

<http://hdl.handle.net/1765/127208>



Samenvatting



Darmkanker is een groot gezondheidsprobleem. Wereldwijd zijn er elk jaar ongeveer 1,8 miljoen nieuwe gevallen en 881.000 sterfgevallen. De belangrijkste risicofactoren voor darmkanker zijn onvoldoende lichamelijke activiteit, roken, obesitas, diabetes, het eten van rood vlees, het eten van verwerkt vlees en alcoholgebruik. Deze factoren zijn gerelateerd aan een Westerse voeding/leefstijl en komen vaker voor in ontwikkelde landen. De incidentie van darmkanker stijgt ook met de leeftijd, met name boven de leeftijd van 50 jaar. Op jonge leeftijd is darmkanker zeer zeldzaam en wordt het voornamelijk veroorzaakt door specifieke erfelijke aandoeningen zoals familiale adenomateuze polyposis en erfelijke non-polyposis darmkanker (Lynch syndroom). Bovendien hebben recente studies aangetoond dat personen met Cystic Fibrosis (CF) en overlevenden van kinderkanker ("Childhood Cancer Survivors", CCS) een hoog risico lopen om darmkanker op jonge leeftijd (<50 jaar) te ontwikkelen.

De incidentie en sterfte aan darmkanker kan worden verminderd door middel van darmkanker screening. Hoewel darmkanker screening door verschillende gezondheidsorganisaties wereldwijd wordt aanbevolen, wordt het niet in alle landen op dezelfde wijze geïmplementeerd. Darmkanker screening kan op populatieniveau op twee manieren worden georganiseerd: via opportunistische screening of via georganiseerde screening. In Europa wordt screening veelal georganiseerd aangeboden, maar verschillen de programma's wat betreft doelgroep, screeninginterval en primaire test. In de VS is screening daarentegen vooral opportunistisch en individuen kunnen zelf hun screeningstest van voorkeur kiezen. Verschillende landen hebben te maken met organisatorische en financiële belemmeringen die de implementatie van hun darmkanker screeningprogramma en de gunstige effecten beperken. Besluitvorming op het gebied van darmkanker screening is complex, omdat veel factoren de effectiviteit van een screeningprogramma kunnen beïnvloeden. Het gebruik van microsimulatiemodellen kan nuttig zijn voor het kwantificeren van toekomstige resultaten en kosten van screening, de allocatie van schaarse middelen, en het identificeren van optimaal beleid om darmkanker incidentie en sterfte te verminderen. Veel van de huidige modellen zijn alleen toegankelijk voor onderzoekers, wat de mogelijkheid van beleidsmakers beperkt om modellen te gebruiken voor het maken van beslissingen.

Het eerste deel van dit proefschrift bestaat uit vier studies die de stappen beschrijven die nodig zijn om de structuur van een microsimulatiemodel te standaardiseren en het beschikbaar te maken als een online, open en gebruiksvriendelijke modelapplicatie (voor Europese beleidsmakers). Deze stappen omvatten: i) het beoordelen van de effectiviteit van darmkanker screening in verschillende settings; ii) het valideren van de modelstructuur en de bijbehorende aannames; en iii) het bouwen van een online gebruikersvriendelijk platform waarmee gebruikers eenvoudig land-specifieke gegevens kunnen uploaden, het model kunnen aanpassen en toekomstige resultaten van darmkanker screening voor hun landen kunnen simuleren.

In **Hoofdstuk 2** hebben wij een systematische review uitgevoerd om te beoordelen hoe de effecten van screening op darmkanker sterfte varieerden tussen Europese regio's en screenings settings. Zes databases werden doorzocht op relevante studies die het effect van verschillende screeningstests onderzochten. Wij identificeerden 18 relevante studies gepubliceerd met Europese gegevens. De resultaten van deze review, die werd gepubliceerd in een 2020-editie van het *European Journal of Cancer*, toonden aan dat de geschatte effectiviteit van gFOBT en FS screening vergelijkbaar is voor verschillende Europese landen en regio's. In vergelijking met geen screening hadden individuen die waren uitgenodigd voor gFOBT-screening een 8% tot 16% lagere darmkanker sterfte dan niet uitgenodigde individuen. Onder degenen die werden uitgenodigd voor FS screening was de sterfte 21% tot 30% lager dan in niet genodigden. FIT screening verminderde de sterfte aan darmkanker met 41%, terwijl coloscopie screening leidde tot een vermindering van darmkankersterfte van 88%. Bewijs voor de effectiviteit van FIT en coloscopie screening was echter beperkt.

In **Hoofdstuk 3** werd de structuur van het "Microsimulation Screening Analysis-Colon" (MISCAN-Colon)-model getest. De parameters in MISCAN-Colon zijn geschat met behulp van darmkanker incidentie, wetenschappelijk bewijs uit autopsiestudies (adenoomprevalentie), advies van experts en de resultaten van een FS studie (UKFSS-studie). In hoofdstuk 3 hebben wij een externe validatie uitgevoerd met behulp van de resultaten van een andere Europese screeningstudie (NORCCAP), een gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van flexibele sigmoidoscopie screening. We vonden dat MISCAN-Colon voorspellingen zeer consistent waren met de resultaten van de NORCCAP-studie, wat suggereert dat MISCAN-Colon nauwkeurige voorspellingen kan geven voor de daling in darmkanker incidentie en sterfte door FS-screening.

Hoewel MISCAN-Colon extern is gevalideerd, betekent dit niet dat de aannames van het model geldig zijn voor verschillende populaties of verschillende screenings settings. Darmkanker incidentie varieert opmerkelijk per land (vooral in Europa). Verschillende factoren veroorzaken deze verschillen (genetica, levensstijl en sociaal-economische status). Het is echter onduidelijk hoe deze factoren van invloed zijn op het natuurlijk beloop van de ziekte en op de betrouwbaarheid van de belangrijkste aannames van MISCAN-Colon. In **Hoofdstuk 4** werd deze onzekerheid beoordeeld. Wij hebben drie MISCAN-Colon modellen ontwikkeld die aangepast waren aan zeer diverse Europese landen (Italië, Finland en Slovenië) en screenings settings (gFOBT, FIT en FS). Hierbij hebben we slechts een minimale set aan parameters per land aangepast. Wij hebben specifiek de aanname getest of verschillen in darmkanker incidentie tussen Europese landen alleen kan worden gerelateerd aan verschillen in adenoomprevalentie en niet aan progressie van adenoom naar darmkanker. Wij hebben hiervoor een gestandaardiseerd proces ontwikkeld voor het valideren van de modellen. Deze regionale modellen werden vervolgens gevalideerd met het best beschikbare bewijs voor de effectiviteit van screening uit de betreffende regio (geïdentificeerd in **Hoofdstuk 2**): de "Screening for Colon Rectum" (SCORE)-studie en

de “Florentine fecal immunochemical test” (FIT)-screeningstudie voor Italië; de Noorse “Colorectal Cancer Prevention” (NORCCAP)-studie en de “guaiac fecal occult blood test” (gFOBT) Finse bevolkingsstudie voor Finland. Wanneer er geen gepubliceerd bewijs beschikbaar was (Slovenië), werd het regionale model van MISCAN-Colon met behulp van gegevens uit de kankerregistratie gevalideerd. Wij vonden dat de verschillende regionale versies van het MISCAN-Colon de geschatte stadiumverdeling, incidentie, sterfte en daling in sterfte als gevolg van screening in Europa nauwkeurig kunnen schatten. Bovendien hebben onze bevindingen een belangrijke implicatie. Het natuurlijke beloop van darmkanker varieert mogelijk niet substantieel in Europa, waardoor de betrouwbaarheid van de structuur en aannames van MISCAN-Colon wordt vergroot.

Deze resultaten maken daarmee een verdere standaardisatie van het model mogelijk, zoals beschreven in **Hoofdstuk 5**. Er werd een open, gebruiksvriendelijke en online tool op basis van de MISCAN-modellen voor borst-, baarmoederhals- en darmkanker (ook bekend als de “EU-TOPIA-evaluation tool”) ontwikkeld. In drie workshops, georganiseerd door het EU-TOPIA-project (Malmö in September 2018; Turijn in April 2019; en Brussel in Januari 2020) werd deze tool gepresenteerd aan 120 onderzoekers en beleidsmakers uit 26 Europese landen. Het overkoepelende doel van dit project was om kennis te delen, professionele netwerken te creëren en alle Europese landen te ondersteunen bij het monitoren, evalueren en verbeteren van hun kankerscreeningprogramma's. De darmkanker versie van de “EU-TOPIA evaluation-tool” is gebaseerd op de resultaten van dit proefschrift (**Hoofdstukken 2, 3 en 4**). Het stelt Europese onderzoekers en beleidsmakers in staat om de toekomstige resultaten van darmkanker screening in hun landen te kwantificeren en stelt verschillende modelresultaten ter beschikking, zoals het aantal voorspelde gevallen van kanker, kanker specifieke sterfgevallen, screeningstests, positieve tests, diagnostische follow-up tests, surveillancetests, complicaties en screen-gedetecteerde kankers per kalenderjaar en/of leeftijdsgroep.

Het tweede deel van dit proefschrift bestaat uit drie studies die illustreren hoe MISCAN-Colon kan worden gebruikt om de beleidsvorming te ondersteunen. Alle drie de studies betreffen beleidsvraagstukken in de VS. In de VS kunnen individuen kiezen tussen screeningstests die worden vergoed door ziektekostenverzekeringen en/of de “Centers for Medicare and Medicaid Services” (CMS). Echter, vanwege een lacune in de wetgeving worden Medicare/ Medicaid-patiënten geconfronteerd met een 20% eigen bijdrage bij een follow-up coloscopie of in het geval dat poliepen worden gedetecteerd en verwijderd bij een primaire coloscopie screening. In **Hoofdstuk 6** hebben we met MISCAN-Colon geschat dat bij 36% van de screeningscoloscopieën die in de VS worden uitgevoerd, er sprake is van deze eigen bijdrage. Wanneer de eigen bijdrage voor dit type procedures zou worden afgeschaft, zouden de totale kosten voor CMS toenemen van US \$ 2.675 miljoen per 1.000 65-jarigen tot US \$ 2.726 miljoen (+US \$51.000; +1,9%). Als door deze afschaffing deelname aan screening toeneemt van 60,0% naar 60,6% voor patiënten met Medicare zou dit

al kosteneffectief zijn (US \$ 50.000 “willingness-to-pay threshold”). Het afschaffen van de eigen bijdrage zou met name Medicare-patiënten met een lage sociaaleconomische status betreffen, die vaker geen Medigap en aanvullende verzekeringen hebben. De interventie zou daarmee een bijdrage kunnen leveren aan het terugdringen van sociaal-economische gezondheidsverschillen bij darmkanker.

De tweede studie van dit deel van het proefschrift (**Hoofdstuk 7**) was een besliskundige analyse die officieel was aangevraagd door de “CF Foundation”. Individuen met CF hebben een hoger risico op het ontwikkelen van darmkanker in vergelijking met de gemiddelde risicopopulatie. Echter, er zijn geen aanbevelingen voor darmkanker screening bij deze specifieke populatie. Wij hebben MISCAN-Colon aangepast om het verhoogde darmkanker risico en de lagere levensverwachting bij CF-patiënten weer te geven. Wij hebben de kosten en baten van 76 verschillende screeningsstrategieën doorgerekend voor CF patiënten zonder en met orgaantransplantatie. MISCAN-Colon schatte dat er per 1.000 30-jarige individuen met CF zonder transplantatie er 19,1 darmkanker sterfgevallen zouden optreden in een situatie zonder screening. Ongeveer 79% van de voortijdige sterfgevallen aan darmkanker (15,1 per 1.000) zou voorkomen kunnen worden door coloscopie screening aan te bevelen vanaf de leeftijd van 40 jaar met een screeninginterval van 5 jaar (tegen acceptabele kosten van US \$ 84.000 per gewonnen levensjaar door screening). Screening zou eerder kunnen starten bij personen die een orgaantransplantatie hebben ondergaan (vanaf de leeftijd van 35 jaar, kosten van US \$ 71.000 per gewonnen levensjaar), afhankelijk van de leeftijd waarop de transplantatie heeft plaatsgevonden. Deze studie werd gebruikt door de “Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force” bij het bepalen van hun aanbevelingen voor darmkanker screening in CF patiënten en werd gepubliceerd in *Gastroenterology* (“Journal of the American Gastroenterological Association”).

In tegenstelling tot individuen met CF bestonden er al eerder aanbevelingen voor darmkanker screening voor CCS. De “US Children Oncologic Group” (COG) beveelt coloscopie screening om de 5 jaar aan vanaf de leeftijd van 30 jaar voor degenen die eerder werden behandeld met radiotherapie. Echter, andere groepen van deskundigen stellen dat het beschikbare bewijs onvoldoende is om deze aanbevelingen op te kunnen baseren. In **Hoofdstuk 8** werd MISCAN-colon aangepast, met behulp van gegevens van de “Childhood Cancer Survivors Study” en “Pediatric Oncologic Group Ontario”, om het verhoogde darmkanker risico en de lagere levensverwachting van CCS weer te geven. Wij hebben 91 verschillende screeningsstrategieën geëvalueerd. Screening met coloscopie van 35 tot 65 jaar elke 10 jaar was optimaal voor CCS patiënten behandeld met radiotherapie, wat 82,3% van de darmkanker -sterfte zou kunnen voorkomen, vergeleken met geen screening (97 coloscopieën zijn nodig om 1 darmkanker dood te voorkomen) tegen acceptabele kosten (\$ 92.000 per gewonnen levensjaar door screening). De resultaten van onze studie, gepubliceerd in het *Journal of the National Cancer Institute*, tonen aan dat de huidige COG-aanbevelingen van de VS waarschijnlijk niet kosteneffectief zijn. De studie onderschrijft

juist de eerdere aanbevelingen die door de US COG in 2013 werden uitgebracht, waarin zij coloscopie screening aanbevelen vanaf de leeftijd van 35 jaar met een screeninginterval van 5 jaar voor CCS behandeld met radiotherapie in doseringen groter of gelijk aan 30 Gray.

Op basis van de resultaten in dit proefschrift concluderen wij het volgende:

- De effectiviteit van gFOBT- en FS-screening varieert niet substantieel tussen verschillende Europese regio's en populaties (Hoofdstuk 2).
- Het natuurlijke verloop van darmkanker lijkt vergelijkbaar te zijn in diverse Europese populaties en landen (Hoofdstuk 4).
- Het MISCAN-Colon-model is een betrouwbare tool voor het ondersteunen van beslissingen omtrent darmkankerscreening (Hoofdstukken 3 en 4).
- Een gestandaardiseerde, open en gebruiksvriendelijke versie van het MISCAN-Colon-model kan gebruikt worden door Europese beleidsmakers en onderzoekers (de "EU-TOPIA evaluation-tool"; Hoofdstuk 5).
- Afschaffen van het eigen risico voor diagnostische en primaire therapeutische coloscopie in Medicare is een kosteneffectieve interventie in de US om deelname aan screening te verhogen en sociaal-economische ongelijkheden in darmkanker te verminderen (Hoofdstuk 6).
- Darmkanker screening is kosteneffectief in individuen met CF. Zij hebben baat hebben bij een vroege start van darmkanker screening en een korter interval (Hoofdstuk 7).
- Coloscopie screening vanaf 35 jaar met een 5-jaars interval is kosteneffectief bij CCS patiënten die zijn behandeld met radiotherapie (≥ 30 Gray).

Bovendien ondersteunen deze bevindingen de volgende aanbevelingen:

- Gevalideerde microsimulatiemodellen kunnen worden gebruikt voor het ondersteunen van beslissingen in darmkanker screening.
- De eigen bijdrage aan follow-up coloscopie en therapeutische primaire coloscopie in Medicare moet worden afgeschaft. Dit beleid zal naar verwachting bijdragen aan een gunstig evenwicht tussen gezondheid en kosten.
- Individuen met CF zouden met coloscopiescreening moeten beginnen vanaf de leeftijd van 40 jaar, waarbij screening om de 5 jaar herhaald moet worden.
- Individuen met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, zouden met coloscopiescreening op 30- of 35-jarige leeftijd moeten beginnen, afhankelijk van de leeftijd bij transplantatie.
- CCS behandeld met bestralingstherapie (≥ 30 Gray) zouden met coloscopie screening op 35-jarige leeftijd moeten beginnen zoals aangegeven door de vorige COG-richtlijnen (uitgebracht in 2013).