en de moeilijker bereikbare groepen identificeren en sensibiliseren.

Uit de cijfers van het CvKO blijkt dat 9,4% van de deelnemers geen opvolging heeft gehad en 5,8% geen optimale opvolging (waarvan 2,5% een tweede stoelgangtest, en overige een onvolledige coloscopie of ander onderzoek) (cijfers 2015, follow-up 2016 te onvolledig). Zowel deelnemers als huisartsen dienen hierover gesensibiliseerd te worden. Optimale manieren om dit te verbeteren dienen nog verder onderzocht te worden. De data over coloscopie en opvolging zouden ook sneller verkregen moeten worden. De leeftijdscategorie zou uitgebreid mogen worden naar de 50- t.e.m. 54-jarigen. Tot dan heeft de huisarts een zeer belangrijke taak in vroegtijdige opsporing van dikkedarmkan-

ker bij deze groep. Het Agentschap Zorg en Gezondheid zal onderzoeken in hoeverre het opportuun en haalbaar is om de doelgroep uit te breiden.

Voor de huisarts zelf kunnen onderstaande elementen worden gebruikt om na te gaan of de richtlijn wordt gevolgd:

- het bevragen en noteren van risicopatiënten in het EMD (risicostratificatie);
- het plannen van opvolging d.m.v. FIT in de praktijk bij de groep die nu niet geïnccludeerd is in het bevolkingsonderzoek door dit te noteren in het EMD;
- het noteren van technische onderzoeken (FIT/coloscopie) in het EMD (met bijbehorende planning);
- het noteren van resultaten van het bevolkingsonderzoek (met bijbehorende planning).

## RESEARCHAGENDA

- Verdere opvolging en onderzoek is nodig over de redenen om niet deel te nemen aan het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker en naar mogelijke facilitatoren om de deelnamegraad te verbeteren.
- Verder onderzoek is nodig voor het uitwerken van diabetes mellitus type II als onafhankelijke risicofactor op de ontwikkeling van dikkedarmkanker. Zo ook over de mate waarin de aanwezigheid van laaggradige adenomen bij eerstegraadsverwanten een risicofactor zijn tot het ontwikkelen van dikkedarmkanker.
- Hoewel beide gebruikte richtlijnen (EU en Asia Pacific richtlijn) en bijkomend literatuuronderzoek adviseren te screenen vanaf 50 jaar, nodigt de Vlaamse overheid enkel de 55- t.e.m. 74-jarigen uit. De uitbreiding van de doelgroep met 50-54-jarigen staat op de politieke agenda. De meerkost daarvan en welk effect dit zou hebben op de huidige wachttijden voor coloscopie, wordt onderzocht.
- Er is meer nood aan RCT's wat de intervallen betreft voor opvolging en screening bij hoogrisico- en intermediaire risicogroepen zodat er op basis daarvan een consensus ontstaat, en daarop een Vlaams beleid ontwikkeld kan worden.
- Er is meer nood aan studies over genetische counseling en testmogelijkheden.
- Een faalveiligheidssysteem is noodzakelijk om correcte follow-up te maximaliseren. Het CvKO is – in samenwerking met AZG en Stichting Kankerregister – een dergelijk faalveiligheidssysteem aan het uitwerken.
- Er bestaat (nog) geen aparte nomenclatuurnummer voor een zogenaamde screeningscoloscopie (bv. n.a.v. een afwijkende FIT uit het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker). Bij een negatieve volledige coloscopie volstaat een controlecoloscopie na een periode van tien jaar. Er is echter geen wetgeving die een terugbetaling van een coloscopie binnen die periode van tien jaar verbiedt. Hoewel het dus een correcte medische praktijk is om een negatieve volledige coloscopie pas te herhalen na tien jaar, wordt een coloscopie voor die termijn verstreken is, wel degelijk terugbetaald aan de patiënt.

## TOTSTANDKOMING

### Auteurs en belangenvermenging

De auteursgroep bestaat uit Sarah Hoeck, Jessy Hoste, Lieven Vandeputte en Nicole Dekker. **Sarah Hoeck** (PhD), medisch sociologe en epidemiologe, themaverantwoordelijke voor het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker bij het Centrum voor Kankeropsporing (CvKO), lid van de Vlaamse werkgroep Dikkedarmkanker en Vlaamse werkgroep Monitoring, en verbonden aan de Universiteit Antwerpen, vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde. Wegens haar functie in het organiseren en evalueren van het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker heeft zij intellectuele belangenvermenging, maar dit heeft geen invloed gehad op de inhoud van de tekst.

**Jessy Hoste** (MD), huisarts in Oostmalle, preventiemedewerker binnen Domus Medica en lid van de Vlaamse werkgroep Dikkedarmkanker.

**Lieven Vandeputte** (MD), gastro-enteroloog in het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Campus Brugge.

**Nicole Dekker** (MD), huisarts te Hoboken, co-arts voor Doctors 4 Doctors, onderzoeker aan de Universiteit Antwerpen, vakgroep ELIZA (EersteLijns- en Interdisciplinaire Zorg Antwerpen) van het Centrum voor Huisartsgeneeskunde, coördinator Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn en lid van de Commissie richtlijnen van Domus Medica.

Er werden geen belangenvermengingen anders dan intellectuele belangenvermenging in het onderzoeksdomein vermeld voor alle auteurs. Geen van de mogelijke intellectuele (of mogelijk indirect financiële) belangen had een invloed op de inhoud van deze richtlijn. De auteurs konden onafhankelijk hun werk verrichten a.d.h.v. vooropgestelde procedures voor de totstandkoming van een richtlijn voor Domus Medica.

### Onderzoeksprocedure

Een uitgebreid methodologisch verslag van de totstandkoming tot de aanbevelingen in deze richtlijn is opvraagbaar via Domus Medica. Dit document is een herziening van de richtlijn uit 2008 (met opvolgrapporten in 2010, 2012 en 2014). Deze richtlijn kwam tot stand volgens het stramien voor de ontwikkeling van richtlijnen, dat in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) en het Centre of Evidence-Based Medicine (CEBAM) werd overeengekomen en schriftelijk vastgelegd.<sup>264</sup>

De auteurs formuleerden klinische vragen op basis van voorgaande richtlijn uit 2008.<sup>265</sup> Er werd gewerkt via de ADAPTE-procedure.<sup>266</sup> Het ADAPTE-framework omvat een aantal specifieke stappen:

- het zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologische kwaliteit ervan;
- nagaan of de inhoud (kernboodschappen) overeenstemt met de gestelde klinische vragen;
- nagaan of de wetenschappelijke onderbouwing en de kernboodschappen op methodologisch en klinisch vlak consistent zijn;

- nagaan of de kernboodschappen in de Belgische setting aanvaardbaar en toepasbaar zijn;
- het selectief adapteren van de relevante kernboodschappen.

De andere stappen (bepalen van de klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts, eindgebruikers en patiënten, implementatie) verlopen volgens de ontwikkelingsprocedure van *de novo* richtlijnen. Deze procedure werd vastgelegd in een handboek ‘herziening richtlijnen’ van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn, wat tevens opvraagbaar is.<sup>267</sup> Er werden eerst klinische vragen gedefinieerd. Nadien werden richtlijnen gezocht en gescreend via het AGREE-II-instrument, door twee auteurs afzonderlijk, waarna in consensus binnen de auteursgroep een selectie werd gemaakt. Per klinische vraag werd nagegaan of de evidentie van de aanbeveling en kernboodschappen consistent waren. De evidentieniveaus werden bepaald of overgenomen en vergeleken met de evidentie. Er werd ook nagekeken op consistentie in zoekstrategie en interpretatie van evidentie. In verband met de actualiteitswaarde werd gezocht naar nieuwe literatuur sinds de laatste zoektocht. Ook de toepasbaarheid in de Belgische context werd nagegaan door een zoektocht in relevante Belgische bronnen en websites. Alle gevonden informatie werd tevens met de oorspronkelijke richtlijn vergeleken en op basis daarvan werd besloten welke kernboodschappen werden overgenomen of aangepast. Deze evaluatie, in combinatie met een vergelijking met de meest recente literatuur, resulteerde in nieuwe samenvattingen van de wetenschappelijke onderbouwing (evidentietabellen) op basis waarvan nieuwe aanbevelingen werden geformuleerd.

Naar toepasbaarheid, uitvoerbaarheid en barrières werd nagegaan of de vereiste deskundigheid aanwezig was bij de doelgebruikers tijdens expert- en LOK-toetsingen. Alle aanbevelingen met de onderliggende onderbouwing werden vervolgens besproken op meerdere vergaderingen met de hele auteursgroep. Tijdens deze vergaderingen bespraken de auteurs voor elke aanbeveling volgende aspecten: kwaliteit van de onderliggende onderbouwing, belang van de uitkomstmaat, impact op voorkeuren of waarden van de beoogde gebruikers en patiënten, financiële implicaties en toepasbaarheid in de Belgische huisartsenpraktijk. Aan de hand van deze discussies, samen met de evidentietabellen werd voor elke aanbeveling een graad van aanbeveling (*GRADE*) toegekend. Wanneer inhoudelijke opmerkingen werden gegeven of organisatorische, economische of financiële randvoorwaarden of barrières gevonden konden worden, werden deze mee in rekening gebracht of beschreven in de toelichting of bij de randvoorwaarden. Waar nodig werd de tekst aangepast.

## Literatuurzoektocht

### Zoektocht naar relevante richtlijnen

In september 2015 werden met de Mesh-zoektermen ‘Colorectal cancer’, ‘Colorectal neoplasm’, ‘Colorectal tumor’, ‘Colorectal carcinoma’ AND ‘Screening’ gezocht in volgende grote online richtlijnzoekers en -bronnen: GIN ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)), NGC ([63](http://www.guide-</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

line.gov), NHS ([www.nice.org.uk/Guidance](http://www.nice.org.uk/Guidance)) en via de Tripdatabank ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)) en Sumsearch (<http://sumsearch.org>). Tevens werden de NHG-standaarden en richtlijnen op EBMPPracticeNet nagekeken op relevante richtlijnen.

Er werd gezocht naar richtlijnen in die talen die alle leden van de auteursgroep machtig waren: Nederlands en Engels. De zoekstrategie is in eerste instantie gericht op het vinden van buitenlandse of internationale richtlijnen die een antwoord zouden kunnen geven op onze klinische vragen, dit met het oog op adaptatie van deze richtlijnen naar de Belgische context. Richtlijnen die ouder dan vijf jaar waren, werden geëxcludeerd. Op basis van titel werden relevante richtlijnen geselecteerd.

Bij de zoektocht naar richtlijnen op basis van de bovenvermelde criteria werd een specifieke strategie gevolgd. Via de GIN-database vonden we 17 richtlijnen, via de NGC vonden we 51 richtlijnen, via NHS vonden we 21 richtlijnen, via NHG vonden we 19 richtlijnen, via Tripdatabank vonden we negen richtlijnen, via Sumsearch vonden we 50 richtlijnen en via EBMPPracticeNet vonden we 19 richtlijnen. Na vergelijking van de verschillende opbrengsten van de drie richtlijnzoekers en het verwijderen van de dubbel behielden we 148 potentieel relevante bronrichtlijnen (source guidelines). Op basis van titel werden 38 richtlijnen door één of meer auteurs weerhouden. Deze richtlijnen omvatten zowel de richtlijnen waarbij twijfel was. Op basis van relevantie en inhoud en na overleg in consensus met de auteurs zelf werd een selectie gemaakt. De acht overgebleven richtlijnen werden op basis van het AGREE-instrument gescoord door twee auteurs, onafhankelijk van elkaar.<sup>268</sup> Voor iedere richtlijn werd een algemene beoordeling gemaakt en een besluit geformuleerd. Bij discrepantie tussen de beoordelingen van een richtlijn werd in consensus overeengekomen of de richtlijn werd weerhouden of zou afvallen. Op basis hiervan kwamen twee richtlijnen methodologisch in aanmerking voor adaptatie:

- Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- Sung JJ, Ng SC, Chan FK, Chiu HM, Kim HS, Matsuda T, Ng SS, Lau JY, Zheng S, Adler S, Reddy N, Yeoh KG, Tsoi KK, Ching JY, Kuipers EJ, Rabeneck L, Young GP, Steele RJ, Lieberman D, Goh KL; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64:121-32.

De auteurs kwamen in consensus, onder andere omwille van de complementariteit overeen om beide richtlijnen te weerhouden voor adaptatie.

### **Zoektocht naar nieuwere evidentie**

Per klinische vraag werd een bijkomende zoektocht gepleegd naar nieuwere evidentie. Per vraag werd eerst een PICO opgesteld. Aan de hand daarvan werden relevante zoektermen bepaald. Algemene inclusiecriteria: 2009-2015, ENG, review, human; exclusiecriteria: ouder dan 2009, andere taal dan Engels, geen full tekst beschikbaar, betalend artikel.

## Klinische vraag 1: Hoe bepaalt de huisarts het risicoprofiel voor dikkedarmkanker?

PICO:

- P: asymptomatische individuen
- I: risicostratificatie van asymptomatische patiënten
- C: geen risicostratificatie van asymptomatische patiënten
- O: verhoogd risico op darmkanker

Op 7 april 2016 werden in Cochrane Library via de zoekterm 'colorectal cancer risk' vier artikels teruggevonden, waarvan geen weerhouden kon worden op basis van titel en relevantie. In Pubmed via Ovid werden via zoektermen 'colon cancer incidence' and 'risk factor' 74 artikels, via 'colon cancer prevention', 'risk stratification', 'degree relative' and screening' 93 artikels, via 'colon cancer', 'increased risk' and 'family history' 125 artikels, via 'screening', 'colon cancer' en 'risk factor family' 96 artikels, via 'colorectal cancer' en 'screening' en 'increased risk' 54 artikels, via 'family history of colorectal cancer' 67 artikels via 'polyp colon', 'precancerous cancer adenoma' 96 en via 'colorectal cancer' en 'screening' en 'increased risk' en ulcerative colitis' 307 artikels gevonden. Op basis van titel en bij verwijderen van dubbels werden 91 artikels weerhouden. Op basis van abstract werden 25 artikels weerhouden. Na nazicht op kwaliteit (via de Cochrane Checklist) en inhoud via de volledige tekst konden zeven artikels worden weerhouden:

- Ballester V, Cruz-Correa M. Endoscopic Surveillance of Gastrointestinal Premalignant Lesions: Current Knowledge and Future Directions. *Current opinion in gastroenterology* 2014;30:477-483.
- Castaño-Milla C, Chaparro M. and Gisbert, J. P. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014;39:645-659. doi: 10.1111/apt.12651
- Imperiale TF1, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156(10):703-9. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00006
- Liang JJ, Bissett I, Kalady M, Bennet A, Church JM. Importance of serrated polyps in colorectal carcinogenesis. *ANZ Journal of Surgery* 2013;83:325-30.
- Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(11):1911-21; quiz 1922. doi: 10.1038/ajg.2011.301.
- Hui-Min Yang, James M. Mitchell, Jorge L. Sepulveda, and Antonia R. Sepulveda. Molecular and Histologic Considerations in the Assessment of Serrated Polyps. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2015;139:730-741.
- Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1911-21; quiz 1922. doi: 10.1038/ajg.2011.301.

Een bijkomende zoektocht op 15 oktober 2015 naar rood vlees en dikkedarmkanker werd gedaan na de expertenronde. In Pubmed via Ovid werden met zoektermen 'colon cancer' en 'lifestyle' en 'prevention' en 'risk reduction' en 'red meat' 297 artikels gevonden, waarvan 17 werden weerhouden op basis van titel, vier op basis van abstract en twee op basis van inhoud en kwaliteit van het artikel zelf.

- Alexander DD and Cushing CA. Red meat and colorectal cancer: a critical summary of prospective epidemiologic studies. *Obes Rev* 2011;12(5):e472-93. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00785.x.
  - Genevieve Tse. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis crossref. doi.org/10.1080/01635581.2014.852686. Update policy: [https://doi.org/10.1080/tandf\\_crossmark\\_01](https://doi.org/10.1080/tandf_crossmark_01)
- Op 30 november 2016 werd een bijkomende zoektocht gedaan met dezelfde zoektermen en limieten, behalve dat een tijdslimiet januari 2016 t.e.m. november 2016 werd ingesteld. Er werden geen artikels gevonden via de Cochrane Library. In PubMed via Ovid werden via de zoektermen 'colon cancer incidence' and 'risk factor' 44 artikels, via 'colon cancer prevention', 'risk stratification', 'degree relative' and 'screening' 18 artikels, via 'colon cancer', 'increased risk' and 'family history' 20 artikels, via 'screening', 'colon cancer' en 'risk factor family' 18 artikels, via 'Colorectal cancer' en 'screening' en 'increased risk' vijf artikels, via 'family history of colorectal cancer' 9 artikels en via 'polyp colon', 'precancerous cancer adenoma' drie artikels gevonden. Op basis van titel en bij verwijderen van dubbels werden vijf artikels weerhouden. Op basis van abstract werden geen artikels weerhouden. Met de zoektermen 'colon cancer' en 'lifestyle' en 'prevention' en 'risk reduction' en 'red meat' werden vijf artikels gevonden, waarvan één werd weerhouden op basis van titel, maar niet kon worden weerhouden aan de hand van het abstract.

### **Klinische vraag 2: Hoe screent de huisarts op dikkedarmkanker bij personen zonder verhoogd risico?**

PICO:

- P: individuen zonder verhoogd risico
- I: vroegtijdig screenen
- C: gewoon screenen
- O: mortaliteitsverbetering, vroegtijdige detectie

Op 7 april 2016 werd via Pubmed gezocht naar relevante artikels.

In Pubmed werden via zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening' en 'screening interval' 193 artikels gevonden, waarvan 24 weerhouden op titel. Na lezen van abstract werden zes weerhouden. Na nazicht op kwaliteit en inhoud via de volledige tekst werden alle zes de artikels weerhouden:

- Bretthauer M. Colorectal cancer screening. *J Intern Med* 2011;270(2):87-98. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02399.x.
- Clarke N, Sharp L, Osborne A, Kearney PM. Comparison of uptake of colorectal cancer screening based on fecal immunochemical testing (FIT) in males and females: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(1):39-47. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0774.
- Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD009259. doi: 10.1002/14651858.CD009259.pub2.
- Leggett BA, Hewett DG. Colorectal cancer screening. *Intern Med J* 2015;45(1):6-15. doi: 10.1111/imj.12636
- Levin TR, Jamieson L, Burley DA, Reyes J, Oehrli M, Caldwell C. Organized colorectal cancer screening in



integrated health care systems. *Epidemiol Rev* 2011;33:101-10. doi: 10.1093/epirev/mxr007.

- Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(5):422-7. doi: 10.1097/MOG.0b013e32832d1e2a.

Op 11 april 2016 werd een tweede zoektocht gepleegd. Met de zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening' en 'age' werden in Pubmed 121 artikels gevonden, waarvan 16 werden weerhouden op basis van titel. Na het lezen van de abstract bleven er nog 10 over. Na nazicht op kwaliteit (via de Cochrane Checklist) en inhoud via de volledige tekst en na verwijderen van dubbels konden zes artikels worden weerhouden.

- Day LW, Velayos F. Colorectal cancer screening and surveillance in the elderly: updates and controversies. *Gut and Liver* 2015(9);2:143-151.
- Pox C. Controversies in Colorectal Cancer Screening. *Digestion* 2014;89:274-281.
- Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol* 2014;20(22):6786-6808.
- Labianca R and Merelli B. Screening and diagnosis for colorectal cancer: present and future. *Tumori* 2010(96):889-901.

Via de zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening' en 'test' werden 192 artikels gevonden, waarvan 25 werden weerhouden op basis van titel. Op basis van abstract werden 14 artikels weerhouden. Na nazicht op kwaliteit en inhoud via de volledige tekst en na verwijderen van dubbels konden vijf artikels worden weerhouden.

- Young GP, Symonds EL, Allison JE, Cole SR, Fraser CG, Halloran SP, Kuipers EJ, Seaman HE. Advances in Fecal Occult Blood Tests: The FIT Revolution. *Dig Dis Sci* 2015;60:609-622.
- Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young, GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut and Liver* 2014(8);2:117-130.
- Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160(3):171. doi:10.7326/M13-1484.
- Flitcroft KL, Irwig LM, Carter SM, Salkeld GP, Gillespie A. Colorectal cancer screening: why immunochemical fecal occult blood tests may be the best option. *BMC Gastroenterology* 2012(12):183.
- Rabeneck L, Rumble BR, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, Messersmith H, Lewis N. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based screening. *Can J Gastroenterol* 2012;26(3):131-147.

Op 14 december 2016 werd een bijkomende zoektocht gedaan in Pubmed met dezelfde zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening' and 'screening interval' met als bijkomende limiet: 1 september 2015 tem 15 november 2016. Er werden 24 artikels gevonden, waarvan er vier konden worden weerhouden op basis van titel.

- Kashino I, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S; Research Group for Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Vegetable consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(10):973-9. doi: 10.1093/jjco/hyv111. Review.

Via de zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening' en 'test' met dezelfde tijdslijm

werden 15 artikels gevonden, waarvan drie konden worden weerhouden op basis van titel, maar geen op basis van inhoud en kwaliteit. Geen van de bijkomende informatie had invloed op de kernboodschappen. Op 14 december 2016 werden ook vervolgstudies van EU-referenties opgezocht. Zo werd er nog één artikel weerhouden m.b.t. follow-up van studie over effectiviteit flexibele sigmoidoscopie:

- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S et al. Score Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial-score. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1310-1322.

### **Klinische vraag 3: Hoe en vanaf wanneer moet de huisarts vervroegd screenen op dikkedarmkanker?**

PICO:

- P: risico-individuen
- I: vroegtijdig screenen
- C: gewoon screenen
- O: mortaliteitsverbetering, vroegtijdige detectie

Op 7 december 2015 werd in Pubmed via Ovid met zoektermen 'colorectal cancer' and 'screening' and 'increased risk' 13 artikels gevonden, waarvan twee op basis van titel werden weerhouden. Deze werden na het beoordelen op kwaliteit en inhoud van de volledige tekst eveneens weerhouden.

- Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Hopper JL, Jenkins MA. Screening participation for people at increased risk of colorectal cancer due to family history: a systematic review and meta-analysis. *Familial Cancer* 2013;12(3):459-72.
- Leggett BA. Family-based screening for colorectal cancer: The Australian perspective. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2009;24 Suppl 3:S29-32.

Op 22 maart 2016 werd met dezelfde zoektermen een aanvullende zoektocht gedaan met extra limiet '2015' en werden drie artikels gevonden en weerhouden op basis van titel. Na lezen van abstract werden deze drie ook weerhouden. Na nazicht op kwaliteit (via de Cochrane Checklist) en inhoud via de volledige tekst kon één artikel worden weerhouden.

Op 22 maart 2016 werd met de zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening' en 'at risk' met dezelfde zoeklimieten 32 artikels gevonden. Op basis van titel en na verwijderen van dubbels werden vier artikels weerhouden. Op basis van abstract werden drie artikels weerhouden. Op basis van kwaliteit en inhoud van de volledige tekst werden twee nieuwe artikels weerhouden:

- Singh R, Mangira D, Kawano H, Matsuda T. Screening colonoscopy in Australia. *Digestive Endoscopy* 2015;27:Suppl 1:30-4.
- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375(9719):1030-47.

Een laatste zoektocht, na de expertenronde en voor de validatieronde gebeurde op 9

december 2016. Met zoektermen 'colorectal cancer' and 'increased risk' werden via de Cochrane Library met limieten 'september 2015 – november 2016' vier artikels gevonden. Hiervan konden op basis van titel geen worden weerhouden.

In Pubmed via Ovid werd met zoektermen 'colorectal cancer' and 'screening' and 'increased risk' en bijkomende limieten: 2015-2016, review article, human en english geen artikels gevonden. Met zoektermen 'colorectal cancer' en 'increased risk' met dezelfde limieten werden 53 artikels gevonden, waarvan negen verschillende op basis van titel werden weerhouden, na lezen van het abstract werden er vijf weerhouden. Na nazicht van kwaliteit en inhoud van het artikel zelf konden twee artikels worden weerhouden. Met de zoektermen 'colorectal cancer' and 'screening' and 'at risk' met dezelfde limieten werden 16 artikels gevonden, waarvan vier konden worden weerhouden op basis van titel. Na verwijderen van dubbels en lezen van abstract konden nog twee worden weerhouden. Na nazicht op kwaliteit en inhoud, werden geen bijkomende artikels toegevoegd. Dit veranderde de kernboodschappen niet.

- Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, Zallen DT, Calonge N, Ganiats TG, Janssens AC, Zaubler A, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Whitlock EP. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genetics in Medicine* 2015;17(9):702-12.
- Del Vecchio Blanco G, Paoluzi OA, Sileri P, Rossi P, Sica G, Pallone F. Familial colorectal cancer screening: When and what to do? *World J Gastroenterol* 2015;21(26):7944-7953. [www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7944.htm](http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7944.htm). DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7944>

Een extra zoektocht specifiek naar NNS gebeurde op 9 december 2016. Met zoektermen 'colonoscopy' and 'number needed to screen' werden 16 artikels gevonden, waarvan drie konden worden weerhouden op basis van titel. Na nazicht van abstract konden er nog twee worden weerhouden. Na nazicht op inhoud en kwaliteit werd er één weerhouden:

- Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, Hassler M, Kozbial K, Dunkler D, Trauner M, Weiss W. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA* 2011;306(12):1352-8.

In Pubmed werd met zoektermen 'NNS' en 'colorectal cancer', 17 artikels gevonden, waarvan 10 konden weerhouden worden op basis van titel. Met zoektermen 'NNS' en 'screening colonoscopy' werden 14 artikels gevonden, waarvan 10 weerhouden worden op basis van titel. Op basis van abstract en na verwijderen dubbels werden vijf weerhouden. Na nazicht op inhoud en kwaliteit werden er drie weerhouden:

- Chen CH, Wen CP, Tsai MK. Fecal immunochemical test for colorectal cancer from a prospective cohort with 513,283 individuals: Providing detailed number needed to scope (NNS) before colonoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2016 Sep;95(36):e4414. doi: 10.1097/MD.0000000000004414. PubMed PMID: 27603337; PubMed Central PMCID
- Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, Iglesias F, Rivera C, Iglesias MB, Cid L, Castro I, de Castro L, Vega P, Hermo JA, Macenlle R, Martínez-Turnes A, Martínez-Ares D, Estevez P, Cid E, Vidal MC, López-Martínez A, Hijona E, Herreros-Villanueva M, Bujanda L, Rodríguez-Prada JI; COLONPREV Study Investigators. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. *World J*

*Gastroenterol* 2014;20(4):1038-47. doi:10.3748/wjg.v20.i4.1038. PubMed PMID: 24574776; PubMed Central PMCID: PMC3921527.

- Castro I, Cubiella J, Rivera C, González-Mao C, Vega P, Soto S, Hernandez V, Iglesias F, Teresa Alves M, Bujanda L, Fernández-Seara J. Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2014;134(2):367-75. doi: 10.1002/ijc.28353. PubMed PMID: 23818169.

Deze nieuwe informatie had geen invloed op de kernboodschappen, maar werd meegenomen in de onderbouwing.

#### **Klinische vraag 4: Wat doet de huisarts bij een negatief (niet-afwijkend) screeningsresultaat?**

PICO:

- P: asymptomatische individuen
- I: herhaling van screening na negatieve screening
- C: geen herhaling
- O: mortaliteitsverbetering, vroegtijdige detectie

Op 7 december 2015 werd via de Cochrane Library met zoektermen 'colorectal cancer' en 'interval', 'screening', 'interval' en 'colonoscopy' in Cochrane reviews, 'technology assessments' en 'economic evaluation' 18 artikels gevonden hits, waarvan op basis van titel één werd weerhouden. Ook na lezen van abstract en nazicht op kwaliteit en inhoud van de volledige tekst kon deze worden weerhouden.

Via Ovid werd in Medline gezocht naar relevante artikels met zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening' en 'interval' werden 15 artikels gevonden, waarvan zes werden geselecteerd op basis van titel. Op basis van abstract werden twee weerhouden en na nazicht op kwaliteit (via de Cochrane Checklist) en inhoud via de volledige tekst kon één artikel worden weerhouden.

Op 22 maart werd een bijkomende zoektocht gedaan via dezelfde zoektermen en extra limiet '2015' met 15 artikels als resultaat. Op basis van titel werden er vijf weerhouden. Met zoektermen 'colorectal cancer', 'screening', 'interval' en 'colonoscopy' werden met de originele limieten (2009-2015) 23 artikels gevonden, waarvan acht weerhouden werden op titel. Met zoektermen 'Colorectal cancer', 'screening', 'interval' en 'FIT' werd één artikel bekomen, dat werd weerhouden op basis van titel. Na lezen van abstract werden nog vijf andere artikels weerhouden. Na nazicht op kwaliteit en inhoud via de volledige tekst werden vier artikels weerhouden. Hiervan is er één bijkomend artikel ten opzichte van voorgaande (per klinische vraag) zoektochten:

- Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, Phull P. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2012;99(11):1488-500.

Op 10 december 2016 werd na de expertenronde en voor de validatie nog een laatste zoektocht gedaan in de literatuur. In de Cochrane Library werden met zoektermen 'colorectal cancer' and 'interval' zeven cochrane reviews gevonden, met als limiet 2015-

2016, waarvan geen werden weerhouden op basis van titel. Met zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening interval' werden drie artikels gevonden, doch geen bijkomende. Ook met zoektermen 'colonoscopy' and 'colorectal cancer' werden twee artikels gevonden, en met hits; FOBT: één artikel, doch geen bijkomende artikels gevonden. Er werden met zoektermen 'screening' and 'colorectal cancer' vijf HTA gevonden, waarvan geen weerhouden werden.

In Pubmed werd met zoektermen 'colorectal cancer' and 'screening interval' en limieten ('english, review, humans en 2015-2016) één artikel gevonden. Met zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening interval' zonder restrictie van 'review' werden vier resultaten bekomen, waarvan geen kon worden weerhouden na lezen van abstract. Met zoektermen 'colonoscopy' en 'interval' werden 11 artikels gevonden, geen ervan konden worden weerhouden op basis van titel of jaartal.

Een specifieke zoektocht gebeurde nog op 10 december naar de adenoma-carcinoma sequentie. Met zoektermen 'adenoma-carcinoma sequence' en 'colorectal cancer' en limieten 2010-2016, human, review, full text, konden zeven artikels worden weerhouden, waarvan vier op titel werden weerhouden. Na lezen van het artikel op inhoud en kwaliteit kon één artikel worden weerhouden:

• Arends MJ. Pathways of colorectal carcinogenesis. [Review] *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2013;21(2):97-102.

Geen van de bijkomende informatie had invloed op de inhoud van de kernboodschappen.

#### **Klinische vraag 5: Wat doet de huisarts bij een positief (afwijkend) screeningsresultaat?**

PICO:

- P: patiënt met positieve FOBT
- I: coloscopie
- C: geen coloscopie/ 2de FOBT
- O: (gemiste) diagnose darmkanker

In Cochrane Library werden op 7 april 2016 via zoekterm 'FOBT' 10 artikels teruggevonden, waarvan geen weerhouden kon worden op basis van titel en relevantie. In Pubmed via Ovid werden op 7 april 2016 via zoektermen 'positive FOBT' of 'positive FIT' and 'colonoscopy' 95 artikels bekomen. Op basis van titel en bij verwijderen van dubbels werden acht artikels weerhouden. Op basis van abstract en na nazicht op kwaliteit (via de Cochrane Checklist) en inhoud via de volledige tekst konden twee artikels worden weerhouden, waarvan nog één niet in bovenstaande opsomming van artikels:

• Bull-Henry K, Al-Kawas FH. Evaluation of Occult Gastrointestinal Bleeding. *Am Fam Physician* 2013;87(6):430-436.

Op 15 oktober 2016 gebeurde een bijkomende zoektocht op basis van zoektermen 'positive FOBT' of 'positive FIT' and 'colonoscopy' maar leverde geen bijkomende artikels op.

## **Klinische vraag 6: Hoe vroegtijdige opsporing van dikkedarmkanker implementeren in de eerstelijnspraktijk?**

PICO:

P: individuen zonder verhoogd risico

I: vroegtijdig screenen

C: gewoon screenen

O: mortaliteitsverbetering, vroegtijdige detectie, ...

Met zoektermen 'colorectal cancer' and 'screening' and 'primary care' and 'general practitioner' werden drie artikels gevonden, die niet konden worden weerhouden op basis van titel. Wanneer de limieten minder streng werden aangehouden en niet enkel review artikels werden gezocht, vond men met dezelfde zoektocht 29 artikels, waarvan één kon worden weerhouden op basis van titel:

- Zapka J, Klabunde CN, Taplin S, Yuan G, Ransohoff D, Kobrin S. Screening colonoscopy in the US: attitudes and practices of primary care physicians. *J Gen Intern Med* 2012;27(9):1150-8. doi: 10.1007/s11606-012-2051-3.

Wanneer bepaalde informatie tijdens deze gerichte zoektocht ook relevant was voor een andere klinische vraag, werd deze ook gebruikt voor de onderbouwing van die vraag. In de opsomming van alle artikels werden de dubbels verwijderd.

### **Patiëntenparticipatie**

Op 19 december 2016 gebeurde een gerichte zoektocht in de Cochrane Library naar patiëntenparticipatie. Met de zoektermen 'colorectal cancer screening' and 'participation' werd één Cochrane Review gevonden.

- Edwards AGK, Naik G, Ahmed H, Elwyn GJ, Pickles T, Hood K, Playle R. Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD001865. DOI: 10.1002/14651858.CD001865.pub3.

Via Ovid werden met zoektermen: colorectal cancer en screening en patient participation en limieten: ENG, humans, full text, review en 2010 - 2016 geen resultaten bekomen. Met zoektermen 'colorectal cancer' en 'screening' en 'patient involvement' bekwam men twee resultaten, waarvan geen bijkomende artikels werden weerhouden, gezien dit een oudere versie en dezelfde versie als hierboven omvatte.

### **Bijkomende zoektocht voor herindiening bij CEBAM**

Begin september 2017 gebeurde een laatste zoektocht (vanaf oktober 2016 – augustus 2017) naar nieuwe literatuur. Met dezelfde zoektermen werden zes recentere richtlijnen gevonden.

- Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2016. doi:10.1503/cmaj.151125
- US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315(23):2564-2575. doi:10.1001/jama.2016.5989

- Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2017;112(7):1016-1030. doi: 10.1038/ajg.2017.174. Epub 2017 Jun 6.
- Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, Smith N, Whitlock EP. Screening for Colorectal Cancer Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;315(23):2576-2594. doi:10.1001/jama.2016.3332
- National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. In: National Guideline Clearinghouse (NGC). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012 Mar 06. [cited 2017 Sep 11]. [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)

Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care Diagnostics guidance Published: 26 July 2017. [nice.org.uk/guidance/dg30](http://nice.org.uk/guidance/dg30) (laatst geraadpleegd op 11 september 2017). Na het lezen van deze richtlijnen kon geen enkele de kernboodschappen en toelichting ontkrachten, noch veranderen. Er blijft in de richtlijnen discussie over al dan niet screenen bij 75-plussers. Er blijft discussie om vroegtijdig te screenen vanaf 40 jaar bij personen met één eerstegraadsverwant met dikkedarmkanker die gediagnosticeerd werd op latere leeftijd dan 60 jaar. Gezien hieromtrent geen duidelijkheid bestaat, geen alomtegenwoordige consensus om op 40 jaar FIT-testen te starten of (vanaf 50 jaar) coloscopie bij personen met één eerstegraadsverwant ouder dan 60 jaar met dikkedarmkanker, werd dit niet toegevoegd aan de kernboodschappen, maar enkel aan de toelichting. Dit heeft geen invloed op de kernboodschappen of hun huidige formulering. Via de Cochrane Database werden ook vier Cochrane reviews gevonden. Hiervan werd één Cochrane review op basis van titel weerhouden:

- Yao Y, Suo T, Andersson R, Cao Y, Wang C, Lu J, Chui E. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD003430. doi: 10.1002/14651858.CD003430.pub2

Na het lezen van de systematic review kon dit de kernboodschappen, noch de inhoud van de toelichting veranderen. Via Ovid werden in Medline nog 89 artikels (2016 – augustus 2017) gevonden. Hiervan werden na het verwijderen van de dubbels en corrigeren voor de datum (jonger dan oktober 2016) drie bijkomende recente artikels weerhouden op basis van titel:

- Dong Y, Liu Y, Shu Y, et al. Link between risk of colorectal cancer and serum vitamin E levels: A meta-analysis of case-control studies. Chawla. S, ed. *Medicine* 2017;96(27):e7470. doi:10.1097/MD.0000000000007470.
- Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017;356:j477. doi:10.1136/bmj.j477.
- Veettil SK, Ching SM, Lim KG, Saokaew S, Phisalprapa P, Chaiyakunapruk N. Effects of calcium on the incidence of recurrent colorectal adenomas: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Lee. WS, ed. *Medicine* 2017;96(32):e7661. doi:10.1097/MD.0000000000007661.

Na het lezen van het gehele document hadden deze artikels geen invloed op de kernboodschappen, noch op de toelichting. Enkel de tweede referentie werd nog mee gebruikt in de onderbouwing:

- Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017;356:j477. doi:10.1136/bmj.j477.

Een laatste zoektocht naar de onderbouwing voor de cut-off voor verhoogd risico gebeurde begin september 2017. In Ovid werd Medline doorzocht met zoektermen ‘family history of colorectal cancer’, ‘screening’ en ‘age’. Bijkomende limieten waren ‘2010 – current’, human, english, review artikels’. Hierbij werden vijf artikels gevonden, waarvan er drie werden weerhouden op basis van titel en na ontdubbeling. Na het lezen van het abstract werden ze geheel doorgenomen:

- Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC 3rd, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review [Review]. *Cancer* 2016;122(17):2633-45.
- Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review [Review]. *Genetics in Medicine* 2015;17(9):702-12.
- Usher-Smith JA, Walter FM, Emery JD, Win AK, Griffin SJ. Risk Prediction Models for colorectal cancer: a systematic review [Review]. *Cancer Prevention Research* 2016;9(1):13-26.

Deze artikels brachten geen verandering van de kernboodschappen met zich mee. De eerste werd opgenomen als onderbouwing voor klinische vragen 1 en 3. De tweede referentie was reeds geïncludeerd in een zoektocht en nu ook in klinische vraag 1 en 3 als onderbouwing toegevoegd.

- Lowery JT; Ahnen DJ; Schroy PC 3rd; et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review [Review]. *Cancer* 2016;122(17):2633-45.
- Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review [Review]. *Genetics in Medicine* 2015; 17(9):702-12.

## Belgische context

Op 22 maart 2016 en 6 april 2016 werd een zoektocht gedaan naar relevante Belgische informatie. Volgende bronnen werden geraadpleegd: KCE ([www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)), HGR ([www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)), Minerva ([www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)), Farmaka ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)), Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid ([www.zorg-en-gezondheid.be](http://www.zorg-en-gezondheid.be)), Riziv ([www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm](http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm)), BCFI ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)), FOD Gezondheidszorg ([www.health.belgium.be/eportal/index.htm](http://www.health.belgium.be/eportal/index.htm)), Bevolkingsonderzoek België (<https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be>).

Op deze manier werden deze websites gescreend via zoektermen: ‘colorectal cancer’, ‘colorectale kanker’ verschillende artikels en relevante informatie verkregen. Op basis van relevantie per klinische vraag werden onderstaande artikels en informatie behouden:

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, Lona M, Cleemput I, Van De Sande S. Health Technology Assessment. Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE



reports 45A (D/2006/10.273/57)

- Cancer burden in Belgium 2004-2013, Belgian Cancer Registry, Brussels; 2015.
- Advies Hoge Gezondheidsraad nr. 8858. Rood vlees, met rood vlees bereide charcuterie en de preventie van colorectale kanker. Brussel, 4 december 2013 (2 p).

Een laatste zoektocht voor validatie en na de expertenronde gebeurde op 21 november 2016. Met dezelfde zoektermen werden dezelfde websites als voorheen doorzocht. Er werd een nieuw jaarrapport (voor screeningsjaar 2016) gepubliceerd in oktober 2017 waarin cijfers over respons, dekking en resultaten follow-up voor het bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker in opgenomen zijn. Zie <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be>. Vorige cijfers werden aangepast aan de nieuwe gegevens. In juni 2017 werd besloten om de inclusieleeftijd met een jaar te verlagen voor het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker. Begin september 2017 werden al deze websites doorzocht en werden geen bijkomende nieuwigheden teruggevonden. Op 25/06/2017 gebeurde een extra zoektocht op de website: [www.icho-info.be/masterproeven](http://www.icho-info.be/masterproeven). Met zoektermen D75 (maligniteit colon/rectum) en A98 (preventie) werden 158 masterproeven gevonden. Op basis van titel werden er 16 weerhouden, waarvan na het lezen van het abstract nog 3 werden weerhouden. Op basis van de gehele tekst werden twee MaNaMasterproeven huisartsgeneeskunde relevant gevonden voor deze richtlijn:

- Debel L, Christiaens T. Kennis, ideeën en verwachtingen over darmkankerscreening bij huisarts en patiënt. Deel vergelijking huisarts-patiënt, 2011-2012.
- Latruwe M, Christiaens T. De kennis, ideeën en verwachtingen over darmkankerscreening bij de huisarts en patiënt. Deel patiënten, 2011-2012.

## Expertronde

Na goedkeuring door de Commissie richtlijnen van Domus Medica legden de auteurs deze richtlijn schriftelijk voor aan externe experts uit de eerste en tweede lijn die goed vertrouwd zijn met het onderwerp van deze richtlijn. Expert zijn van deze richtlijn houdt niet per se in dat deze persoon de gehele tekst onderschrijft. De gecontacteerde en feedbackgevende experts waren:

- prof. dr. Erik Van Cutsem, gastro-enteroloog, UZ Leuven (Gasthuisberg) en hoofd Klinische Digestieve Oncologie, Departement Oncologie, KU Leuven.
- dr. Frans Govaerts, huisarts te Willebroek, kennisdomeinverantwoordelijke 'Preventie en Gezondheids promotie' Domus Medica, co-auteur eerste versie richtlijn Colorectale kanker.
- dr. Nicolas Delvaux, huisarts te Lissewege, lid Commissie Richtlijnen Domus Medica en voorzitter redactiecomité EBMPPracticeNet.
- Eliane Kellen, medewerkster van het Centrum voor Kankeropsporing en lid Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker.
- dr. Elisabeth Macken, gastro Enteroloog UZ Antwerpen - Hoofd Endoscopie, Kliniek-hoofd gastro-enterologie en hepatologie UZ Antwerpen.

• dr. Guido Van Hal, medisch socioloog, promotor van het Vlaams pilootproject dikkedarmkankerscreening, Centrum voor Kankeropsporing, Universiteit Antwerpen. Hen werd gevraagd om door wetenschappelijke literatuur onderbouwde feedback te geven op de aanbevelingen. De auteursgroep besprak alle commentaren systematisch en bezorgde de experts een antwoord. Alle commentaren en antwoorden liggen ter inzage. De richtlijn werd bij consensus onder de auteurs waar nodig aangepast aan de feedback van deze experts. Ook de aanvullende artikels werden gezocht en zo nodig aangevuld. Wanneer de aangeboden referenties ouder waren en geen invloed hadden op de inhoud, het evidentieniveau of de *GRADE* werden ze tevens niet behouden. Vele opmerkingen werden verwerkt in de toelichting en bijgevoegd als randvoorwaarden. Er werden extra zoektochten gedaan, onder andere specifiek naar ‘number needed to screen’. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de aanbeveling op elk detail onderschrijft. Omdat voor specifieke vragen nog een antwoord diende geformuleerd te worden, werd de volledige tekst en een aantal vragen nog becommentarieerd door twee extra inhoudelijke experts.

- prof. dr. Marc Peeters, oncoloog UZ Antwerpen, coördinator MOCA / diensthoofd oncologie Secretaris Vlaamse vereniging Gastro-enterologie, lid van Vlaamse werkgroep dikkedarmkanker.
- dr. Luc Colemont (MD), vzw StopDarmkanker en voormalig gastro-enteroloog Sint Vincentiusziekenhuis Antwerpen.

Literatuur die op aangeven van (alle) experts werd toegevoegd:

- Fobelets M, Pil L, Putman K, Annemans L. De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker in Vlaanderen: gezondheidseconomische evaluatie. Een studie voor de Vlaamse Overheid, mei 2015.
- Van Roosbroeck S, Hoeck S, Van Hal G, Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: a comparison of two invitation strategies. *Cancer Epidemiology* 2012;(36):e317-e324.
- Van Hal G, Hoeck S, Van Roosbroeck S. Screening for colorectal cancer: sense and sensibilities. *Eur J Cancer* 2011;(47)3:156-163.

## LOK-toetsing

Eenmaal de feedback van de experts verwerkt, werd de richtlijn getoetst in vier Vlaamse LOK-groepen: (Aalst), (Mechelen), (Deurne) en (Aalst). Hierbij werd vooral de haalbaarheid en de toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk van de aanbevelingen nagegaan.

Aan de hand hiervan werd de toepasbaarheid van de richtlijn, mogelijke barrières, onduidelijkheden en facilitatoren meegenomen in de tekst. Onderstaande punten werden aangegeven:

- De meeste artsen gebruiken al een FIT-test, vaker een kwantitatieve via het labo (voordeel is dat dit ook wordt geregistreerd), soms een kwalitatieve in eigen gebruik.
- Soms werd bij alarmerende klachten eerst een FOBT gedaan i.p.v. coloscopie.
- Soms heerst er een perceptie dat een afwijkende FIT bevestigd dient te worden met een nieuwe FIT. De meeste huisartsen daarentegen konden zich vinden in de nutteloosheid

hiervan. Heel af en toe wordt het blijkbaar gebruikt om een patiënt te kunnen overtuigen een coloscopie te laten doen. Op de vraag 'wat als die tweede test dan niet-afwijkend is' kon geen duidelijk antwoord gegeven worden.

- Soms wordt nog gewerkt met gFOBT, met als reden dat dit goedkoper zou zijn. Het toetsen aan de evidentie, de afweging van voor- en nadelen, het bespreken van bevolkingsonderzoek zal voor een enkele arts zijn gebruik hiervan niet veranderen, ook al is de evidentie veranderd. Het blijft moeilijk om 'vaste waarden' te veranderen. Informeren blijft belangrijk en er is een duidelijke nood aan deze richtlijn.
- De meeste artsen wachten niet tot een persoon tot de doelgroep behoort van het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker om de patiënt aan te sporen om zich te laten screenen. Er is een tendens om dit actief aan te moedigen en een stoelgangtest mee te geven, tijdens een moment waarop een patiënt hiermee bezig is of opportunistisch. Dit gebeurt ook wanneer een patiënt dat jaar zelf nog uitgenodigd wordt. Reden hiervoor is dat een arts het moeilijk vindt om een patiënt die er op dat moment mee bezig is, nog een aantal maanden te laten wachten.
- Er is een grote vraag naar transparantie over het bevolkingsonderzoek en of er een lijst op jaarbasis per arts kan worden aangemaakt of dit in het EMD kan worden geflagd. Het is algemeen niet goed gekend wanneer en wie wordt aangeschreven via het bevolkingsonderzoek.
- Dat het bevolkingsonderzoek gratis is en de stoelgangtest via de huisarts niet, kan zeker nog benadrukt worden. Huisartsen gaan ermee akkoord dat in de richtlijn wordt gemotiveerd om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek.
- De opvolging na een positief resultaat zou kunnen verbeteren. Niet elke huisarts heeft hier een duidelijk zicht op of gaat actief contacteren. Waar ligt de grens tussen de verantwoordelijkheid van de patiënt en die van de huisarts? Soms werd geopperd dat een resultaatbrief voor de gastro-enteroloog handig zou zijn.
- Het interval om opnieuw een stoelgangtest uit te voeren na een negatieve coloscopie vinden huisartsen vaak te lang.
- Huisartsen moedigen een sensibilisatiebrief aan aan de deelnemers, wanneer blijkt dat deze geen coloscopie heeft laten doen na een afwijkend screeningsresultaat. Het CvKO start daarmee in 2018.
- Huisartsen vinden een lange aanbeveling niet praktisch bruikbaar, werken liever met een steekkaart of een samenvatting.
- Huisartsen zijn soms nog onvoldoende geïnformeerd over het algoritme (wie uitnodigen, wie niet, interval tussen de onderzoeken, bevolkingsonderzoek,...).
- Er heerst onduidelijkheid over de indeling van de adenomen (laag en hoog risico) en wie wanneer best wordt opgevolgd. Dit valt buiten de scope van deze richtlijn. Dit wordt door gastro-enterologen bepaald. Toch kan deze onduidelijkheid aanleiding geven tot een aansporing om hierover duidelijkheid te scheppen en een evidence based richtlijn te ontwikkelen.

- Er is nood aan een goede tool en een beslishulp, zeker bij vroegtijdige screening vanaf 40 jaar.
- Er was een prangende vraag vanuit een huisarts, of er naar de richtlijn die EBMPRACTICENet via het EMD automatisch aanbeveelt gekeken is, want deze komt niet overeen met wat er nu in de richtlijn staat. Er heerst onduidelijkheid over de waarde van buitenlandse richtlijnen ten opzichte van de Belgische richtlijnen. Dit werd niet als relevant aanschouwd, gezien deze richtlijn ‘voor’ de buitenlandse richtlijn zal worden geplaatst bij publicatie op diezelfde website.
- Incidentie en mortaliteitsrisico’s werden toegevoegd op vraag van huisartsen.
- Specifieke klachten werden toegevoegd voor diagnostische coloscopie. Op zo’n moment wordt een FIT niet aangeraden.
- Wat is de grenswaarde van een FIT? Huisartsen ontvangen een dichotoom resultaat (afwijkend of niet afwijkend). Huisartsen kunnen het CvKO contacteren om de specifieke waarde in ng/ml te verkrijgen.

Waar mogelijk werd dit in de tekst nog verwerkt. Dit werd tevens aangegeven in de onderbouwing van de kernboodschappen.

### Graden van aanbeveling – GRADE

Deze richtlijn gebruikt *GRADE* om de kwaliteit van de onderliggende evidentie en de sterkte of zwakte van de aanbeveling aan te geven. Wanneer de voordelen van een kernboodschap ‘aanbeveling of ‘recommendation’ de nadelen of risico’s duidelijk overtreffen, spreken we van een ‘sterke’ aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend. Wanneer er daarentegen een (twijfelachtig) evenwicht is tussen voor- en nadelen of risico’s van de kernboodschap, spreken we van een ‘zwakke’ aanbeveling en wordt het cijfer 2 toegekend.

Afhankelijk van de kwaliteit van de onderliggende studies, krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C. Bij wijze van voorbeeld:

1A betekent dat de voordelen de nadelen duidelijk overtreffen en dat de kernboodschap is onderbouwd met goede RCT’s of overtuigende observationele studies.

2C betekent dat er onzekerheid is over de voor- en nadelen en dat de kernboodschap ‘slechts’ onderbouwd is met gewone observationele studies of casefinding.

Aanbeveling gebaseerd op expertopinie en zonder (sterk) wetenschappelijke onderbouwing, maar eerder geformuleerd vanuit pragmatische overwegingen worden aangeduid als een *Good Practice Point (GPP)*. Hoewel er voor deze aanbevelingen geen (sterk) wetenschappelijk bewijs voor handen is, werden ze als belangrijk aanschouwd door de auteurs en experts van deze richtlijn.

Tabel 18: Grade naar Van Royen et al, 2008.<sup>269</sup>

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1B	Sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1C	Sterke aanbeveling, laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Sterke aanbeveling, maar dit kan nog veranderen als er sterkere evidentie beschikbaar komt
2A	Zwakke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voordelen en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2B	Zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voordelen en nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2C	Zwakke aanbeveling, laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voordelen en nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

## Validatie

De tekst werd op 1 februari 2017 aangeboden aan de Commissie richtlijnen van Domus Medica en werd kritisch nagelezen door Nicolas Delvaux en Hanne Cloetens en na goedkeuring redactioneel afgewerkt.

De richtlijn werd op 9 februari 2017 ingediend bij het Belgian Center of Evidence-Based Medicine (CEBAM). Hier werd de richtlijn beoordeeld door klinische experts en door experts in de methodologie van richtlijnontwikkeling, op basis van het AGREE-II instrument.

Na herwerking werd op 10 november 2017 de richtlijn heringediend bij CEBAM. De richtlijn werd gevalideerd op 7 december 2017.

## Herziening en financiering

Voor deze richtlijn werd een literatuurzoektocht tot en met augustus 2017 verricht. Tweejaarlijks zullen enkele auteurs de recente literatuur nakijken en nagaan in welke mate de kernboodschappen van de richtlijn geldig blijven. Hierbij worden dezelfde zoektermen gebruikt als bij de totstandkoming van deze richtlijn. Dit gebeurt op basis van een systematische literatuurzoektocht (richtlijnen, Cochrane en meta-analyses en zo nodig aanvullende RCT's en diagnostisch onderzoeksresultaten) voor alle kernboodschappen. Alle opvolgrapporten worden op de website van Domus Medica geplaatst. Na vijf jaar wordt de evidentie volledig herzien. In de toekomst zal er per klinische vraag een herziening gebeuren, gezien een volledige herziening van de gehele richtlijn zowel praktisch als financieel niet meer haalbaar is.

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie: Agentschap Zorg en Gezondheid, noch door andere mogelijke (intellectuele of financiële) belangenconflicten. Bij aanvang ondertekenden de auteurs en de experts een belangenverklaring. Het overzicht hiervan is beschikbaar bij de Commissie richtlijnen van Domus Medica. De auteurs en de geraadpleegde experts hebben geen banden met de farmaceutische industrie of andere belangengroepen. Mogelijke belangenconflicten vanuit de experts werden besproken in de auteursgroep en gaven geen aanleiding tot inhoudelijke conflicten.

**Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Hanne Cloetens, dr. Nicole Dekker, dr. Nicolas Delvaux, dr. Paul Van Royen, Charlotte Sercu) en met de steun van het Agentschap Zorg en Gezondheid.**

## NOTEN

- 1 <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be>
- 2 Berekeningen op basis van cijfers Stichting Kankerregister. [www.kankerregister.org](http://www.kankerregister.org)
- 3 Cancer burden in Belgium 2004-2013, Belgian Cancer Registry. Brussel, 2015 en bijkomende gegevens ontvangen in november 2017.
- 4 Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid, 2016: [www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers-over-doods-oorzaken-2014](http://www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers-over-doods-oorzaken-2014) (laatst geraadpleegd op 24 oktober 2017, geen update beschikbaar)
- 5 Ballester V, Cruz-Correa M. Endoscopic surveillance of gastrointestinal premalignant lesions: current knowledge and future directions. *Current opinion in gastroenterology* 2014;30:477-483.
- 6 Mullen PD, Allen JD, Glanz K, et al. Measures used in studies of informed decision making about cancer screening: a systematic review. *Annals of Behavioral Medicine* 2006;3:188-201.
- 7 Zielhuis GA, van Dongen MCJM, Bouter LM. Epidemiologisch onderzoek. Opzet en interpretatie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005.
- 8 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.
- 9 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.
- 10 Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organisation* 2008;86:317-9.
- 11 Govaerts F, Deturck L, Wyffels P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Screenen op colorectale kanker bij personen zonder verhoogd risico. *Huisarts Nu* 2008;37:341-61.
- 12 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 13 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64:121-32.
- 14 De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; 2006:75.
- 15 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64:121-32.
- 16 Leggett BA, Hewett DG. Colorectal cancer screening. *Intern Med J* 2015;45:6-15. doi: 10.1111/imj.12636
- 17 Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomised clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008;8:1029-36.
- 18 Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. The faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001216.
- 19 Fobelets M, Pii L, Putman K, Annemans L. De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker in Vlaanderen: gezondheidseconomische evaluatie. Een studie voor de Vlaamse Overheid; mei 2015.
- 20 Day LW, Velayos F. Colorectal cancer screening and surveillance in the elderly: updates and controversies. *Gut and Liver* 2015;2:143-151.
- 21 FOD Economie - Algemene Directie Statistiek en Economische Informatie Sterftetabels 2001: verwachte levensduur, sterftekans en overlevingskans. Vlaanderen. [statbel.fgov.be/downloads/mt2001vla\\_nl.xls](http://statbel.fgov.be/downloads/mt2001vla_nl.xls)
- 22 Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014;39:645-59.
- 23 Yang HM, Mitchell JM, Sepulveda JL, Sepulveda AR. Molecular and histologic considerations in the assessment of serrated polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:730-741.
- 24 Liang JJ, Bissett I, Kalady M, Bennet A, Church JM. Importance of serrated polyps in colorectal carcinogenesis. *ANZ J Surg* 2013;83:325-30.
- 25 Ballester V, Cruz-Correa M. Endoscopic surveillance of gastrointestinal premalignant lesions: current knowledge and future directions. *Current opinion in gastroenterology* 2014;30:477-83.
- 26 Ballester V, Cruz-Correa M. Endoscopic surveillance of gastrointestinal premalignant lesions: current knowledge and future directions. *Current opinion in gastroenterology* 2014;30:477-83.
- 27 Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1911-21.

- 28 Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1911-21.
- 29 Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Hopper JL, Jenkins MA. Screening participation for people at increased risk of colorectal cancer due to family history: a systematic review and meta-analysis. *Familial Cancer* 2013;12:459-72.
- 30 Uit KCE rapport: NCI. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®) - Health Professional Version - Update 2006-05-22. PDQ® - NCI's Comprehensive Cancer Database; 2006.
- 31 Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Hopper JL, Jenkins MA. Screening participation for people at increased risk of colorectal cancer due to family history: a systematic review and meta-analysis. *Familial Cancer* 2013;12:459-72.
- 32 Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2044-58.
- 33 Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Hopper JL, Jenkins MA. Screening participation for people at increased risk of colorectal cancer due to family history: a systematic review and meta-analysis. *Familial Cancer* 2013;12:459-72.
- 34 Uit EU-richtlijn:
- Benhamiche-Bouvier AM, Lejeune C, Jouve JL, Manfredi S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Family history and risk of colorectal cancer: implications for screening programmes. *J Med Screen* 2000;3:136-40.
  - Church JM. A scoring system for the strength of a family history of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;5:889-96.
  - Menges M, Fischinger J, Gartner B, et al. Screening colonoscopy in 40- to 50-year-old first-degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient: a controlled multicentre study. *Int J Colorectal Dis* 2006;4:301-7.
  - Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumours. *Gastroenterology* 2007;4:1086-92.
- 35 Uit EU-richtlijn:
- Dove-Edwin I, Sasiens P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;7524:1047.
- 36 Uit EU-richtlijn:
- Sandhu MS, Luben R, Khaw KT. Prevalence and family history of colorectal cancer: implications for screening. *J Med Screen* 2001;2:69-72.
  - Nakama H, Zhang B, Fukazawa K, Abdul Fattah AS. Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000;16:2111-4.
- 37 Uit EU-richtlijn:
- Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
- 38 Del Vecchio Blanco G, Paoluzi OA, Sileri P, et al. Familial colorectal cancer screening: When and what to do? *World J Gastroenterol* 2015;21:7944-53. [www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7944.htm](http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7944). doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7944>
- 39 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Austin GL, Goldstein JL, Peters SL, et al. Are colorectal cancer screening recommendations for first-degree relatives of patients with adenomas too aggressive? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:308-13.
- 40 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Tung SY, Wu CS. Risk factors for colorectal adenomas among immediate family members of patients with colorectal cancer in Taiwan: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3624-8.
- 41 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Ng SC, Lau JY, Chan FK, et al. Increased risk of advanced neoplasms among asymptomatic siblings of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 2013;144:544-50.
- 42 Uit EU-richtlijn:
- Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;2:216-27.
- 43 Del Vecchio Blanco G, Paoluzi OA, Sileri P, et al. Familial colorectal cancer screening: When and what to do? *World J Gastroenterol* 2015;21:7944-53. [www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7944.htm](http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7944). doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7944>
- 44 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Johns LE, Kee F, Collins BJ, et al. Colorectal cancer mortality in first-degree relatives of early-onset colorectal cancer cases. *Dis Colon Rectum* 2002;45:681-6.
- 45 Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al.



- Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genetics in Medicine* 2015;17:702-12.
- 46 Uit EU-richtlijn:  
 · Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006;59:114-24.
- 47 Uit EU-richtlijn:  
 · Benhamiche-Bouvier AM, Lejeune C, Jouve JL, et al. Family history and risk of colorectal cancer: implications for screening programmes. *J Med Screen* 2000;3:136-40.
- 48 Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genetics in Medicine* 2015;17:702-12.
- 49 Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications. A state-of-the-science review. *Cancer* 2016;122:2633-45.
- 50 Uit EU-richtlijn:  
 · Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;2:216-27.
- 51 Uit EU-richtlijn:  
 · Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006;59:114-24.
- 52 De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment. Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 45A (D/2006/10.273/57).
- 53 Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:703-9.
- 54 Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: A population-based study in Utah. *Cancer* 2014;120:35-42.
- 55 Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications. A state-of-the-science review. *Cancer* 2016;122:2633-45.
- 56 Uit studie van de Hoge Gezondheidsraad:  
 · Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:906-16.
- 57 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64:121-32.
- 58 Uit studie Hoge Gezondheidsraad:  
 · Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:906-16.
- 59 Alexander DD, Cushing CA. Red meat and colorectal cancer: a critical summary of prospective epidemiologic studies. *Obes Rev* 2011;12:e472-93. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00785.x
- 60 Advies Hoge Gezondheidsraad nr. 8858. Rood vlees, met rood vlees bereide charcuterie en de preventie van colorectale kanker. Brussel, 4 december 2013.
- 61 Kashino I, Mizoue T, Tanaka K, et al.; Research Group for Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Vegetable consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:973-9. doi: 10.1093/jco/hyv111.
- 62 Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology* 2011;141:106-8.
- 63 Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol* 2013;24:1079-87.
- 64 Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017;356:j477.
- 65 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 66 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64:121-32.
- 67 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European gui-

- delines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 68 Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol* 2014;20:6786-808.
  - 69 Pox C. Controversies in colorectal cancer screening. *Digestion* 2014;89:274-81.
  - 70 Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
  - 71 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-9.
  - 72 Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whyne DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 2012;61:1036-40.
  - 73 Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1106-14.
  - 74 Lieberman D. Colorectal cancer screening: practice guidelines. *Dig Dis* 2012;30:34-8.
  - 75 Kuipers EJ, Rosch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening – optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:130-42.
  - 76 Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007;146:244-55.
  - 77 Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, et al. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol* 2006;7:127-31.
  - 78 Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56:210-4.
  - 79 Milà N, García M, Binefa G, et al. Adherence to a population-based colorectal cancer screening program in Catalonia (Spain), 2000-2008. *Gac Sanit* 2012;26:217-22.
  - 80 Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: A review of the recent literature. *Gastroenterology* 2008;135:380-99.
  - 81 Labianca R, Merelli B. Screening and diagnosis for colorectal cancer: present and future. *Tumori* 2010;96:889-901.
  - 82 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-9.
  - 83 Bretthauer M. Colorectal cancer screening. *J Intern Med* 2011;270:87-98.
  - 84 Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut and Liver* 2014;2:117-30.
  - 85 Clarke N, Sharp L, Osborne A, Kearney PM. Comparison of uptake of colorectal cancer screening based on fecal immunochemical testing (FIT) in males and females: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:39-47.
  - 86 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
  - 87 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
  - 88 Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJB, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen* 2007;14:132-7.
  - 89 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
  - 90 Kuipers EJ, Rosch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening—optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:130-42.
  - 91 Rabeneck L, Rumble BR, Thompson F, et al.

- Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2012;3:131-47.
- 92 Young GP, Fraser CG, Halloran SP, et al. Guaiac based faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: an obsolete strategy? *Gut* 2012;61:959-60.
- 93 Kuipers EJ, Rosch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening—optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:130-42.
- 94 Uit Asia Pacific-richtlijn:
  - Cole SR, Young GP, Esterman A, et al. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2003;10:117-22.
  - Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Med J Aust* 2001;175:195-8.
- 95 Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. Sensitivity, but not specificity, of a quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia is slightly increased by the use of low-dose aspirin, NSAIDs, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2009;104:933-8.
- 96 Brenner H, Tao S, Haug U. Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. *JAMA* 2010;304:2513-20.
- 97 Segnan N, Patrick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 98 Van Roosbroeck S, Hoecq S, Van Hal G. Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: a comparison of two invitation strategies. *Cancer Epidemiology* 2012;36:e317-e324.
- 99 Van Hal G, Hoecq S, Van Roosbroeck S. Screening for colorectal cancer: sense and sensibilities. *Eur J Cancer* 2011;3:156-163.
- 100 Kuipers EJ, Rosch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening – optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:130-42.
- 101 Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2003;10:117-22.
- 102 Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2012;55:87-92.
- 103 van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
- 104 Young GP, Symonds EL, Allison JE, et al. Advances in fecal occult blood tests: The FIT revolution. *Dig Dis Sci* 2015;60:609-22.
- 105 Flitcroft KL, Irwig LM, Carter SM, Salkeld GP, Gillespie A. Colorectal cancer screening: why immunochemical fecal occult blood tests may be the best option. *BMC Gastroenterology* 2012;12:183.
- 106 Uit EU-richtlijn:
  - Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009b;100:1103-110.
- 107 Uit EU-richtlijn:
  - van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;1:82-90.
- 108 Uit EU-richtlijn:
  - Hughes K, Leggett B, Del MC, et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust NZJ Public Health* 2005;4:358-64.
- 109 Uit EU-richtlijn:
  - Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, et al. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience. *Int J Cancer* 2001;1:151-4.
- 110 Uit Asia Pacific-richtlijn:
  - Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-9.
  - Smith A, Young GP, Cole SR, et al. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal

- neoplasia. *Cancer* 2006;107:2152-9.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
  - Hol L, van Leerdam ME, van BM, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59:62-8.
- 111 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Wong BC, Wong WM, Cheung KL, et al. A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:941-6.
  - Roslani AC, Abdullah T, Arumugam K. Screening for colorectal neoplasias with fecal occult blood tests: false-positive impact of non dietary restriction. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:237-41.
  - Park DI, Ryu S, Kim YH, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2017-25.
- 112 Levin TR, Jamieson L, Burley DA, et al. Organized colorectal cancer screening in integrated health care systems. *Epidemiol Rev* 2011;33:101-10.
- 113 Benson VS, Patnick J, Davies AK, et al. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 2008;122:1357-67.
- 114 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
- 115 Labianca R, Merelli B. Screening and diagnosis for colorectal cancer: present and future. *Tumori* 2010;96:889-901.
- 116 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 117 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64:121-32.
- 118 Atkin W, Kralj-Hans I, Wardle J, et al. Colorectal cancer screening. Randomised trials of flexible sigmoidoscopy. *BMJ* 2010;341:c4618.
- 119 Uit EU-richtlijn:
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
- 120 Uit EU-richtlijn:
- Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006;9:2152-9.
- 121 Uit EU-richtlijn:
- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007;19:1462-70.
- 122 Uit EU-richtlijn:
- Zappa M, Castiglione G, Paci E, et al. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience. *Int J Cancer* 2001;1:151-4.
- 123 Uit EU-richtlijn:
- Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;2:210-4.
- 124 Uit EU-richtlijn:
- Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, et al. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. *Eur J Cancer* 2008;15:2254-8.
- 125 Uit EU-richtlijn:
- Hughes K, Leggett B, Del MC, et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health* 2005;4:358-64.
- 126 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.

- 127 Uit EU-richtlijn:  
 · Lewis CL. Colorectal cancer: screening. *Clin Evid* 2007 (online).
- 128 Uit EU-richtlijn:  
 · Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;2:132-141.  
 · Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003;10: 1288-96.
- 129 Uit EU-richtlijn:  
 · Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Potential for colorectal cancer prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;3:494-9.
- 130 Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C, Rasmussen M. Influence of long-term colonoscopic surveillance on incidence of colorectal cancer and death from the disease in patients with precursors (adenomas). *Acta Oncol* 2007;3:355-60.
- 131 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64:121-32.
- 132 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-96.  
 · Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095-105.
- 133 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.  
 · Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, et al. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1627-32.  
 · Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 2010;139:1128-37.
- 134 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology* 2010;138:2115-26.
- 135 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 136 Uit EU-richtlijn:  
 · Lewis CL. Colorectal cancer: screening. *Clin Evid* 2007 (online).
- 137 Uit EU-richtlijn:  
 · Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomised controlled trial of 'once-only sigmoidoscopy'-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002;23:1763-72.  
 · UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;364:1291-1300.  
 · Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000;6 Suppl:273S-309S.
- 138 Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Score Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial-score. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1310-22.
- 139 Uit EU-richtlijn:  
 · Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;2:132-141.  
 · Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003;10: 1288-96.
- 140 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64:121-32.
- 141 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001352.
- 142 Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus

faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. 9:CD009259.

#### 143 Uit EU-richtlijn:

- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;9:638-58.
- Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005;8:635-50.
- Halligan S, Altman DG, Taylor SA, et al. 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;3:893-904.
- Purkayastha S, Athanasiou T, Tekkis PP, et al. Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison. *Colorectal Dis* 2007;9:100-11.
- Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007;3:203-10.
- Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, et al. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;6:1593-8.
- Waller S, Griffiths A, Lord SJ, et al. What is the value of computered tomography colonography in patients screening positive for fecal occult blood? A systematic review and economic evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;12:1439-46.

#### 144 Uit EU-richtlijn:

- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;9:638-58.
- Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005;8:635-50.
- Halligan S, Altman DG, Taylor SA, et al. 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;3:893-904.
- Purkayastha S, Athanasiou T, Tekkis PP, et al.

Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison. *Colorectal Dis* 2007;2:100-11.

- Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007;3:203-10.
  - Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, et al. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;6:1593-8.
  - Waller S, Griffiths A, Lord SJ, et al. What is the value of computered tomography colonography in patients screening positive for fecal occult blood? A systematic review and economic evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;12:1439-46.
- #### 145 Uit EU-richtlijn:
- Amesen RB, von Benzon E, Adamsen S, et al. Diagnostic performance of computed tomography colonography and colonoscopy: a prospective and validated analysis of 231 paired examinations. *Acta Radiol* 2007;8:831-7.
  - Chaparro Sanchez M, del Campo V, Mate Jimenez J, et al. Computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterol Hepatol* 2007;7:375-80.
  - Jensch S, de Vries AH, Peringa J, et al. CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population. *Radiology* 2008;1:122-32.
  - Reuterskiold MH, Lasso A, Svensson E, et al. Diagnostic performance of computed tomography colonography in symptomatic patients and in patients with increased risk for colorectal disease. *Acta Radiol* 2006;9:888-98.
  - Roberts-Thomson IC, Tucker GR, Hewett PJ, et al. Single-center study comparing computed tomography colonography with conventional colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;3:469-73.
- #### 146 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;1:121-32.
- #### 147 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007;357:1403-12.

- 148 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection - systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:393-405.
- 149 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:1747-63.
- 150 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-50.
- 151 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:55-64.
- 152 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Lucidarme O, Cadi M, Berger G, et al. Cost-effectiveness modeling of colorectal cancer: computed tomography colonography vs colonoscopy or fecal occult blood tests. *Eur J Radiol* 2012;81:1413-19.
- 153 Uit EU-richtlijn:  
 · Tran K. Capsule colonoscopy: PillCam Colon, Issues Emerg. *Health Technol* 2007;106: 1-4.
- 154 Uit EU-richtlijn:  
 · Fireman Z, Kopelman Y. The colon - the latest terrain for capsule endoscopy. *Dig Liver Dis* 2007;10:895-9.
- 155 Uit EU-richtlijn:  
 · Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006;10:963-70.  
 · Schoofs N, Deviere J & Van GA. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumour diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006;10:971-7.
- 156 Uit EU-richtlijn:  
 · Fireman Z, Kopelman Y. The colon - the latest terrain for capsule endoscopy. *Dig Liver Dis* 2007;10:895-9.
- 157 Uit EU-richtlijn:  
 · Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006;10:963-70.  
 · Schoofs N, Deviere J, Van GA. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumour diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006;10:971-7.
- 158 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Van GA, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009;361:264-70.
- 159 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Eliakim R, Yassin K, Niv Y, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009;41:1026-31.  
 · Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;74:581-9.
- 160 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Rex DK, Adler SN, Burch WC. Accuracy of PillCam COLON 2 for detecting subjects with Adenomas >6 mm. *Gastroenterology* 2013;144:907.
- 161 Uit Asia Pacific-richtlijn:  
 · Spada C, Hassan C, Galmiche JP, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012;44:527-36.
- 162 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 163 Uit EU-richtlijn:  
 · Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;8:555-60.  
 · Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomised study. *Scand J Gastroenterol* 1999;1:73-8.  
 · Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II.

- Scand J Gastroenterol* 2003;1:114-8.
- Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, et al. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003;6:635-42.
  - Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Randomised trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005;5:347-57.
- 164 Uit EU-richtlijn:
- Bluecross Blueshield Association Special Report: Special report: faecal DNA analysis for colon cancer screening. *Technol Eval Cent Asses Program Exec Summ* 2006;6:1-2. [www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/21/21\\_06.html](http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/21/21_06.html)
- 165 Uit EU-richtlijn:
- Loganayagam A. Faecal screening of colorectal cancer. *Int J Clin Pract* 2008;3:454-9.
- 166 Uit EU-richtlijn:
- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;9:638-58.
- 167 Uit EU-richtlijn:
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Faecal DNA versus faecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;26:2704-14.
- 168 Uit EU-richtlijn:
- Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, et al. Costeffectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer: Report to AHRQ and CMS from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) for MISCAN and SimCRC Models; 2007. [www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=index&tid=52](http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=index&tid=52)
- 169 Uit EU-richtlijn:
- Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, et al. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2008;11:2862-70.
- 170 Imperiale TF, Ransohoff D, Itzkowitz S, et al. Multitarget Stool DNA testing for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370:1287-97.
- 171 Uit EU-richtlijn:
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Faecal DNA versus faecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;26:2704-14.
- 172 Haug U, Becker N. Immunologische stuhlbluttests zur darmkrebsfrüherkennung. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:729-31.
- 173 Advies nr.16-04. [www.zorg-en-gezondheid.be/adviezen-en-beslissingen-bevolkingsonderzoek](http://www.zorg-en-gezondheid.be/adviezen-en-beslissingen-bevolkingsonderzoek)
- 174 Segnan N, Patrick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 175 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;1:121-32.
- 176 De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment. Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 45A (D/2006/10.273/57).
- 177 Uit EU-richtlijn:
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;6:1872-85.
  - Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;5:1570-95.
  - Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002;Suppl 5:V6-V9.
- 178 Uit EU-richtlijn:
- Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Three randomised long-term surveillance trials in patients with sporadic colorectal adenomas. *Scand J Gastroenterol* 2006;6:737-43.
- 179 Uit EU-richtlijn:
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after



- polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;6:1872-85.
- Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002;Suppl 5:V6-V9.
- 180 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-96.
- 181 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
- 182 Uit Asia Pacific-richtlijn:
- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095-105.
  - Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, et al. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1627-32.
  - Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 2010;139:1128-37.
- 183 Castro I, Cubiella J, Rivera C, et al. Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2014; 2:367-75. doi: 10.1002/ijc.28353.
- 184 · Ferlitsch M1, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing colonoscopy. *JAMA* 2011;12:1352-8. doi: 10.1001/jama.2011.1362.
- Chen CH, Wen CP, Tsai MK. Fecal immunochemical test for colorectal cancer from a prospective cohort with 513,283 individuals: Providing detailed number needed to scope (NNS) before colonoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2016;36:e4414. doi: 10.1097/MD.0000000000004414.
- 185 Del Vecchio Blanco G, Paoluzi OA, Sileri P, et al. Familial colorectal cancer screening: When and what to do? *World J Gastroenterol* 2015;26: 7944-53. [www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7944.htm](http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7944.htm). <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7944>
- 186 Uit EU-richtlijn:
- Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;7524:1047.
- 187 Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-56.
- 188 Uit EU-richtlijn:
- Benhamiche-Bouvier AM, Lejeune C, Jouve JL, et al. Family history and risk of colorectal cancer: implications for screening programmes. *J Med Screen* 2000;3:136-40.
  - Church JM. A scoring system for the strength of a family history of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;5:889-96.
  - Menges M, Fischinger J, Gartner B, et al. Screening colonoscopy in 40- to 50-year-old first-degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient: a controlled multicentre study. *Int J Colorectal Dis* 2006;4:301-7.
  - Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumours. *Gastroenterology* 2007;4:1086-92.
  - Nakama H, Zhang B, Fukazawa K, Abdul Fattah AS. Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000;16:2111-4.
  - Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;10:2992-3003.
  - Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006;2:114-24.
  - Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;2:216-27.
- 189 Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genetics in Medicine* 2015;9:702-12.
- 190 Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: a state-of-the-science review. *Cancer*

- 2016;17:2633-45.
- 191 Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Hopper JL, Jenkins MA. Screening participation for people at increased risk of colorectal cancer due to family history: a systematic review and meta-analysis. *Familial Cancer* 2013;3:459-72.
- 192 Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genetics in Medicine* 2015;9:702-12.
- 193 Leggett BA. Family-based screening for colorectal cancer: The Australian perspective. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2009;3:S29-32.
- 194 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-47.
- 195 Singh R, Mangira D, Kawano H, Matsuda T. Screening colonoscopy in Australia. *Digestive Endoscopy* 2015;1:30-4.
- 196 Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
- 197 Cancer burden in Belgium 2004-2013. Belgian Cancer Registry. Brussel; 2015.
- 198 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 199 Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;9:CD009259.
- 200 Leggett BA, Hewett DG. Colorectal cancer screening. *Internal Medicine Journal* 2015;45:6-15.
- 201 Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, Phull P. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2012;11:1488-500.
- 202 Bretthauer M. Colorectal cancer screening [review]. *Journal of Internal Medicine* 2011;2:87-98.
- 203 Cancer burden in Belgium 2004-2013. Belgian Cancer Registry. Brussel; 2015.
- 204 De Laet C, Neyt M, Vinck I, Lona M, Cleemput I, Van De Sande S. Health Technology Assessment. Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 45A (D/2006/10.273/57).
- 205 Bretthauer M. Colorectal cancer screening [review]. *Journal of Internal Medicine* 2011;2:87-98.
- 206 Uit EU-richtlijn:
  - Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;19:1365-71.
- 207 Uit EU-richtlijn:
  - Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
- 208 Uit EU-richtlijn:
  - Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
- 209 Uit EU-richtlijn:
  - Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Nat Cancer Inst* 1999;5:434-7.
- 210 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-9.
- 211 Del Vecchio Blanco G, Paoluzi OA, Sileri P, et al. Familial colorectal cancer screening: When and what to do? *World J Gastroenterol* 2015;26:7944-53. [www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7944.htm](http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7944.htm). <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7944>
- 212 Arends MJ. Pathways of colorectal carcinogenesis [review]. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2013;2:97-102.
- 213 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 214 Uit EU-richtlijn:
  - Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006;8:1145-50.
  - Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer

- following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006;20:2366-73.
- 215 Uit EU-richtlijn:
  - Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006;55:1145-50.
- 216 Uit EU-richtlijn:
  - Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006;20:2366-73.
- 217 Uit EU-richtlijn:
  - Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut* 2004;4:568-72.
- 218 Uit EU-richtlijn:
  - Ee HC, Semmens JB, Hoffman NE. Complete colonoscopy rarely misses cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;2:167-71.
- 219 Uit EU-richtlijn:
  - Huang EH, Whelan RL, Gleason NR, et al. Increased incidence of colorectal adenomas in follow-up evaluation of patients with newly diagnosed hyperplastic polyps. *Surg Endosc* 2001;7:646-8.
- 220 Uit EU-richtlijn:
  - Gorski TF, Rosen L, Riether R, Stasik J, Khubchandani I. Colorectal cancer after surveillance colonoscopy: false-negative examination or fast growth? *Dis Colon Rectum* 1999;7:877-80.
- 221 Uit EU-richtlijn:
  - Squillace S, Berggreen P, Jaffe P, et al. A normal initial colonoscopy after age 50 does not predict a polyp-free status for life. *Am J Gastroenterol* 1994;8:1156-9.
- 222 Uit EU-richtlijn:
  - Lieberman DA, Weiss DG, Harford WW, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;4:1077-85.
- 223 Uit EU-richtlijn:
  - Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, et al. 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons [see comment]. *Gastroenterology* 1996;5:1178-81.
- 224 Leggett BA, Hewett DG. Colorectal cancer screening. *Internal Medicine Journal* 2015;45:6-15.
- 225 Uit review:
  - Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-96.
  - Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095-105.
  - Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
  - Kahi CJ, Anderson JC, Rex DK. Screening and surveillance for colorectal cancer: state of the art. *Gastrointest Endosc* 2013;77:335-50.
- 226 Uit review:
  - Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
  - Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rieker A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011;154:22-30.
  - Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:89-95.
  - Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol* 2012;30:2664-9.
- 227 Uit EU-richtlijn:
  - Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006;20:2366-73.
- 228 De Laet C, Neyt M, Vinck I, Lona M, Cleemput I, Van De Sande S. Health Technology Assessment. Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 45 A (D/2006/10.273/57).
- 229 Fobelets M, Pii L, Putman K, Annemans L. De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker in Vlaanderen: gezondheidseconomische evaluatie. Een studie voor de

- Vlaamse Overheid; mei 2015.
- 230 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 231 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al.; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;1:121-32.
- 232 Cancer burden in Belgium 2004-2013. Belgian Cancer Registry. Brussel; 2015.
- 233 Bull-Henry K, Al-Kawas F. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician* 2013;87:430-6.
- 234 [www.domusmedica.be/documentatie/dossiers/colorectale-kankerscreening.html#h2-4-patientenmaterialen](http://www.domusmedica.be/documentatie/dossiers/colorectale-kankerscreening.html#h2-4-patientenmaterialen) (laatst geraadpleegd op 4 augustus 2016)
- 235 Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First Edition, European Union, WHO, International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 236 Uit EU-richtlijn:
- Grazzini G, Castiglione G, Isu A, et al. Colorectal cancer screening by fecal occult blood testing: results of a population-based experience. *Tumour* 2000;5:384-8.
  - Federici A, Giorgi RP, Bartolozzi F, et al. The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy). *Cancer Causes Control* 2006;1:45-52.
  - Seifert B, Zavoral M, Fric P, Bencko V. The role of primary care in colorectal cancer screening: experience from Czech Republic. *Neoplasma* 2008;1:74-80.
  - Brawarsky P, Brooks DR, Mucci LA, Wood PA. Effect of physician recommendation and patient adherence on rates of colorectal cancer testing. *Cancer Detect Prev* 2004;4:260-8.
  - Launoy G, Veret JL, Richir B, et al. Involvement of general practitioners in mass screening. Experience of a colorectal cancer mass screening programme in the Calvados region (France). *Eur J Cancer Prev* 1993;3:229-32.
  - Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, et al. Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population: results of five screening rounds from 1988 to 1996. *J Med Screen* 1997;3:147-51.
  - Sewitch MJ, Fournier C, Ciampi A, Dyachenko A. Adherence to colorectal cancer screening guidelines in Canada. *BMC Gastroenterol* 2007;7:39.
- 237 Uit EU-richtlijn:
- Federici A, Giorgi RP, Bartolozzi F, et al. The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy). *Cancer Causes Control* 2006;1:45-52.
  - Launoy G, Veret JL, Richir B, et al. Involvement of general practitioners in mass screening. Experience of a colorectal cancer mass screening programme in the Calvados region (France). *Eur J Cancer Prev* 1993;3:229-32.
- 238 Uit EU-richtlijn:
- Woodrow C, Rozmovits L, Hewitson P, et al. Bowel cancer screening in England: a qualitative study of GPs' attitudes and information needs. *BMC Fam Pract* 2006;7:53.
- 239 Edwards AGK, Naik G, Ahmed H, et al. Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD001865. doi: 10.1002/14651858.CD001865.pub3.
- 240 Levin TR, Jamieson L, Burley DA, et al. Organized colorectal cancer screening in integrated health care systems. *Epidemiol Rev* 2011;33: 101-10.
- 241 Miles A, Cockburn J, Smith RA, et al. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2014;5:1201-13.
- 242 Seeff LC, Manninen DL, Dong FB, et al. Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the unscreened population in the United States? *Gastroenterology* 2004;6:1661-9.
- 243 Ioannou GN, Chapko MK, Dominitz JA. Predictors of colorectal cancer screening participation in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;9:2082-91.
- 244 Seeff LC, Manninen DL, Dong FB, et al. Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the unscreened population in the United States? *Gastroenterology* 2004;6:1661-9.
- 245 Fobelets M, Pil L, Putman K, Annemans L. De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker in Vlaanderen: gezondheidseconomische evaluatie. Een studie voor de Vlaamse Overheid; mei 2015.
- 246 Uit EU-richtlijn:
- Klabunde CN, Schenck AP, Davis WW. Barriers to colorectal cancer screening among Medicare

- consumers. *Am J Prev Med* 2006;4:313-9.
- Brawarsky P, Brooks DR, Mucci LA, Wood PA. Effect of physician recommendation and patient adherence on rates of colorectal cancer testing. *Cancer Detect Prev* 2004;4:260-8.
  - Schenck AP, Klabunde CN, Davis WW. Racial differences in colorectal cancer test use by Medicare consumers. *Am J Prev Med* 2006;4:320-6.
- 247 Uit EU-richtlijn:
- Eisinger F, Cals L, Calazel-Benque A, et al. Impact of organised programs on colorectal cancer screening. *BMC Cancer* 2008;8:104.
- 248 Hoeck S, Kellen E. Bepaling van het socio-economisch profiel van niet-deelnemers aan het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker en dikkedarmkanker op basis van een koppeling van CvKO gegevens met gegevens van de Kruispuntbank Sociale Zekerheid. Brussel: Centrum voor Kankeropsporing; 2016.
- 249 Hoeck S. Bepaling van het socio-economisch profiel van deelnemers met afwijkende FIT die geen follow-up laten uitvoeren, o.b.v. koppeling van CvKO met KSZ gegevens. Brussel: Centrum voor Kankeropsporing; 2017.
- 250 · Van Roy K, Willems S. Focusgroepen met Vlamingen die niet deelnemen aan het Bevolkingsonderzoek Colonkanker. Uitgevoerd door UGent, in opdracht van het CvKO; 2016.
- Van Roy K, Willems S. Focusgroepen met Turkse Vlamingen die niet deelnemen aan het Bevolkingsonderzoek Colonkanker. Uitgevoerd door UGent, in opdracht van het CvKO (nog niet beschikbaar).
- 251 <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be/hoe-groot-is-het-risico-dat-ik-dikkedarmkanker-krijg> (gebaseerd op cijfer van Stichting Kankerregister voor 2014).
- 252 Flitcroft KL, Irwig LM, Carter SM, Salkeld GP, Gillespie A. Colorectal cancer screening: why immunochemical fecal occult blood tests may be the best option. *BMC Gastroenterology* 2012;12:183.
- 253 Uit EU-richtlijn:
- Lane DS, Messina CR, Cavanagh MF, Chen JJ. A provider intervention to improve colorectal cancer screening in county health centers. *Med Care* 2008;9 Suppl 1:S109-S116.
- 254 Uit EU-richtlijn:
- Walsh JM, Salazar R, Terdiman JP, Gildengorin, Perez-Stable EJ. Promoting use of colorectal cancer screening tests. Can we change physician behavior? *J Gen Intern Med* 2005;12:1097-101.
- 255 Uit EU-richtlijn:
- Ferreira MR, Dolan NC, Fitzgibbon ML, et al. Health care provider-directed intervention to increase colorectal cancer screening among veterans: results of a randomised controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;7:1548-54.
- 256 Aubin-Auger I, Laouenan C, Le Bel J, et al. Care Efficacy of communication skills training on colorectal cancer screening by GPs: a cluster randomised controlled trial. *European Journal of Cancer* 2015;1:18-26.
- 257 · Hoeck S, Van Roosbroeck S, Van Hal G. Rapport Plootproject bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker; 2011
- Van Hal G, Hoeck S, Van Roosbroeck S. Screening for colorectal cancer: sense and sensibilities. *Eur J Cancer* 2011;47:S156-63. doi: 10.1016/S0959-8049(11)70159-9]
- 258 Rapport procesevaluatie en focusgroepen. <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be/nl/literatuur>
- 259 Edwards AGK, Naik G, Ahmed H, et al. Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 2: Art. No.: CD001865. doi: 10.1002/14651858.CD001865.pub3.
- 260 · Debel L, Christiaens T. Kennis, ideeën en verwachtingen over darmkankerscreening bij huisarts en patiënt. Deel vergelijking huisarts-patiënt (manama). Universiteit Gent; 2011-2012.
- Latruwe M, Christiaens T. De kennis, ideeën en verwachtingen over darmkankerscreening bij de huisarts en patiënt. Deel patiënten (manama). Universiteit Gent: 2011-2012.
- 261 Jaarrapport CvKO-SKR. <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be/nl/literatuur>
- 262 Hoeck S, Pringels S, Kellen E, et al. First results of the Flemish colorectal cancer screening program: start-up-period late 2013. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 2016;vol. LXXIX.
- 263 Jaarrapport CvKO-SKR. <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be/nl/literatuur>
- 264 Chevalier P, De Sutter A, Dirven K, et al. Algemeen stramien voor de ontwikkeling van aanbevelingen van goede medische praktijkvoering. Antwerpen/Brussel: Domus Medica/SSMG; 2007. [www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/stramien\\_aanbevelingen\\_2007.pdf](http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/stramien_aanbevelingen_2007.pdf) (laatst geraadpleegd op 4 augustus 2016)

- 265 Govaerts F, Deturck L, Wyffels P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Screenen op colorectale kanker bij personen zonder verhoogd risico. *Huisarts Nu* 2008;37:341-61.
- 266 [www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf](http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf) (laatst geraadpleegd op 4 augustus 2016)
- 267 [www.ebp-guidelines.be](http://www.ebp-guidelines.be)
- 268 [www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf) (laatst geraadpleegd op 4 augustus 2016)
- 269 Van Royen P. Grade – Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;37:505-9.

## AFKORTINGEN

adjOR:	adjusted odds ratio
AZG:	Agentschap Zorg en Gezondheid (van de Vlaamse overheid)
CI:	confidentie-interval (betrouwbaarheidsinterval, BI)
CR:	crude rate (bruto incidentie of bruto mortaliteit)
CvKO:	Centrum voor Kankeropsporing (vzw)
ESGE:	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESR:	European Standard Rate. Voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie gebruikmakend van Europese standaardpopulatie (n/100 000 persoonsjaren)
FAP:	familiaire adenomateuze polyposis
FOBT:	fecaal occult bloed test (algemene term voor stoelgangtesten)
FIT:	fecaal immunologische test (= iFOBT)
FS:	flexibele sigmoïdoscopie
gFOBT:	guaiac Fecaal Occult Bloed Test
GPP:	good practice point
HNPCC:	Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom
HTA:	Health Technology Assessment
IBD:	inflammatoir darmlijden (inflammatory bowel disease)
ICD:	international classification of diseases
ICER:	incremental cost-effectiveness ratio
iFOBT:	immunochemische fecaal occult blood Test (= FIT)
KCE:	Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg
KSZ:	Kruispuntbank Sociale Zekerheid
MD:	medical doctor
MSI:	microsatellite Instability
NNS:	number needed to screen
NPS:	National Polyp Study
NSCSP:	National Bowel Cancer Screening Programma
OR:	odds ratio
PhD:	afkorting voor philosophiae doctor, verwijzend naar academische titel doctor
QALY:	quality-adjusted life year
RCT:	randomized controlled trial (gerandomiseerd onderzoek met controlegroep)
RIZIV:	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SIR:	gestandaardiseerde incidentieratio
WHO:	World Health Association
WSR:	World Standard Rate: voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie gebruikmakend van wereldstandaardpopulatie (n/100 000 persoonsjaren)







Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Hanne Cloetens, dr. Nicole Dekker, dr. Nicolas Delvaux, dr. Paul Van Royen, Charlotte Sercu) en met de steun van het Agentschap Zorg en Gezondheid.

© **Domus Medica vzw**  
Lange Leemstraat 187  
2018 Antwerpen

Tel. 03 425 76 76  
E-mail: [info@domusmedica.be](mailto:info@domusmedica.be)  
[www.domusmedica.be](http://www.domusmedica.be)

