

---

**Wet bevolkingsonderzoek:  
vormen van screening op darmkanker**

---





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

---

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: vormen van screening op darmkanker'  
Uw kenmerk : POG/ZP 2445577  
Ons kenmerk : U341/WvV/iv/272-H9  
Bijlagen : 1  
Datum : 27 april 2005

Mijnheer de minister,

Op 13 januari 2004 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het academisch ziekenhuis Maastricht. De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar verschillende vormen van screening op darmkanker. Op 16 maart 2005 zond de aanvrager een aangepast projectvoorstel.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus

---

# **Wet bevolkingsonderzoek: vormen van screening op darmkanker**

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2005/01WBO, Den Haag, 27 april 2005

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: vormen van screening op darmkanker.  
Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/01WBO.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN: 90-5549-566-2

---

---

# Inhoud

---

1	Inleiding	7
1.1	Vraagstelling	7
1.2	Relevantie	8
1.3	Wet op het Bevolkingsonderzoek	9
1.4	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en 'extra' vereiste	10

---

2	Wetenschappelijke ontwikkelingen	11
2.1	Ziekte­last	11
2.2	Screenen met FOBT	12
2.3	Screenen met sigmoidoscopie	13
2.4	Screenen met colonoscopie	15
2.5	Beeldvormend onderzoek	17
2.6	Tests op DNA of eiwitten	19
2.7	Deelnamegraad	21
2.8	Kosteneffectiviteit	23

---

3	Toetsing vergunningaanvraag	25
3.1	Projectvoorstel	25
3.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid	27
3.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	27
3.4	Nut en risico	28
3.5	Belang van de volksgezondheid	28

---

---

4	Conclusie	30
---	-----------	----

---

	Literatuur	32
--	------------	----

---

	Bijlage	44
A	De commissie	45

# Inleiding

---

## 1.1 Vraagstelling

Bevolkingsonderzoek naar kanker van de dikke darm (colon) of endeldarm (rectum) – hier kortweg aangeduid als darmkanker – is al enige tijd onderwerp van discussie. Als besloten wordt zo'n bevolkingsonderzoek landelijk in te voeren, zou men kunnen kiezen voor screenen op sporen bloed in ontlasting met een *fecal-occult-blood* test: de zogenoemde FOBT-screening. De uitkomsten van vier experimenten geven overtuigend aan dat sterfte aan darmkanker verminderd kan worden met deze vorm van screening. Omdat FOBT geen ideale test is, worden echter ook alternatieven op hun waarde onderzocht.

De belangrijkste alternatieven zijn sigmoïdoscopie en colonoscopie. Dit zijn kijkonderzoeken met een endoscoop die via de anus wordt ingebracht. Een endoscoop is een dunne buigzame glasvezelbuis met een videocamera. Daarmee wordt de binnenkant van de darm bekeken. Het onderzoek is op een televisiescherm te volgen.

Een sigmoïdoscoop heeft een lengte van 60 centimeter. Daarmee kan alleen het laatste deel van de dikke darm worden bekeken. Met colonoscopie kan de gehele dikke darm worden onderzocht. Beide vormen van endoscopisch onderzoek zijn gericht op het vinden en verwijderen van adenomateuze poliepen (adenomen). Deze poliepachtige groeisels van het darmslijmvlies kunnen namelijk een voorstadium van darmkanker zijn. Veel mensen boven de 50 jaar hebben een of meer adenomen. Niet alle adenomen worden echter groter. Sommige worden zelfs kleiner. Slechts een klein deel ontwikkelt zich

---

tot kanker. Het verwijderen van adenomen verkleint wel de kans op het krijgen van darmkanker.

Op 13 januari 2004 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport krachtens de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) advies over een project van het academisch ziekenhuis Maastricht (VWS-kenmerk POG/ZP 2445 577). Na ontvangst van een positief oordeel van de Medisch Ethische Commissie azM/UM zond de aanvrager op 16 maart 2005 een aangepast projectvoorstel. In dit advies toetst de Commissie WBO van de Gezondheidsraad het aangepaste voorstel.

Het beoogde project is vooral gericht op alternatieven voor FOBT. De doelgroep bestaat uit werknemers van 50 jaar en ouder van vier bedrijven en instellingen in Limburg. De deelnemers krijgen colonoscopie en, als zij daarin toestemmen, ook onderzoek van bloed en ontlasting. Als sigmoïdoscopie gelden de bevindingen van colonoscopie in de eerste 60 centimeter van de dikke darm vanaf de anus. Het beoogde project wordt gefinancierd door de betrokken bedrijven. De centrale onderzoeksvragen zijn:

- Wat zijn de resultaten en kosten van screenen met colonoscopie, sigmoïdoscopie of FOBT?
- Kunnen er screeningstests ontwikkeld worden die zich richten op DNA of eiwitten in bloed of ontlasting?

---

## 1.2 Relevantie

De wenselijkheid en te verwachten problemen van bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland zijn al uitvoerig bestudeerd (GR01, Bal03, NKB04). Dat heeft een aantal aanbevelingen opgeleverd. Een landelijke projectgroep genaamd 'Cocast' heeft geadviseerd bevolkingsonderzoek met FOBT in te voeren op geleide van de uitkomsten van een implementatieonderzoek (Bal03). Daarnaast wordt aanbevolen de haalbaarheid van screenen met sigmoïdoscopie te onderzoeken en bij gunstige resultaten in een gerandomiseerde trial de kosten en effecten van screenen met sigmoïdoscopie te vergelijken met FOBT-screening. Ook zouden colonoscopie en nieuwere tests op hun bruikbaarheid moeten worden onderzocht (Bal03).

Naar aanleiding hiervan zijn inmiddels verschillende initiatieven in ontwikkeling voor bevolkingsonderzoek naar darmkanker. In februari 2005 is in Zwolle een consensusbijeenkomst hierover gehouden op initiatief van ZonMw en KWF Kankerbestrijding. Voorjaar 2005 begint een opleiding voor verpleegkundig-endoscopisten. In Nijmegen en Amsterdam worden regionale proefcentra ingericht voor een implementatieonderzoek naar FOBT-screening. Onderzoek naar de haalbaarheid van screenen met sigmoïdoscopie is in voorbereiding. Er zijn ook projecten voor wetenschappelijk onderzoek naar tests op DNA en eiwitten, zij het nog niet onder personen uit de algemene bevolking.

---



Het beoogde project in Maastricht sluit aan bij de aanbevelingen van de landelijke projectgroep en overlapt de onderzoeksvragen van andere initiatieven niet. Het gaat in op belangrijke vragen over screenen op darmkanker, zonder de pretentie te hebben het laatste woord hierover te zeggen. Het is een studie van beperkte omvang met een niet-experimenteel karakter.

Het beoogde project kan meer inzicht geven in de opbrengst, kosten en haalbaarheid van screenen met eenmalige colonoscopie, sigmoïdoscopie of FOBT. Het heeft duidelijke raakvlakken met de studies van Imperiale en Lieberman (Imp00, Imp03, Imp04, Lie00, Lie01), maar de commissie vindt replicatie van deze studies in Nederland juist een goede zaak. Er zijn namelijk belangrijke verschillen tussen landen in het vóórkomen van darmkanker en adenomen. Er is bovendien nog weinig bekend over zaken als de gevoeligheid en specificiteit van DNA- en eiwittests in de algemene bevolking, de beste FOBT en de meerwaarde van colonoscopische ten opzichte van sigmoïdoscopische screening.

---

### 1.3 Wet op het Bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) in werking (Sta96). De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel.

Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is verboden zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A).

De WBO is alleen van toepassing op 'bevolkingsonderzoek'. Dit is in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft echter pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig zijn onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt geweigerd als:

- het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen (artikel 7, eerste lid, WBO).

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt bovendien dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid, WBO).

---

#### **1.4 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en ‘extra’ vereiste**

Het in de aanvraag beschreven project is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is namelijk sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het project biedt screening op darmkanker aan aan 3500 werknemers. De tweede reden waarom het om bevolkingsonderzoek gaat is dat het aanbod wordt gedaan ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’. Degenen die instemmen met het onderzoek krijgen de screeningsuitslag te horen. Door poliepen te verwijderen tijdens de colonoscopie hopen de onderzoekers het optreden van darmkanker te voorkomen. Het bevolkingsonderzoek is verder ook vergunningplichtig, omdat het op kanker gericht is.

Het beoogde project is bovendien wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Het project is primair gericht op het beantwoorden van wetenschappelijke vraagstellingen.

Het project is nu getypeerd als vergunningplichtig bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek ‘niet vordert’. Of van deze omstandigheid sprake is komt aan de orde in hoofdstuk 3.

---

## Wetenschappelijke ontwikkelingen

---

Voordat de commissie het in de vergunningaanvraag beschreven project in hoofdstuk 3 toetst aan de wettelijke eisen, beschrijft zij eerst de wetenschappelijke ontwikkelingen bij screenen op darmkanker. Vanwege de complexiteit van het onderwerp heeft de commissie dit hoofdstuk nodig als opstap voor een inzichtelijke toetsing. Zij kiest hierbij voor actualisering van een eerder advies van de Gezondheidsraad (GR01).

---

### 2.1 Ziekteelast

In 2000 werden in Nederland ongeveer 9200 nieuwe gevallen van darmkanker geregistreerd (Vis03). Jaarlijks sterven 4400 mensen aan deze ziekte (CBS04). Ongeveer de helft van degenen bij wie darmkanker vastgesteld is, overlijdt hieraan. De ziekte wordt in bijna de helft van de gevallen pas in een laat stadium ontdekt, als er al uitzaaiingen zijn. Bij vroege vaststelling overleeft meer dan negentig procent van de patiënten de ziekte (NKB04). Tussen 1989 en 1998 steeg het jaarlijkse aantal nieuwe patiënten met darmkanker licht, gecorrigeerd voor veranderingen in omvang en leeftijdsopbouw van de bevolking. Desondanks daalde de (eveneens gecorrigeerde) sterfte licht (Dijc02). De geleidelijke stijging in overlevingskans wordt vooral toegeschreven aan betere therapie en vroegere diagnostiek (Coe04).

De kennis over de ontstaanswijze en ontwikkeling van darmkanker neemt toe. Het wordt ook steeds duidelijker dat de belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van deze ziekte voor de meeste mensen de ongezonde westerse leefgewoonten zijn, zoals weinig lichaamsbeweging, roken, ongezonde eetwijzen en (althans bij mannen) overge-

---

wicht (COMA98, For99, NKB99, Pot93, Rob99a, WCRF97). Het blijvend verbeteren van de leefstijl blijkt moeilijk. Van doeltreffende, op darmkanker gerichte programma's van primaire preventie voor de algemene bevolking is nog geen sprake (Kle03). Voor mensen met een hoog risico, zoals leden van families met familiale of erfelijke vormen van darmkanker, zijn speciale (intensievere) opsporingsprogramma's beschikbaar of in ontwikkeling (GR98, GR98a, GR00). Daarnaast wordt in verschillende landen ook bevolkingsonderzoek overwogen of al ingevoerd.

---

## 2.2 Screenen met FOBT

Met vier gerandomiseerde studies is aangetoond dat sterfte aan darmkanker met vijftien tot twintig procent kan worden verminderd via een aanbod van FOBT-screening om de twee jaar (Fai04, Har96, Jør02, Kro96, Man99). Niet iedereen maakt gebruik van zo'n gelegenheid. Onder degenen die dat wel elke twee jaar deden, was de sterftevermindering ongeveer dertig procent (Fai99, Fai04, Jør02).

Vele commissies en deskundigen bevelen bevolkingsonderzoek naar darmkanker voor mensen van 50 of 55 jaar en ouder aan, of adviseren dit serieus te overwegen (AHTAC97, Bal03, CETS00, GR01, NKB04, Pig02, Rex00, USP02, Win97, Win03), maar spreken zich niet uit over de beste screeningstest.

FOBT-screening is weliswaar de enige aangetoond effectieve benadering, maar de test heeft een matige tot slechte gevoeligheid voor darmkanker, waardoor nogal wat gevallen aan de aandacht ontsnappen. Bij tweejaarlijks screenen heeft FOBT een gevoeligheid voor darmkanker van ongeveer 65 procent bij een eerste screeningsronde en van 50 procent bij vervolgrondes (All90, Bou99, Mø192, Mos99, Rob95, Sou00).

Bovendien heeft de test foutpositieve uitkomsten. Bij tien tot twintig procent van de mensen tussen de 50 en 70 jaar met een positieve testuitslag blijkt er sprake te zijn van darmkanker en bij nog eens 35 procent van een hoogrisico-adenoom (Bou99, UK04). Met andere woorden: de helft van de (ongeveer twee procent) positieve uitslagen is foutpositief.

De test heeft een grotere gevoeligheid als de fecesmonsters eerst gerehydreerd worden. Dit wordt echter ontraden, omdat de testuitslag dan veel vaker – bij bijna tien in plaats van een procent van de deelnemers (Man93) – foutpositief is en er op basis daarvan zeer veel onnodige colonoscopieën worden uitgevoerd (Win03). Zijn de testeigenschappen op andere wijze te verbeteren?

Doorgaans wordt als FOBT de Haemocult-test gebruikt. Deze reageert met de kleurstof guajac op de peroxidase-activiteit van hemoglobine, de zuurstof transporterende kleurstof in rode bloedcellen. Hij is echter weinig specifiek, omdat andere peroxidasen ook een positieve reactie kunnen geven. Daarom wordt meestal aanbevolen om voeding met veel peroxidasen (groente, fruit, rood vlees) enkele dagen voor en tijdens

het afnemen van fecesmonsters te vermijden. Foutpositieve reacties kunnen ook optreden door bloedend tandvlees en bloedverlies via het maagdarmkanaal na aspirinegebruik of bij een ontsteking. Anderzijds kan de testuitslag foutnegatief zijn na inname van een hoge dosis vitamine C.

Naast de Haemocult-test zijn andere op guajac gebaseerde tests en immunochemische tests beschikbaar gekomen (Cas00, Cas02, Ito96, Nak96). Deze kunnen een grotere gevoeligheid of specificiteit hebben of gebruiksvriendelijker zijn. Naar de mogelijke winst in doeltreffendheid en doelmatigheid ten opzichte van screenen met de Haemocult-test is echter nog weinig onderzoek gedaan.

Immunochemische tests zijn duurder en bewerklijker dan guajac-tests, hebben als voordeel dat dieetbeperkingen niet nodig zijn, maar vereisen wel dat er enkele dagen geen pijnstillers (NSAIDs) worden gebruikt. Door de grotere gevoeligheid van immunochemische tests hoeft men niet drie dagen fecesmonsters te verzamelen. Twee dagen lijkt voldoende (Nak99). De keerzijde van de grotere gevoeligheid is een groter aantal foutpositieve testuitkomsten. Wellicht valt dit te verminderen door een immunochemische test aan een gevoelige guajac-test toe te voegen, maar nodig lijkt dit niet. Mogelijk kan worden volstaan met een gevoelige guajac-test, zonder dieetbeperkingen, mits de test niet eerder dan drie dagen na het verzamelen van fecesmonsters wordt gedaan (All96, Roz00). Het laatste woord is hier nog niet over gezegd.

Door te screenen is darmkanker vroeger te ontdekken. In de gebruikelijke situatie, zonder georganiseerd bevolkingsonderzoek, wordt darmkanker in de helft van de gevallen vastgesteld in een vroeg stadium (Dukes' A of B), wanneer er nog geen uitzaaiingen zijn (Coe95). Bij FOBT-screening is dit aandeel ruim 70 procent (All96, Bou99, Har96, Kew88, Kro96, Rae00, Taz97, UK04).

Een beperking van FOBT-screening is dat daarmee wel gevallen van darmkanker zijn op te sporen, maar nauwelijks voorstadia daarvan. Poliepen bloeden namelijk zelden. In studies waarin de deelnemers eerst FOBT-screening en vervolgens colonoscopie ondergingen, had (eenmalige) FOBT een lage gevoeligheid voor hoogrisicopoliepen (Imp04, Lie01, Nak99). FOBT-screening vermindert wel sterfte aan darmkanker, maar voorkomt niet of nauwelijks het optreden van de ziekte (Har96, Kro96, Man93, Man99, Man00).

---

### **2.3 Screenen met sigmoïdoscopie**

De uitkomsten van verschillende studies en modelberekeningen doen verwachten dat screenen met sigmoïdoscopie doeltreffender is dan met FOBT (Bal03, Hof96, Lie01, Loe99, Loe00, Mü195, New92, New03, Sel92, Thi99). Of dit inderdaad zo is, moet nog blijken. In de lopende gerandomiseerde studies naar sigmoïdoscopische screening – in

---

de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk en Italië (Atk02, Goh00, Seg02) – kan die methode echter niet vergeleken worden met FOBT-screening, omdat de proefpersonen in de controlegroep geen FOBT aangeboden krijgen.

Met sigmoïdoscopie kan de darmwand in beeld worden gebracht. Gevonden poliepen kunnen vaak direct verwijderd worden. Daarmee kan darmkanker voorkomen worden. Met sigmoïdoscopie worden veel meer poliepen opgespoord dan met FOBT-screening. Als er daarbij al sprake is van darmkanker, dan gaat het in 74 procent van de gevallen om een vroeg stadium (Dukes' A of B; gewogen gemiddelde van Atk02, Bre97, Col00a, Seg02). Dit percentage is aanzienlijk gunstiger dan gebruikelijk is voor het distale deel van de dikke darm (Wu01).

Een beperking van sigmoïdoscopie is dat daarmee slechts 60 tot 70 centimeter van de dikke darm onderzocht kan worden. Daarom is nagegaan of het de moeite waard is FOBT aan sigmoïdoscopische screening toe te voegen. Op één uitzondering na (Ver98) geven de weinige studies hiernaar aan dat er meer afwijkingen worden gevonden met de combinatie van FOBT en sigmoïdoscopie (Ber97, Gon03, Lie01). De enige studie waarin ook het effect op sterfte aan darmkanker is onderzocht, is echter weinig overtuigend over de toegevoegde waarde van FOBT (Win93). Bovendien kan het toevoegen van FOBT-screening de deelnamegraad verlagen (Gon03).

Ongeveer de helft van zogenoemde voortgeschreden neoplastische afwijkingen (verzamelterm voor hoogrisico-adenomen en kanker) bevindt zich in het met sigmoïdoscopie te bereiken ('distale') traject van de dikke darm (Imp00). Toch valt met sigmoïdoscopie méér dan slechts de helft van de voortgeschreden neoplastische afwijkingen op te sporen. Als er distaal adenomen worden aangetroffen, is de kans namelijk verhoogd dat er zich in het verderop gelegen ('proximale') deel van de dikke darm voortgeschreden neoplastische afwijkingen bevinden (Lev99, Imp00, Lie00, Pin03, Sch98). Daarom wordt colonoscopie aanbevolen als er met sigmoïdoscopie adenomen gevonden zijn. Zo valt 70 tot 80 procent van alle voortgeschreden neoplastische afwijkingen op te sporen (Cas95, Imp00, Lie00, Nic00).

Colonoscopie wordt doorgaans niet aanbevolen als er met sigmoïdoscopie zogenoemde hyperplastische poliepen worden gevonden. Een aantal studies had echter als uitkomst dat de kans op voortgeschreden neoplastische afwijkingen in het proximale deel van de dikke darm dan verhoogd is. Een meta-analyse geeft aan dat dit wel geldt voor patiënten met darmklachten, maar niet bij screenen (Lin05).

Afhankelijk van de kenmerken van adenomateuze poliepen die als verwijscriteria gelden, moet drie tot vijftien procent van de gescreende personen worden verwezen voor colonoscopie (Atk02, Gon03, Imp00, Nic00, Oly96, Seg02). Naarmate de verwijscdrempel lager is, worden er meer afwijkingen gevonden in het proximale deel van de dikke darm. Dit vergt echter weer méér achteraf gezien onnodige colonoscopieën. Een grotere gevoeligheid (programmasensitiviteit) gaat dus ten koste van de specificiteit (leidt tot

meer foutpositieve screeningsuitkomsten). Als het vinden van een of meer adenomen, ongeacht hun kenmerken, als verwijscriterium geldt, moet vijftien procent van de gescreende personen colonoscopie ondergaan (Gon03, Imp00).

Onderzocht wordt hoe de voorspellende waarde valt te verbeteren zonder al te zeer de gevoeligheid tekort te doen (Imp03). Dit lijkt mogelijk. Zo valt te betwijfelen of het zinvol is personen voor colonoscopie te verwijzen bij het vinden van een of twee 'laagrisico-adenomen' (< 1 cm, geen ernstige dysplasie, geen villeuze component). Hun risico lijkt niet groter dan dat van mensen zonder distale adenomen (Lev99, Pin03, Sch03a, Wal98). Ten minste de helft van degenen bij wie adenomen worden gevonden met sigmoïdoscopie heeft een of twee laagrisico-adenomen (Atk93, Imp00, Lev99, Lie00, Rea97, Sch98, Wal98). Volgt daarop geen colonoscopie, dan zou dat dus veel schelen. Verdere verbetering lijkt mogelijk door naast kenmerken van de adenomen persoonskenmerken in de indicatiestelling te betrekken (Imp03, Pin03).

Andere nadelen van sigmoïdoscopische screening zijn dat het een akelig, belastend onderzoek is met een (kleine) kans op complicaties, zoals een bloeding of perforatie van de darm, vooral na het verwijderen van poliepen. Als er al klachten waren, is dit risico hoger dan wanneer het onderzoek wordt uitgevoerd in het kader van screening (Gat03). Bij screenen is de kans op perforatie twee tot drie per 100 000 onderzoeken (And00, Atk02, Gon03, Hof96, Lev02, Mau94, Seg02, Thi99, Wal99). De literatuur meldt geen sterfgevallen door sigmoïdoscopische screening. De over het algemeen als belastend ervaren voorbereiding van de darm kan het bereiken van een hoge deelnamegraad in de weg staan.

Met het oog op de veiligheid en effectiviteit dient sigmoïdoscopische screening te worden verricht door goed opgeleide endoscopisten met ruime ervaring. Na adequate training kunnen verpleegkundig endoscopisten even goed presteren als artsen (Hug00, Mau94, Sch99a, Sch99b, Wal99).

Een voordeel van sigmoïdoscopie is dat daarmee minder vaak gescreend hoeft te worden dan met FOBT. Vaak wordt aanbevolen om de vijf jaar te screenen (Win03), maar mogelijk kan worden volstaan met een interval van tien jaar (Hof96, New03, Pla02, Sel92) of zelfs met eenmalige screening (Atk02, Seg02), mits aan hoge kwaliteitseisen wordt voldaan (Win03). Het optimale screeningsinterval staat echter niet vast (Mül95, Sch03).

---

## **2.4 Screenen met colonoscopie**

Er zijn nog geen resultaten van gerandomiseerde studies die aantonen dat de ziektelast en sterfte aan darmkanker verminderd kunnen worden via colonoscopische screening. Wel zijn er sterke aanwijzingen dat colonoscopie een zeer doeltreffende screeningstest is (Cit01, Jør93, Mül95, Thi99, Win93). Voor zover bekend, vooral uit onderzoek buiten

---

screeningssituaties, heeft colonoscopie een grote gevoeligheid. Voor darmkanker en hoogrisicopoliepen met een diameter van tien millimeter en groter bedraagt deze ongeveer 90 procent (Cot04, Hix90, Kas05, Pic03, Rex97, Win97). Darmkanker wordt bij colonoscopisch screenen in 76 procent van de gevallen vastgesteld in een vroeg stadium (Dukes' A of B) (Imp00, Imp04, Lie00, Nak99, Sie03). Gevonden poliepen worden verwijderd en kunnen dus niet meer tot kanker uitgroeien.

De frequentie van screening zou beperkt kunnen blijven tot eens per tien jaar. Ook kan overwogen worden te volstaan met eenmalig onderzoek (Win02). Dat zou een groot voordeel zijn en de doelmatigheid van screenen op darmkanker zeer ten goede komen. Colonoscopisch screenen lijkt veilig en effectief gedelegeerd te kunnen worden aan goed opgeleide niet-MDL-artsen en verpleegkundig endoscopisten, maar hier is nog weinig onderzoek naar gedaan (Pat02, Van02).

Het *National Cancer Institute* onderzoekt in de Verenigde Staten, waar de colonoscopie veel pleitbezorgers heeft (Det01, Rex02), de haalbaarheid van een groot proefbevolkingsonderzoek. Met colonoscopie zijn meer afwijkingen op te sporen dan met sigmoïdoscopie (Imp00, Lie00). Een belangrijke vraag is of dit voordeel opweegt tegen de grotere nadelen van colonoscopie.

Colonoscopie heeft als nadeel dat het belastend is. Het is nodig de darm goed voor te bereiden voor het onderzoek. Dit kunnen mensen thuis doen door een sterk laxerende vloeistof te drinken. Vóór het onderzoek wordt doorgaans een kortwerkend slaapmiddel (sedativum) en een middel tegen pijn gegeven. Onderzoek met een colonoscoop, die meestal 160 centimeter lang is, is technisch moeilijker dan met een sigmoïdoscoop en kost meer tijd: 18 tot 30 minuten (Win02) respectievelijk vijf tot tien minuten (Atk02, Gon03, Hug00, Sch99).

Een tweede nadeel van colonoscopie is de kans op complicaties tijdens of na het onderzoek, zoals een bloeding of perforatie van de darmwand. Deze kans is groter dan bij sigmoïdoscopie (And00, Gat03), maar na sigmoïdoscopie kan alsnog colonoscopie nodig zijn. Met colonoscopisch screenen op grote schaal bestaat nog weinig ervaring. Volgens de eerste gegevens is de kans op perforatie respectievelijk een bloeding die ziekenhuisopname nodig maakt, 5 respectievelijk 6 per 10 000 gescreende personen (Pic03, Imp00, Imp04, Lie00). Een in 2002 begonnen screeningsprogramma in Duitsland registreerde voor de eerste 25 000 colonoscopieën lagere cijfers: 1 respectievelijk 2 per 10 000 (Bok04). Bij colonoscopie die wordt toegepast als nadere diagnostiek bij afwijkende uitkomsten van screening met FOBT of sigmoïdoscopie zijn de complicatiekansen 8 respectievelijk 14 per 10 000 (Atk02, Gon03, Hof96, Man93, Rob99, Seg02).

Complicaties doen zich vooral voor na het verwijderen van poliepen. Veilige methoden om kleine poliepen te verwijderen zijn beschikbaar, maar worden niet altijd toegepast (And00, Rex02, Seg02). De kans op complicaties is bij screenen aanzienlijk lager



dan bij colonoscopie naar aanleiding van klachten (And00, Gat03). Sterfgevallen door colonoscopisch screenen zijn niet uitgesloten, maar nog niet gemeld in de literatuur.

Een belangrijke vraag is daarom of het bij screenen verantwoord is de praktijk te handhaven om alle afwijkingen te verwijderen of weefsel af te nemen voor onderzoek. Aan de buitenkant is niet te zien of een poliep goedaardig of kwaadaardig is. Dit probleem is in de toekomst misschien te ondervangen met nieuwe technieken, zoals vergroterende chromo-endoscopie (Bra99, Mar99). Door het slijmvlies te kleuren met een kleurstof probeert men adenomen en niet-neoplastische poliepen te onderscheiden zonder microscopisch onderzoek te hoeven doen.

Het succes van colonoscopie hangt sterk af van de scopist (Bal04, Hix90, Rex97). Ook bij grote ervaring is systematische kwaliteitsbewaking nodig (Rex00). Een algemeen aanvaarde kwaliteitseis is dat een colonoscopist in ten minste 90 procent van de gevallen de blindedarm bereikt. Degenen die de blindedarm vaak niet bereiken met de scoop hebben een veel grotere kans op het missen van afwijkingen (Buc97). Een evaluatie in het Verenigd Koninkrijk had als uitkomst dat in sommige regio's bij slechts de helft van de colonoscopieën de blindedarm bereikt wordt (Gar98). Het nationale gemiddelde zou 77 procent bedragen. Een recente studie toonde geen verbetering (Bal04). Onderzoek in een Nederlands ziekenhuis kwam uit op 79 procent (Hac98).

De interindividuele variatie is bovendien aanzienlijk (Bal04). Ervaren scopisten bereiken de blindedarm in 95 tot 99 procent van de gevallen als er geen anatomische belemmering is (Cas93, Cro99, Imp00, Lie00, Rem00, Rex97, Win00, Win02). Drastische verbeteringen zijn beschreven na het invoeren van kwaliteitsbewaking, het reserveren van voldoende tijd per onderzoek en de afspraak om de verrichtingen over te laten aan scopisten met goede prestaties (Bal04).

---

## **2.5 Beeldvormend onderzoek**

---

### **2.5.1 Bariumonderzoek**

Dubbelcontrast bariumonderzoek is een techniek om de gehele dikke darm in beeld te brengen. Dit röntgenologische onderzoek verloor terrein bij de opkomst van endoscopie, maar wordt nog steeds toegepast, vooral wanneer volledige colonoscopie niet lukt. Het wordt soms ook aanbevolen als screeningsmethode. Vóór het onderzoek wordt een contrastmiddel (bariumpap) anaal ingebracht. Dit maakt de darmcontouren zichtbaar op de zogenoemde coloninloopfoto.

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van screenen met bariumonderzoek op sterfte aan darmkanker. Voordelen van bariumonderzoek zijn dat het de gehele dikke darm afbeeldt en dat het een kleinere kans op complicaties heeft dan colonoscopie. De gevoeligheid is echter lager (Roc05, Win00) en er kunnen geen poliepen worden verwij-

derd. Bij een ‘positieve’ screeningsuitkomst moet alsnog colonoscopie volgen. Een ander nadeel is de stralenbelasting.

---

### 2.5.2 Virtuele colonoscopie

Sinds 1994 is virtuele colonoscopie in opkomst. Een andere naam is CT- of MR-colonografie. De ontwikkeling van beeldvormende technieken – spiraalcomputertomografie (CT) en magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) – en beeldverwerkende software maakt het mogelijk de dikke darm steeds beter af te beelden. De meest ervaring is opgedaan met CT-colonografie. Na het inblazen van lucht of kooldioxide in de darmen worden de darmplouwen zichtbaar voor de CT-scanner. Deze scant binnen een minuut de gehele dikke darm als een reeks ‘plakjes’ van drie millimeter dik. Snelle beeldacquisitie is mogelijk gemaakt door multiplaktechnologie (*multislice CT*), waarbij in plaats van één winding van een spiraal in dezelfde tijd meer windingen van verscheidene spiralen door het te scannen volume worden gemaakt. Na beeldverwerking kunnen de CT-beelden twee- of driedimensionaal (als een film) worden beoordeeld.

Er is geen onderzoek bekend naar het effect van screenen met virtuele colonoscopie op sterfte aan darmkanker. De meeste studies betreffen kleine aantallen patiënten bij wie achtereenvolgens CT-colonografie en conventionele colonoscopie werd gedaan (Tay03). Een meta-analyse van veertien studies had als uitkomst dat CT-colonografie voor poliepen met een doorsnee van tien millimeter en groter een gevoeligheid van 88 procent heeft en een specificiteit van 95 procent (Sos03).

De ervaring met CT-colonografie bij personen met een gemiddelde of matig verhoogde kans op darmkanker is nog beperkt. De eerste uitkomsten wijzen op een vrij grote specificiteit voor poliepen van tien millimeter en groter (rond 95 procent), maar laten sterke verschillen in gevoeligheid zien, uiteenlopend van 55 tot 94 procent (Cot04, Gel04a, Joh03, Pic03, Roc05). Voor deze wisselende resultaten worden uiteenlopende verklaringen aangedragen, zoals verschillen in darmvoorbereiding (*stool tagging*), in CT-scanner (*slice-dikte*), beeldverwerking (*electronic cleansing*), beoordelingstechniek (primair driedimensionaal) en ervaring. Welke factoren het meest bijdragen aan een grote gevoeligheid, staat niet vast. Wel duidelijk is dat deze bereikbaar is (Gel04a, Pic03).

Het onderzoek is bijna altijd pijnloos en duurt tien tot vijftien minuten. Dat is de helft van de tijd die nodig is voor conventionele colonoscopie, maar beoordeling van de beelden vergt nog eens tien minuten (Tay03). De literatuur meldt geen ernstige complicaties van CT-colonografie (Edw04, Pic03). Deze techniek is als eventuele screeningsmethode waarschijnlijk gemakkelijker te delegeren aan een laborant dan conventionele colonoscopie.

Net als conventionele colonoscopie vergt CT-colonografie een belastende darmvoorbereiding. Onderzocht wordt of kan worden volstaan met een dieet en *stool tagging* (Ian04). Daarbij wordt enige tijd voor het onderzoek een contrastmiddel in lage dosering ingenomen voor het ‘aankleuren’ van feces. De stralenbelasting was tot voor kort vrij hoog (effectieve dosis ongeveer acht millisievert, overeenkomend met die van een colonloopfoto), maar is sterk teruggebracht zonder de testgevoeligheid geweld aan te doen.

Hoe om te gaan met toevallsbevindingen buiten de dikke darm, die ook zichtbaar gemaakt worden, ook al vallen ze buiten het doel van de screening. Bieden bij die bevindingen nadere diagnostiek en eventuele therapie wel meer voordeel dan nadeel? De literatuur geeft daarvoor geen steun.

Een vraag is wanneer de uitkomst van CT-screening als ‘positief’ moet worden beschouwd (Ran04). Als de grenswaarde een poliepdoorsnee van tien millimeter is, kan het aantal deelnemers dat alsnog in aanmerking voor colonoscopie komt, beperkt blijven tot ongeveer vijf procent. Dit percentage neemt snel toe bij een lagere grenswaarde. Biedt CT-screening dan nog wel voordelen? Er is algemene overeenstemming over het belang van het verwijderen van poliepen van tien millimeter en groter. Maar hoe verhouden zich het nut en risico van colonoscopie voor het verwijderen van kleinere poliepen?

De plaatsbepaling van CT-colonografie is nog niet duidelijk. Is zij eventueel geschikt als zelfstandige screeningsmethode? Of is zij beter op haar plaats bij toepassing naast of in vervolg op een andere screeningsmethode?

---

## 2.6 Tests op DNA of eiwitten

### Screenen op DNA

Van darmtumoren schilferen continu cellen af die terecht komen in de ontlasting. De cellen worden afgebroken, maar het DNA van tumorcellen is stabiel in feces. Van deze DNA-tests op fecesmonsters wordt veel verwacht (Ahl00). Zij zijn niet ingrijpend, vereisen geen bezoek aan een screeningscentrum, geen darmvoorbereiding en waarschijnlijk geen dieetbeperking, en ze betreffen de gehele dikke darm. Omdat cellen continu afschilferen, is te verwachten dat de test gevoeliger is voor darmkanker en hoogrisico-adenomen dan FOBT en dat kan worden volstaan met één fecesmonster. Verder is de hoop gevestigd op een hogere deelnamegraad en minder foutpositieve uitkomsten.

Darmkanker wordt veroorzaakt door veranderingen in het DNA. Dit leidt ertoe dat tumorremmende genen worden uitgeschakeld en tumorstimulerende genen worden aanzet. Sinds 1992 wordt geëxperimenteerd met tests op DNA-mutaties, zoals *K-ras*-oncogenen, die karakteristiek zijn voor darmkanker en adenomen (Koo95, Tra02). Met *K-ras*-mutaties was de gevoeligheid bijna 50 procent, met mutaties in het *APC*-gen iets

---

meer. Omdat met een test op één marker lang niet alle gevallen van darmkanker zijn op te sporen (darmkanker is genetisch heterogeen), worden combinatietests ontwikkeld. Deze kunnen bovendien op chromosoomveranderingen gericht zijn. Het kwaadaardig worden van adenomen gaat namelijk vrijwel altijd gepaard met verlies of toename van bepaalde stukken van chromosomen.

Onderzoek op kleine schaal met combinatietests onder darmkankerpatiënten toont een gevoeligheid van 70 tot 90 procent voor kanker (Ahl00, Don01). Dit biedt perspectief voor praktische toepassing, als zelfstandige screeningstest of in combinatie met sigmoidoscopie, vooral sinds de ontdekking van nieuwe (epi-)genetische markers (Mül04, Sam04, Tra02a). De eerste studie in een aselect gekozen populatie had echter een minder grote gevoeligheid als uitkomst, zij het dat de DNA-test gevoeliger was dan FOBT (Imp04). Ook de specificiteit voldoet nog niet. De resultaten van een tweede, eveneens Amerikaans onderzoek op grote schaal worden in de loop van 2005 verwacht (Osb05).

### Screenen op eiwit

Behalve DNA-tests met fecesmonsters zijn er ook feces- en bloedtests die op eiwitten onderzoeken (CEA, CA 19-9, MCSF, TATI). Deze enkelvoudige tests zijn niet geschikt voor screenen op darmkanker. Ontwikkelingen in de microarraytechnologie ('bio-chips'), massaspectroscopie en bioinformatica maken het echter mogelijk grote aantallen eiwitten tegelijkertijd zeer nauwkeurig te meten en direct te identificeren.

Toepassing daarvan kan eiwitprofielen in bloed of ontlasting definiëren die specifiek zijn voor darmkanker en hoogrisico-adenomen. Deze patronen kunnen worden gebruikt om nieuwe kandidaatgenen te identificeren en die te onderzoeken op hun bruikbaarheid als marker. Een andere mogelijkheid is de eiwitprofielen zelf op hun bruikbaarheid als marker te beproeven (Ran03).

Van bijvoorbeeld prostaat-, eierstok-, borst- en longkanker zijn al specifieke afwijkende eiwitprofielen geclaimd (Pet02). Er zijn echter nog grote vragen over de betrouwbaarheid (reproduceerbaarheid) van de testresultaten (Ran05). Dit luistert extra nauw bij observationeel onderzoek, omdat daarbij randomisatie ontbreekt en kans en vertekening de geldigheid van de uitkomsten bedreigen.

---

## 2.7 Deelnamegraad

### FOBT

Er is weinig bekend over de factoren die bepalen of iemand wel of niet meedoet aan screenen op darmkanker (Ver97). De meeste studies betreffen FOBT. De uitkomsten laten grote verschillen in deelnamegraad zien. Goed georganiseerde screeningspro-

---

gramma's met tweejaarlijkse FOBT bereiken een niveau van rond de 60 procent, zowel bij eerste screening als in vervolgronden (Har96, Kew94, Kro96, UK04).

Een mondelinge uitnodiging sorteert meer effect dan een schriftelijke (Cou02). Een deelnamegraad van boven de 80 procent kan worden bereikt binnen 'gesloten' populaties, zoals werknemers van een bedrijf (Ito96). Als huisartsen zelf screening aanbieden tijdens een consult, kan de deelnamegraad oplopen tot 90 procent (Sou00, Taz97, Ver97). Op deze manier kan een huisarts in vier maanden een belangrijk deel van de doelgroep bereiken. In Frankrijk zijn goede ervaringen opgedaan met deze benadering. Daar wordt na enkele maanden testmateriaal toegezonden aan nog niet benaderde leden van de doelgroep (Her97, Sou00, Taz97).

De deelnamegraad is laag als het screeningsaanbod de vorm heeft van een schriftelijk verzoek aan leden van de doelgroep om testbenodigdheden op te halen, bijvoorbeeld bij een apotheker, of om een antwoordkaart te retourneren om dit materiaal toegestuurd te krijgen (Bou99, Hyn95, Rae98, Taz97, Ver97). Met het toezenden van testmateriaal als enige benadering, eventueel gevolgd door een schriftelijke herinnering, worden wisselende resultaten behaald, uiteenlopend van 30 procent (Cou02, Taz97, Ver98) tot 60 procent (Ber97, Bre97, Har96, Kew94, Kro96, UK04).

Over de invloed van persoonsgebonden factoren is niet veel bekend. Tussen de 55 en 70 jaar heeft de leeftijd weinig effect op de deelnamegraad. Mensen jonger dan 55 jaar en mensen boven de 70 doen veel minder vaak mee (Cou02, Har96, Taz97, Tho95). Vrouwen lijken wat vaker deel te nemen dan mannen (Taz97), maar dit kan zijn toe te schrijven aan de werving van deelnemers via de huisarts, die vaker door vrouwen dan door mannen geraadpleegd wordt. Net als bij andere vormen van screening lijkt een hogere sociaal-economische status samen te hangen met een hogere deelnamegraad (Mor04, Nei95, Taz97, Why04). De deelnamegraad is hoog onder degenen die al eerder hebben meegedaan, tenzij toen de screeningsuitkomst foutpositief was (Kro96, Tho95). Een advies van dieetbeperkingen vermindert de opkomst (Kew94): blijkens een recente studie met ongeveer tien procentpunten (Col00).

Het belang van percepties ontleend aan theoretische modellen zoals het Health Belief Model is nog niet goed onderzocht (McC01). De literatuur geeft weinig houvast voor voorlichting op maat (*tailoring*). Wel is duidelijk dat mensen met een lagere sociaal-economische status extra aandacht behoeven. Zij zijn minder geneigd aan screening mee te doen, terwijl zij daar de meeste baat bij zouden hebben. Mensen met een lagere sociaal-economische status hebben in het algemeen namelijk een grotere kans op darmkanker en een kleinere kans om de ziekte te overleven dan mensen met een hogere sociaal-economische status (Bre91, Loo97, Man96, Tav99). Goede informatie over de voordelen van screenen is voor hen dus van groot belang.

## Sigmoïdoscopie

Ook voor sigmoïdoscopie lijkt de animo sterk te wisselen, met opkomstcijfers uiteenlopend van 10 tot 80 procent (Ber97, Oly96, Seg02, Thi99). Aan een grote Britse studie deed 39 procent van de doelgroep mee (Atk02). Omdat het onderzoeksprotocol tot een omslachtige benadering dwong, zonder massamediale ondersteuning en zonder de mogelijkheid mensen te herinneren aan het screeningsaanbod, lijkt een hogere opkomst haalbaar. In andere studies is een niveau van 50 tot 70 procent bereikt, al of niet met betrokkenheid van de huisarts en wel of niet bij bijzondere populaties, zoals poliklinische patiënten en werknemers van een bedrijf (Arm94, Bre97, Coc95, Gon03, Kre00, Oly96, Pla02, Ver98).

De invloed van persoonsgebonden factoren op de deelname aan sigmoïdoscopie is nog nauwelijks onderzocht of alleen onder subgroepen, waardoor de uitkomst vertekend kan zijn (Sut00). Mannen en mensen met een hogere sociaal-economische status lijken vaker deel te nemen (Her97, McC02, Nei95, Ver97). De invloed van leeftijd wisselt.

Een nadeel van sigmoïdoscopie is dat darmvoorbereiding nodig blijft. De deelnamegraad is hoger als voor de darmvoorbereiding een zelf toe te dienen klysma wordt verstrekt dan wanneer een oraal laxemiddel wordt gegeven (Atk00). Andere voordelen van een klysma zijn dat het minder bezwaren heeft, een betere darmvoorbereiding geeft en dat het onderzoek korter duurt en vaker volledig is.

Onderzoek naar de ervaringen met sigmoïdoscopie laat gunstige uitkomsten zien (Seg02, Tay00).

## Andere screeningstechnieken

De eerste resultaten van onderzoek naar colonoscopische screening en CT-colonografie tonen een deelnamegraad van twintig tot dertig procent (Edw04, Sco04). De meeste deelnemers ervaren het onderzoek als minder onaangenaam dan verwacht, zoals ook geldt voor sigmoïdoscopie. Een sterke voorkeur voor CT-screening boven optische colonoscopie is nog niet aangetoond (Gel04, Sco04), maar dat kan veranderen als hierbij de darmvoorbereiding minder belastend wordt.

---

## 2.8 Kosteneffectiviteit

### FOBT

Modelberekeningen wijzen uit dat de kosten van FOBT-screening om de twee jaar zich gunstig verhouden tot het effect op sterfte aan darmkanker (CETS00, Gyr98, Why98, Why04). De kosten per gewonnen levensjaar komen met €2500 tot €4000 iets lager uit

---

dan voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker en aanzienlijk lager dan voor bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (Kon91).

### Endoscopisch screenen

Te verwachten is dat deze verhouding voor endoscopisch screenen (met sigmoïdoscopie of colonoscopie) nog gunstiger is dan voor FOBT-screening. Endoscopisch screenen is op zich wel duurder, maar het voorkomt vaker darmkanker. Met FOBT-screening is operatief ingrijpen in slechts één op de tien gevallen van darmkanker die daarbij aan het licht komen te vermijden, omdat dan kan worden volstaan met het verwijderen van de aangedane poliep (Why93). Endoscopisch screenen heeft in vergelijking daarmee een hogere gevoeligheid voor darmkanker en vooral voor hoogrisico-adenomen en verschaft vaak meteen ook de diagnostiek en therapie. Het verwijderen van poliepen levert dan ook besparingen in de kosten van behandeling voor darmkanker op. Verscheidene modelberekeningen wijzen uit dat de kosten van endoscopisch screenen voor een groot deel worden gecompenseerd door besparingen in de therapiekosten voor darmkanker (Atk93, Fra00, Loe00, Loe03, Sor99).

Opmerkelijk is dat sommige modelberekeningen aan sigmoïdoscopische screening om de vijf jaar een kleiner effect op darmkankersterfte en een minder gunstige kosten-effectiviteitsverhouding toekennen dan aan jaarlijkse FOBT-screening (Fra00, Kha00, Vija01). Bij dat oordeel zijn echter verschillende kanttekeningen te plaatsen.

Een eerste opmerking betreft de deelnamegraad. Een vaak gebruikte modelveronderstelling is dat deze honderd procent bedraagt. Als aangenomen wordt dat deze lager is, kan het zijn dat niet langer jaarlijkse FOBT-screening maar vijfjaarlijkse sigmoïdoscopie of tienjaarlijkse colonoscopie als favoriet uit de bus komt (Kha00, Son00). Een deelnamegraad van honderd procent als modelveronderstelling voor alle te vergelijken screeningsstrategieën werkt in het voordeel van tests met een kort screeningsinterval. Dat kan de uitkomst vertekenen.

Een tweede kanttekening betreft de veronderstelde kosten van sigmoïdoscopie. Deze lopen uiteen van \$ 100 tot \$ 400 (Loe00, Son00), terwijl een kostprijsberekening op grond van gedetailleerde gegevens uit de lopende *UK FS Screening Trial* uitkomt op €98 per deelnemer, met inbegrip van de eventuele kosten van colonoscopie voor nader onderzoek en die van een operatie (Why03). Verder kan de kostprijs verminderd worden als sigmoïdoscopie wordt gedelegeerd aan een verpleegkundig-endoscopist (Wal99). Een modelstudie wees uit dat als de kosten van sigmoïdoscopische screening slechts vijftien procent lager verondersteld werden (\$ 240 in plaats van \$ 279) de uitkomst heel anders zou zijn. De kosten per gewonnen levensjaar zouden niet \$ 15 630 bedragen, maar juist meer dan gecompenseerd worden door besparingen (Fra00, Pig02a).

---

## Conclusie

Screenen met FOBT heeft een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding. Een eerlijke vergelijking met andere strategieën voor screening op darmkanker is nog niet goed mogelijk. Op grond van modelstudies is op dit moment geen uitspraak te doen over de beste screeningsstrategie (Fig02a). Er is meer onderzoek nodig, vooral naar de groeisnelheid van poliepen, de kans op het ontstaan van darmkanker uit een poliep, de deelnamegraad en de kosten en risico's van endoscopische screening (Fig02a).



## Toetsing vergunningaanvraag

---

In dit hoofdstuk wordt het projectvoorstel kort samengevat (in paragraaf 3.1) en getoetst aan de wettelijke eisen.

---

### 3.1 Projectvoorstel

#### Onderzoeksvragen

Met het voorgestelde onderzoek wordt een antwoord gezocht op de volgende vragen:

- Wat zijn de resultaten en kosten van screenen op darmkanker met colonoscopie, sigmoidoscopie of FOBT?
- Kunnen er screeningstests ontwikkeld worden die zich richten op DNA of eiwitten in bloed of ontlasting?
- Wat is het effect van eenmalige colonoscopische screening op het aantal ziekte- en sterfgevallen aan darmkanker op langere termijn?

#### Onderzoeksplan

In een periode van twee jaar worden 3500 werknemers van 50 jaar en ouder van vier bedrijven en instellingen uitgenodigd voor colonoscopie en onderzoek van bloed en ontlasting. Op grond van hun ervaring met screenen verwachten de aanvragers dat 40 procent meedoet, ofwel 1400 personen (Kre00). Degenen die geen onderzoek van bloed of ontlasting willen, kunnen wel deelnemen aan de colonoscopische screening.

---

De eerste onderzoeksvraag is uitgewerkt in drie punten:

- de prevalentie, histologische kenmerken en locatie van poliepen
- de testeigenschappen van sigmoïdoscopie en FOBT ten opzichte van colonoscopie
- de kosten van de drie screeningsmethoden in relatie tot de gevonden afwijkingen.

Voor de vergelijkbaarheid wordt in het beoogde project dezelfde FOBT gebruikt als in een op stapel staand implementatieonderzoek in de proefregio's Nijmegen en Amsterdam.

De testkarakteristieken worden beoordeeld met de colonoscopiebevindingen als gouden standaard. Als sigmoïdoscopie gelden de bevindingen van colonoscopie in de eerste 60 centimeter van de dikke darm vanaf de anus. In de literatuur wordt er stilzwijgend van uitgegaan dat zo'n pseudo-sigmoïdoscopie vergelijkbaar is met 'echte' sigmoïdoscopie. Dat mag alleen als de resultaten van pseudo-sigmoïdoscopie niet vertekend worden door bijvoorbeeld voorkennis over afwijkingen in het proximale darmgedeelte (observatiebias). Het onderzoek begint namelijk bij het terugtrekken van de endoscoop na het bereiken van de blindedarm.

Omdat er niets bekend is over de mogelijkheid van vertekening, wordt geprobeerd dit na te gaan in een vooronderzoek onder 100 personen. Hierbij wordt tijdens het invoeren van de colonoscoop de lengte van de sigmoïdoscoop (60 cm) gemarkeerd. Na het bereiken van de blindedarm volgt bij het terugtrekken de endoscopie. Vanaf de inktmarkering tot de anus wordt het onderzoek opgenomen op video en heeft 'dubbele' beoordeling plaats. Daarbij registreert een tweede ervaren endoscopist de bevindingen, onafhankelijk van de eerste. Op geleide van de uitkomsten van het vooronderzoek wordt de opzet van het hoofdonderzoek zo nodig verbeterd.

Om een indruk te geven van de haalbaarheid van colonoscopisch screenen worden gegevens verzameld over de deelnamegraad, de kwaliteit van darmvoorbereiding, het bereiken van de blindedarm en de duur van het onderzoek.

De tweede onderzoeksvraag wordt bestudeerd in de vorm van een zogenoemd patiëntcontroleonderzoek. Deelnemers bij wie voortgeschreden neoplastische afwijkingen worden gevonden bij colonoscopie worden vergeleken met deelnemers zonder die afwijkingen, maar van overeenkomstige leeftijd en hetzelfde geslacht. Nagegaan wordt welke moleculaire markers en eiwitprofielen in bloed en ontlasting samenhangen met de aanwezigheid van afwijkingen en wat hun testkarakteristieken zijn.

Voor het beantwoorden van de derde onderzoeksvraag wordt gedurende tien jaar na de screening informatie over de deelnemers verzameld via koppeling met het Centraal Bureau voor de Statistiek en de kankerregistratie (IKL). Het aantal ziekte- en sterfgevallen door darmkanker en algemene sterfte binnen die periode worden vergeleken met de

lotgevallen van een groep uit de algemene bevolking, overeenkomend in leeftijd, geslacht en regio. Eenzelfde vergelijking gebeurt binnen de gescreende groep tussen deelnemers bij wie wel of niet poliepen zijn gevonden.

---

### **3.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid**

Het onderzoeksplan voor de eerste vraag ontlokt de commissie weinig commentaar. Het gaat hier niet om effectiviteitsonderzoek van drie tests. Als dit wel het geval was geweest, hadden de drie screeningstests aan verschillende groepen aangeboden moeten worden. Nu is dat niet nodig. Het doel in deze opzet is het verkrijgen van representatieve Nederlandse gegevens over de aard en locatie van (pre)neoplastische darmafwijkingen, en van een indruk van de meerwaarde van colonoscopie ten opzichte van sigmoïdoscopie, met als optie het optimaliseren van verwijscriteria bij sigmoïdoscopie screening voor colonoscopie. De bevindingen bij colonoscopie zijn ook van belang voor de tweede vraagstelling.

Het tweede deel van het onderzoek maakt gebruik van een goede opzet voor validatieonderzoek en gebeurt in samenwerking met ervaren onderzoekers van de afdeling pathologie van het azM en het VUmc en de afdeling klinische chemie van het azM (Eng02, Meij05). De commissie gaat er van uit dat de betrouwbaarheid (reproduceerbaarheid) van testresultaten de nodige aandacht krijgt.

De derde onderzoeksvraag betreft wel effectiviteitsonderzoek. Deze valt het best te beantwoorden met een gerandomiseerde trial. Maar de aanvragers vonden een experiment waarbij deelnemers ofwel colonoscopie ofwel geen colonoscopie aangeboden krijgen ethisch niet langer aanvaardbaar en kozen voor een observationeel onderzoek. De commissie heeft begrip voor de gekozen opzet. Zo valt op doelmatige wijze goed gebruik te maken van de mogelijkheden binnen het onderzoeksplan. Ook is het zo goed mogelijk om het natuurlijk beloop van hyperplastische poliepen en andere afwijkingen die bij de screening ongemoeid gelaten worden te onderzoeken.

---

### **3.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen**

Het wettelijke vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid, WBO) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit Bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project. Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek (Sta96). De informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen.

De kans op complicaties van colonoscopisch screenen vindt de commissie te somber voorgesteld. Die kans is in de aanvraag grotendeels gebaseerd op studies onder patiënten met darmaandoeningen en komt dan ook hoger uit dan de schatting in paragraaf 2.4 op basis van uitsluitend screeningsstudies.

De folder gaat niet in op de (kleine) kans op fatale verwickelingen. De sterftekans is 1 tot 2 per 10 000 colonoscopieën bij patiënten met darmklachten (And00, CBO00, Gat03, Vii03). De sterftekans bij screenen is naar verwachting nog aanzienlijk lager. Tot dusver zijn nog geen sterfgevallen toegeschreven aan screenen. Maar hoe klein het risico ook is, het gaat wel om een ernstig gevolg van een onderzoeks aanbod aan zich gezond voelende personen. De commissie rekent het tot de plicht van de aanbieder deze informatie te vermelden. De kans op een fatale verwikkeling is klein, maar niet uitgesloten.

De informatiefolder eindigt met het verzoek aan degenen die aan het wetenschappelijk onderzoek willen meedoen om de bijgesloten toestemmingsverklaring ondertekend terug te sturen. De commissie vindt dat ondertekening pas aan de orde is wanneer er ook gelegenheid is geweest om mondeling informatie te geven. Degene die de proefpersoon informeert over het wetenschappelijk onderzoek moet er redelijkerwijs zeker van zijn dat alle vragen hierover naar tevredenheid zijn beantwoord.

---

### **3.4 Nut en risico**

Het primaire doel van het beoogde project is het vergaren van nieuwe kennis. Er zijn aanwijzingen voor het nut van endoscopisch screenen. De verder liggende potentie is het ontwikkelen van tests op DNA en eiwitten.

Voor de deelnemers zelf heeft het project aantoonbaar nut. Het is immers wetenschappelijk vastgesteld dat FOBT-screening de sterfte aan darmkanker kan worden verminderd. Het belangrijkste nadeel voor de deelnemers is de kans op complicaties bij colonoscopie. Die kans is echter klein. De belangrijkste bezwaren voor de deelnemers zijn het voorbereiden van de darm voor het onderzoek en de noodzaak van sedatie, waardoor zij begeleiding nodig hebben bij de terugkeer naar huis.

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers echter aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het project en de mogelijke voordelen voor de deelnemers zelf.

---

### **3.5 Belang van de volksgezondheid**

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkings-

---

onderzoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'.

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus volksgezondheidsprobleem en voldoet – bij naleving van de voorschriften – aan de wettelijke eisen.

---

## Conclusie

---

In dit advies beoordeelt de Commissie WBO een vergunningaanvraag van het academisch ziekenhuis Maastricht voor een proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker. Het beoogde project omvat 1400 werknemers van bedrijven in Zuid-Limburg in de leeftijd van 50 jaar of ouder. De eerste onderzoeksvraag betreft de opbrengst en kosten van screenen met colonoscopie in vergelijking met screenen met sigmoidoscopie of FOBT. In de tweede plaats is het beoogde project gericht op het ontwikkelen en evalueren van screeningstests op DNA en eiwitten. De derde vraag betreft het effect van colonoscopisch screenen op het aantal ziekte- en sterfgevallen aan darmkanker.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Zij vindt dat voldaan wordt aan de wettelijke eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ en dat het nut van het project zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers. Mits de twee onderstaande voorwaarden worden vervuld, wordt volgens de commissie voldaan aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’. Bij naleving van deze voorschriften wordt ook voldaan aan de wettelijke eis van ‘het belang van de volksgezondheid’.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan de volgende voorschriften te verbinden:

- de passage in de informatiefolder over de kans op complicaties van colonoscopie wordt in overeenstemming gebracht met de literatuur over screenen en gaat ook in op de (geringe) kans op een fatale verwikkeling (paragraaf 3.3)
- ondertekening van de toestemmingsverklaring is pas aan de orde wanneer er gelegenheid is geweest om mondeling informatie te geven over het wetenschappelijk onderzoek (3.3).

---

# Literatuur

- 
- Ahl00 Ahlquist DA. Molecular stool screening for colorectal cancer. *BMJ* 2000; 321: 254-5.
- AHTAC97 Australian Health Technology Advisory Committee. Colorectal cancer screening. Canberra: AHTAC, 1997.
- All90 Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemocult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value. Long-term follow-up in a large group practice setting. *Ann Intern Med* 1990; 112: 328-33.
- All96 Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334: 155-9.
- And00 Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3418-22.
- Arm94 Armbrecht U, Manus B, Brägelmann R, Stockbrügger RW, Stolte M. Acceptance and outcome of endoscopic screening for colonic neoplasia in patients undergoing clinical rehabilitation for gastrointestinal and metabolic diseases. *Z Gastroenterol* 1994; 32: 3-7.
- Atk93 Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, et al. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341: 736-40.
- Atk00 Atkin WS, Hart A, Edwards R, Cook CF, Wardle J, McIntyre, et al. Single blind, randomized trial of efficacy and acceptability of oral Picolax versus self administered phosphate enema in bowel preparation for flexible sigmoidoscopy screening. *BMJ* 2000; 320: 1504-9.
- Atk02 UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators (Atkin WS, chairman). Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1291-300.
-



- Bal03 van Ballegooijen M (rapporteur), Habbema JDF, Loeve F, Geul KW, Kleibeuker JH, Nagengast FM, et al. Screening op colorectaal kanker in Nederland: tijd om te starten. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke gezondheidszorg, 2003.
- Bal04 Ball JE, Osbourne J, Jowett S, Pellen M, Welfare MR. Quality improvement programme to achieve acceptable colonoscopy completion rates: prospective before and after study. *BMJ* 2004; 329: 665-7.
- Ber97 Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surgery* 1997; 84: 1274-6.
- Bok04 Bokemeyer B, Sieg A, Düffelmeyer M, Bock H. Internet-basierte Online-dokumentation der Vorsorgekoloskopie. *Gastro Nachrichten* 2004; 42 (8): 6-8.
- Bou99 Bouvier V, Launoy G, Herbert C, et al. Colorectal cancer after a negative Haemooccult II® test and programme sensitivity after a first round of screening: the experience of the Department of Calvados (France). *Br J Cancer* 1999; 81: 305-9.
- Bra99 Brand S, Stepp H, Ochsenkühn T, et al. Detection of colonic dysplasia by light-induced fluorescence endoscopy: a pilot study. *Int J Colorect Dis* 1999; 14: 63-8.
- Bre91 Brenner H, Mielck A, Klein R, Ziegler H. The role of socioeconomic factors in the survival of patients with colorectal cancer in Saarland/Germany. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 807-15.
- Bre97 Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, et al. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. *Int J Colorect Dis* 1997; 12: 291-5.
- Buc97 Buccini RV, Manzione L, De Santis D, et al. Colonic neoplasm in asymptomatic patients with family history of colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 132-3. Cas93Cass OW, Freeman ML, Peine CJ, e.a. Objective evaluation of endoscopy skills during training. *Ann Intern Med* 1993; 118: 40-4.
- Cas93 Cass OW, Freeman ML, Peine CJ, et al. Objective evaluation of endoscopy skills during training. *Ann Intern Med* 1993; 118: 40-4.
- Cas95 Castiglione G, Ciatto S, Mazzotta A, et al. Sensitivity of screening sigmoidoscopy for proximal colorectal tumours. *Lancet* 1995; 345: 726-7.
- Cas00 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, et al. Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test:: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000; 7 : 35-7.
- Cas02 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, et al. Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test : comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000; 7: 35-7.
- CBO00 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Syllabus herziening richtlijn follow-up na poliepectomie. Utrecht: CBO, 2000; publicatie nr 358.
- CBS04 Centraal Bureau voor de Statistiek: [www.cbs.nl](http://www.cbs.nl).
- CETS00 Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec. Colorectal cancer screening. Montréal: CETS, 2000; publication CETS 99-2 RE.
- Cit01 Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M, The Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812-5.
-

- Coc95 Cockburg J, Thomas RJS, McLaughlin SJ, Reading D. Acceptance of screening for colorectal cancer by flexible sigmoidoscopy. *J Med Screen* 1995; 2: 79-83.
- Coe95 Coebergh JWW, van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG, red. Cancer incidence and survival in the southeast of the Netherlands 1955-1994. A report from the Eindhoven Cancer Registry. Eindhoven: IKZ, 1995.
- Coe04 Coebergh JWW. Colorectal cancer screening in Europe: first things first. *Eur J Cancer* 2004; 40: 638-42.
- Col00 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.
- Col00a Collett JA, Olynyk JK, Platell CF. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in average-risk people: update of a community-based project. *Med J Aust* 2000; 173: 463-6.
- COMA98 Chief Medical Officer's Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Nutritional aspects of the development of cancer. London: Stationery Office, 1998; Department of Health report on health and social subjects 48.
- Cot04 Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy). *JAMA* 2004; 291: 1713-9.
- Cou02 Courtier R, Casamitjana M, Macià F, et al. Participation in a colorectal cancer screening programme : influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 209-13.
- Cro99 Croese J. Colorectal cancer after open-access colonoscopy: a community and case survey. *Med J Aust* 199; 170: 251-4.
- Det01 Detsky AS. Screening for colon cancer – can we afford colonoscopy? *N Engl J Med* 2001; 345: 607-8.
- Dijc02 van Dijck JAAM, Coebergh JWW, Siesling S, Visser O (editors). Trends of cancer in the Netherlands 1989-1998. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2002.
- Don01 Dong SM, Traverso G, Johnson C, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 858-65.
- Edw04 Edwards JT, Mendelson RM, Fritschi L, et al. Colorectal neoplasia screening with CT colonography in average-risk asymptomatic subjects: community-based study. *Radiology* 2004; 230: 459-64.
- Eng02 van Engeland M, Roemen GM, Brink M, Pachen MM, Weijenberg MP, de Bruïne AP, et al. K-ras mutations and RASSF1A promoter methylation in colorectal cancer. *Oncogene* 2002; 21: 3792-5.
- Fai99 Faivre J, Tazi MA, El Mrini T, Benhamiche AM, Dassonville F. Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study. *Br J Cancer* 1999; 79: 680-3.
- Fai04 Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterol* 2004; 126: 1674-80.
- For99 Ford ES. Body mass index and colon cancer in a national sample of adult US men and women. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 390-8.
- Fra00 Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; 284: 1954-61.
- Gar98 Garvican L. Planning for a possible national colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1998; 5: 187-94.
-

- Gat03 Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy : a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 230-6. [Corresp. 2003; 95: 830-1].
- Gel04 Van Gelder RE, Birnie E, Florie J, et al. CT colonography and colonoscopy: assessment of patient preference in a 5-week follow-up study. *Radiology* 2004; 233: 328-37.
- Gel04a Van Gelder RE, Nio CY, Florie J, et al. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127: 41-8.
- Goh00 Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial of the National Cancer Institute: history, organization and status. *Control Clin Trials* 2000; 21:251S-272S.
- Gon03 Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 635-42.
- GR98 Wet bevolkingsonderzoek: familiale adenomateuze polyposis. Den Haag: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/05 WBO.
- GR98a Wet bevolkingsonderzoek: hereditair non-polyposis colorectumcarcinoom. Den Haag: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/06 WBO.
- GR00 Wet bevolkingsonderzoek: familiale dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/02WBO.
- GR01 Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/01.
- Gyr98 Gyrd-Hansen D, Søggaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness. *Health Economics* 1998; 7: 9-20.
- Hac98 Hackmann RJP, van der Putten ABMM, Loffeld RJLF. De opbrengst van endoscopische follow-up na het verwijderen van adenomateuze poliepen uit het colon. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1720-23.
- Har96 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.
- Her97 Herbert C, Launoy G, Gignoux M. Factors affecting compliance with colorectal cancer screening in France: differences between intention to participate and actual participation. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 44-52.
- Hix90 Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, et al. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1769-72.
- Hof96 Hoff G, Sauar J, Vatn MH, et al. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark polyp study I. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1006-10.
- Hug00 Hughes MAP, Keng V, Hartley J, et al. A randomized trial comparing nurses and doctors performing flexible sigmoidoscopy. *Colorect Dis* 2000; 2 (Suppl 1): 21.
- Hyn95 Hynam KA, Hart AR, Gay SP, Inglis A, Wicks ACB, Mayberry JF. Screening for colorectal cancer: reasons for refusal of faecal occult blood testing in a general practice in England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 84-6.
- Ian04 Lannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004; 127: 1300-11.
-

- Imp00 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169-74.
- Imp02 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1781-5.
- Imp03 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Using risk advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2003; 139: 959-65.
- Imp04 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704-14.
- Ito96 Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1996; 3: 66-71.
- Joh03 Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA, et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 311-9.
- Jør93 Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen adenoma follow-up study. incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 869-74.
- Jør02 Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven diennial screening rounds. *Gut* 2002; 50: 29-32.
- Kas05 Kasugai K, Miyata M, Hashimoto T, et al. Assessment of miss and incidence rates of neoplastic polyps at colonoscopy. *Digestive Endoscopy* 2005; 1443-1661.
- Kew88 Kewenter J, Björk S, Haglind E, et al. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62: 645-51.
- Kew94 Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Åhrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. *Scan J Gastroenterol* 1994; 29: 468-73.
- Kha00 Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB, Ellis RP, Mitchell JB, Baine WB. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average-risk adults. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 3: 799-810.
- Kle03 Kleibeuker JH, de Vries EGE. Preventie van darmkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 2203-7.
- Kon91 Koning HJ de, Ineveld BM van, Oortmarssen GJ van, et al. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 1991; 49: 531-7.
- Koo95 Koornstra JJ, Ulvik A, Røkke O, Halvorsen JF, Haug K, Ogreid D. Ras-oncogendetectie in faeces van patiënten met colorectumtumoren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 2732-6.
- Kre00 Kremers SP, Mesters I, Pladdet IE, van den Borne B, Stockbrügger RW. Participation in a sigmoidoscopic colorectal cancer screening program; a pilot study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000; 9: 1127-30.
- Kro96 Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
- Lev99 Levin TR, Palitz A, Grossman S, et al. Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. *JAMA* 1999; 281: 1611-7.
-

- Lev02 Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterol* 2002; 123: 1786-92.
- Lie00 Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-8.
- Lie01 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; 345: 555-60.
- Lin05 Lin OS, Gerson LB, Soon M, Schembre DB, Kozarek RA. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps. *Arch Intern Med* 2005; 165: 382-90.
- Loe99 Loeve F, Boer R., van Oortmarssen GJ, van Ballegooijen M, Habbema JDF. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening. *Comput Biomed Res* 1999; 32: 13-33.
- Loe00 Loeve F, Brown ML, Boer R, et al. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 557-63.
- Loe03 Loeve F. Effects and costs of colorectal cancer screening and follow-up after polypectomy. [Proefschrift]: Rotterdam: Erasmus MC, 2003.
- Loo97 Loon AJM van. Sociaal-economische status en het risico op kanker. *Tijdschr Kanker* 1997; 6: 16-8.
- Man93 Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
- Man96 Mandelblatt J, Andrews H, Kao R, Wallace R, Kerner J. The late-stage diagnosis of colorectal cancer. *Am J Public Health* 1996; 86: 1794-7.
- Man99 Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-7.
- Man00 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.
- Mar99 Marcon NE. Is light-induced fluorescence better than the endoscopist's eye? *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 417-21.
- Mau94 Maule WF. Screening for colorectal cancer by nurse endoscopists. *N Engl J Med* 1994; 330: 183-7.
- McC01 McCaffery K, Borril J, Williamson S, et al. Declining the offer of flexible sigmoidoscopy screening for bowel cancer: a qualitative investigation of the decision-making process. *Soc Sci Med* 2001; 53: 679-91.
- McC02 McCaffery K, Wardle J, Nadel M, Atkin W. Socioeconomic variation in participation in colorectal cancer screening. *J Med Screen* 2002; 9: 104-8.
- Meij05 Meijer GA. Pathologie en de samenzwering der ontdekkingsreizigers. Amsterdam: VUmc, 2005. [Inaugurele oratie].
- Mø192 Møller Jensen B, Kronborg O, Fenger C. Interval cancers in screening with fecal occult blood test for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 779-82.
- Mor04 Morales LS, Rogowski J, Freedman VA, Wickstrom SL, Adams JL, Escarce JJ. Use of preventive services by men enrolled in medicare+choice plans. *Am J Public Health* 2004; 94: 796-802.
- Mos99 Moss SM, Hardcastle JD, Coleman DA, et al. Interval cancers in a randomized controlled trial of screening for colorectal cancer using a faecal occult blood test. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 386-90.

- Mül95 Müller A, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32 702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123: 904-10.
- Mül04 Müller HM, Oberwalder M, Fiegli H, et al. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening. *Lancet* 2004; 363: 1283-5.
- Nak96 Nakama H, Kamijo N, Fattah ASMA, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study. *J Med Screen* 1996; 3: 63-5.
- Nak99 Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, et al. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46: 228-31.
- Nei95 Neilson AR, Whynes DK. Determinants of persistent compliance with screening for colorectal cancer. *Soc. Sci Med* 1995; 41: 365-74.
- New92 Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, et al. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1572-5.
- New03 Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 622-5.
- Nic00 Nicholson FB, Korman MG, Stern AI, et al. Distribution of colorectal adenomas: implications for bowel cancer screening. *Med J Austr* 2000; 172: 428-30.
- NKB99 Signaleringscommissie Kanker van de Nederlandse Kankerbestrijding/KWF. *Kanker* 1999. Amsterdam: NKB, 1999.
- NKB04 Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. *Vroege opsporing van dikkedarmkanker. Minder sterfte door bevolkingsonderzoek*. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding, 2004.
- Oly96 Olynyk JK, Aquillia S, Fletcher DR, Dickinson JA. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in average-risk subjects: a community-based pilot project. *Med J Aus* 1996; 165: 74-6.
- Osb05 Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterol* 2005; (in press).
- Pat02 Pathmakathan S, Smith K, Thompson G, Amer HG, Donnelly MT, Riley SA. A comparison of nurse and doctor performed colonoscopy. *Gut* 2002; 50 (supp 2): a96-a107.
- Pet02 Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 592-7.
- Pic03 Pickhardt PJ, Choi R, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191-200.
- Pig02 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; 137: 132-41.
- Pigo2a Pignone M, Somnath S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 96-104.
- Pin03 Pinsky PF, Schoen RE, Weissfeld JL, et al. Predictors of advanced proximal neoplasia in persons with abnormal screening flexible sigmoidoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 103-10.
-

- Pla02 Platell CFE, Philpott G, Olynyk JK. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal neoplasia in average-risk people: evaluation of a five-year rescreening interval. *Med J Aust* 2002; 176: 371-3.
- Rae98 Rae LC. Community screening for colorectal cancer in north-eastern New South Wales, 1987-1996. *Med J Aust* 1998; 168: 382-5.
- Rae00 Rae LC, Gibberd RW. Survival of patients with colorectal cancer detected by a community screening program. *Med J Aust* 2000; 172: 13-5.
- Ran03 Ransohoff DF. Developing molecular biomarkers for cancer. *Science* 2003; 299: 1679-80.
- Ran04 Ransohoff DF. Virtual colonoscopy – what it can do vs what it will do. *JAMA* 2004; 291: 1772-4.
- Ran05 Ransohoff DF. Lessons from controversy: ovarian cancer screening and serum proteomics. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 315-9.
- Rea97 Read TE, Read JD, Butterfly LF. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 1997; 336: 8-12.
- Rem00 Rembacken BJ, Fuji T, Cairns A, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355: 1211-14.
- Rex97 Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterol* 1997; 112: 24-8.
- Rex00 Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 33-6.
- Rex02 Rex DK. Advances in colorectal cancer screening. *Rev Gastroenterol Disord* 2002; 2: S1-S11.
- Rob95 Robinson MHE, Moss SM, Hardcastle JD, Whynes DK, Chamberlain JO, Mangham CM. Effect of retesting with dietary restriction in Haemocult screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 1995; 2: 41-4.
- Rob99 Robinson MHE, Hardcastle JD, Moss SM, Amar SS, Chamberlain JO, Armitage NCM, et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomized controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999; 45: 588-92.
- Rob99a Robsahm TE, Tretli S. Height, weight and gastrointestinal cancer: a follow-up study in Norway. *Eur J Cancer Prev* 1999;8: 105-13.
- Roc05 Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365: 305-11.
- Roz00 Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test in an endoscopic study. *Cancer* 2000; 89: 47-52.
- Sam04 Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304: 554.
- Sch98 Schoen RE, Corle D, Cranston L, et al. Is colonoscopy needed for the nonadvanced adenoma found on sigmoidoscopy? *Gastroenterol* 1998; 115: 533-41.
- Sch99 Scheitel SM, Ahlquist DA, Wollan PC, et al. Colorectal cancer screening: a community case-control study of proctosigmoidoscopy, barium enema radiography, and fecal occult blood test efficacy. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1207-13.
-

- Sch99a Schoenfeld PS, Brooks C, Kita J, Piorkowski M, Cruess D, Ransohoff D. Effectiveness and patient satisfaction with screening flexible sigmoidoscopy performed by registered nurses. *Gastroenterol Endosc* 1999; 49: 158-62.
- Sch99b Schoenfeld P, Lipscomb S, Crook J, et al. Accuracy of polyp detection by gastroenterologists and nurse endoscopists during flexible sigmoidoscopy: a randomized trial. *Gastroenterol* 1999; 117: 312-8.
- Sch03 Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *JAMA* 2003; 290: 41-8.
- Sch03a Schoenfeld PS, Shad J, Ormseth E, et al. Predictive value of diminutive colonic adenoma trial: the PREDICT trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 195-201.
- Sco04 Scott RG, Edwards JT, Fritschi L, et al. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1145-51.
- Seg02 Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of 'once-only sigmoidoscopy' – SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1763-72.
- Sel92 Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653-7.
- Sie03 Sieg A, für die BNG-Studiengruppe. Screeningkoloskopie bei Personen zwischen 50 und 60 Jahren mit und ohne familiäres Risiko für Kolonkarzinom – eine prospektive Multizenterstudie. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 1077-82.
- Son00 Sonnenberg A, F Delcò, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133: 573-84.
- Sor99 Sorrentino D, Paduano R, Bernardis V, et al. Colorectal cancer in Italy: feasibility and cost-effectiveness in a model area. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 655-60.
- Sos03 Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1593-8.
- Sou00 Souques M, Zimmer K. Le test hémocult Iir: résultats de 16 ans de pratique dans le service de prévention et dépistage des tumeurs de la ville de Paris. *Presse Méd* 2000; 29: 983-6.
- Sta96 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr 335. Den Haag: SDU Uitgeverij, 1996.
- Sut00 Sutton S, Wardle J, Taylor T, et al. Predictors of attendance in the United Kingdom flexible sigmoidoscopy screening trial. *J Med Screen* 2000; 7: 99-104.
- Tav99 Tavani A, Fioretti F, Franceschi S, et al. Education, socioeconomic status and risk of cancer of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 380-5.
- Tay00 Taylor T, Williamson S, Wardle J, Borrill J, Sutton S, Atkin W. Acceptability of flexible sigmoidoscopy screening in older adults in the United Kingdom. *J Med Screen* 2000; 7: 38-45.
- Tay03 Taylor SA, Halligan S, Saunders BP, et al. Use of multidetector-row CT colonography for detection of colorectal neoplasia in patients referred via the department of health "2-week-wait" initiative. *Clin Radiol* 2003; 58: 855-61.



- Taz97 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 Screening* 1997; 4: 147-51.
- Thi99 Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 415-20.
- Tho95 Thomas W, White CM, Mah J, Geisser MS, Church TR, Mandel JS. Longitudinal compliance with annual screening for fecal occult blood. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 176-82.
- Tra02 Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002; 346: 311-20.
- Tra02a Traverso G, Shuber A, Olsson L, et al. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet* 2002; 359: 403-4.
- UK04 UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *Br Med J* 2004; 329: 133-5.
- USP02 US Preventie Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 129-31.
- Van02 Vance ME, Shah SG, Suzuki N, Thapar CB, Williams CB, Saunders BP. Nurse colonoscopy: a review of 160 cases. *Gut* 2002; 50(supplement 2): a96-a107.
- Ver97 Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1406-22.
- Ver98 Verne JECW, Aubrey R, Love SB, et al. Population based randomised study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998; 317: 182-5.
- Vii03 Viiala CH, Zimmerman M, Cullen DJ, Hoffman NE. Complication rates of colonoscopy in an Australian teaching hospital environment. *Intern Med J* 2003; 34: 447-8.
- Vija01 Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, Hayward RA. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med* 2001; 111: 593-601.
- Vis03 Visser O, Siesling S, van Dijck JAAM (eds). Incidence of cancer in the Netherlands 1999/2000. Utrecht: Vereniging van Integrale kankercentra, 2003.
- Wal98 Wallace MB, Kemp JA, Trnka YM, et al. Is colonoscopy indicated for small adenomas found by screening flexible sigmoidoscopy? *Ann Intern Med* 1998; 129: 273-8.
- Wal99 Wallace MB, Kemp AK, Meyer F, et al. Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy by nonphysician endoscopists. *Am J Med* 1999; 107: 214-8.
- WCRF97 World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: WCRF/American Institute for Cancer Research, 1997.
- Why93 Whynes DK, Walker AR, Chamberlain JO, et al. Screening and the costs of treating colorectal cancer. *Br J Cancer* 1993; 68: 965-8.
- Why98 Whynes DK, Neilson AR, Walker AR, et al. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: is it cost-effective? *Health Econ* 1998; 7: 21-9.
- Why03 Whynes DK, Frew EJ, Edwards R, Atkin WS. Costs of flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *Intl J Technol Assess Health Care* 2003; 19: 384-95.
-

- Why04 Whynes DK, on behalf of the Nottingham FOB Screening Trial. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen* 2004; 11: 11-15.
- Win93 Winawer SJ, Zauber AG, Ho M, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
- Win97 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterol* 1997; 112: 594-642. Win00 Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-67.
- Win00 Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-67.
- Win02 Winawer SJ, Zauber AG, Church T, et al. National Colonoscopy Study (NCS) preliminary results: a randomized controlled trial of general population screening colonoscopy.
- Win03 Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – update based on new evidence. *Gastroenterol* 2003; 124: 544-60.
- Wu01 Wu XC, Chen VW, Steele B, et al. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2001; 92: 2547-54.

---

A De commissie

---

## **Bijlage**

---

## De commissie

- 
- prof. dr H Rigter, *voorzitter*  
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus MC, Rotterdam
  - dr PMM Beemsterboer, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
  - dr EMA Bleiker  
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
  - dr JH Dekker  
huisarts; Rijksuniversiteit Groningen
  - prof. dr JJM van Delden  
hoogleraar medische ethiek; Universitair MC Utrecht
  - prof. mr dr JCJ Dute  
hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus MC, Rotterdam
  - prof. dr LP ten Kate  
hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
  - prof. dr MH Prins  
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
  - prof. EW Roscam Abbing, *adviseur*  
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
  - prof. dr F Sturmans  
emeritus-hoogleraar epidemiologie; Geertruidenberg
  - WA van Veen, arts, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
-