

Laboratoriumtesten voor onderzoek naar darmkanker

M.A.M. FRASA EN J.M. BONFRER

Colorectaalkanker is een veelvoorkomende ziekte en bij vroegtijdige detectie van de voorlopers ervan zijn er goede behandelopties. Screenen op colorectaalkanker is daarom ook zinvol. De detectie van colorectaalkanker kan met niet-invasieve laboratoriumtesten of beeldvorming. Dit artikel geeft een overzicht van de huidige status van fecale markers in de screening naar colorectaalkanker. Naast de gangbare occult bloedtesten, wordt er momenteel veel onderzoek gedaan naar nieuwe biomarkers zoals DNA, RNA en fecale eiwitten. Een advies voor het gebruik van de huidige testen in klinische setting is opgenomen.

Colorectaalkanker is één van de meest voorkomende vormen van kanker in Nederland. Jaarlijks komen er twaalfduizend nieuwe darmkankerpatiënten bij en overlijden er ongeveer vijfduizend ten gevolge van deze ziekte (1). De tumoren ontstaan uit poliepen in de darmwand die kunnen uitgroeien tot kanker. De ontwikkeling van colorectaalkanker kan tien tot vijftien jaar duren en komt daardoor het meest voor bij mensen ouder dan vijftig jaar. Als gevolg van de vergrijzing zal de incidentie van colorectaalkanker in de toekomst toenemen. De vijfjaarsoverleving van een vroeg stadium colorectaalkanker is 90%, hoewel bij een vergevorderd, gemetastaseerd stadium dit 10% is. Omdat colorectaalkanker langzaam ontstaat en bij een vroegtijdige detectie er goede behandelopties zijn, is preventief screenen zinvol (2-4).

Het opsporen van colorectaalkanker of diens voorlopers gebeurt wereldwijd in een screeningsetting bij asymptomatische personen. De belangrijkste karakteristiek van een screeningstest is een hoge specificiteit om zo weinig mogelijk personen onterecht te includeren. Idealiter gaat dit gepaard met een hoge sensitiviteit om zo weinig mogelijk personen te missen. Er zijn momenteel twee typen screeningsmethoden beschikbaar, namelijk visualisatie van de darm of het meten van biomarkers. Voor een succesvol bevolkingsonderzoek waarbij een hoge opkomst belangrijk is moet een niet-invasieve screeningstest aangeboden worden (5). Visualisatie van de darmen door bijvoorbeeld een CT-colonografie, flexibele sigmoidoscopie of coloscopie is een ingrijpend en belastend onderzoek. Vanwege de grote aantallen in een screeningsetting en vooral ook de kosten is dit onderzoek ongeschikt voor screeningsdoeleinden. Coloscopie is de meest effectieve manier om

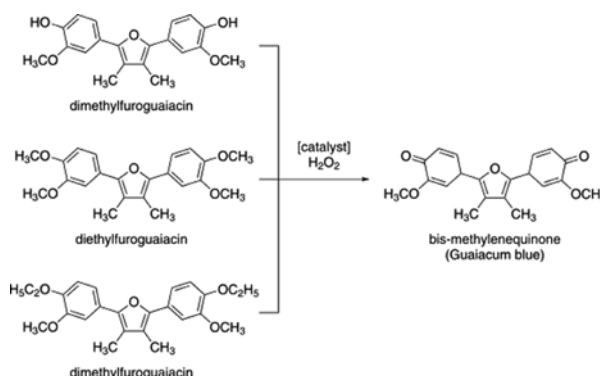
colorectaalkanker en hoogrisico adenomen op te sporen en is daarmee de gouden standaard. Bij het gebruik van biomarkers wordt er gebruikgemaakt van het feit dat carcinomen van de darm en de meeste grotere adenomen bloed verliezen. Het detecteren van hemoglobine hiervan in feces, al is het soms een zeer geringe hoeveelheid, kan worden gebruikt voor het opsporen van darmkanker of de voorlopers hiervan. De eenvoudige fecale occult bloedtest (FOBT) heeft in gerandomiseerd onderzoek zijn toepassing voor screening bewezen. Het is de meest gehanteerde strategie om eerst een FOBT uit te voeren en daarmee een gescreende bevolkingsgroep met gemiddeld risico te verkleinen tot een groep met een hoger risico. Vervolgens wordt als follow-up een coloscopie uitgevoerd (2, 6).

Historie van occult bloedonderzoek

In het begin van de 20e eeuw gebeurde het opsporen van bloed vooral met behulp van de benzidineractie (7). Deze methode was gebaseerd op de aanwezigheid van het enzym peroxidase in heem. Dit enzym versnelt de omzetting door peroxide van benzidine tot een quinone die een blauwe kleuring geeft. De sensitiviteit van deze reactie kon, afhankelijk van de gebruikte benzidine concentratie oplopen tot 0,0002% (v/w) en veroorzaakte veel fout-positieve resultaten. De test gebruikt door Gregersen die een lagere gevoeligheid had werd later de standaard bepaling (8).

In de tweede helft van de vorige eeuw werd het carcinogene effect van benzidine echter duidelijk en werd quaiac de basis van de occult bloedtest (9). Hierbij wordt quaiacine bij toevoeging van peroxide door een peroxidase (zoals hemoglobine) omgezet in een quinone (Figuur 1). De blauwe kleur ontstaat snel en is tijdelijk zodat er relatief snel moet worden afgelezen. De beoordeling heeft een zekere subjectiviteit. De gevoeligheid van deze test voor bloed in feces ligt lager dan die van benzidine, en is afhankelijk van de soort test.

Figuur 1. Principe van de guaiac test.



Klinisch chemisch hematologisch laboratorium,
LangeLand Ziekenhuis, Zoetermeer

E-mail: m.frasa@llz.nl

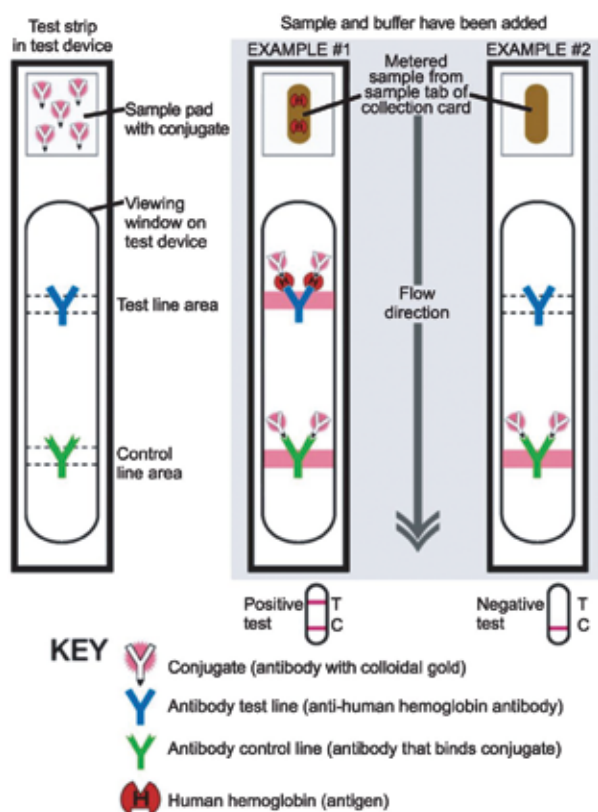
Zoals uit het voorgaande duidelijk is geworden, is de test niet specifiek voor humaan bloed. Alle enzymen die de omzetting van quaiac in een quinone faciliteren zorgen voor een kleuring. Voor een nuttig gebruik van de quaiac test zijn daarom allerlei dieetrestricties aangewezen om de test zo specifiek mogelijk te laten verlopen. Middelen die een oxidatief vermogen hebben, zoals sanitaire schoonmaakmiddelen, moeten zoveel mogelijk worden vermeden. Maar ook rood vlees bezit niet-humaan hemoglobine en kan voor een positieve reactie zorgen, evenals catalases aanwezig in fruit en groenten (10). Fout-negatieve uitslagen worden veroorzaakt door grote hoeveelheden vitamine C omdat dit de verkleuring naar blauw hindert. Aspirine en NSAID's die potentieel een bloeding in het gastro-intestinale gebied kunnen veroorzaken dienen vermeden te worden (11).

Er is veel onderzoek gedaan naar de sensitiviteit en specificiteit van guaiac testen. Al naar gelang de soort test varieert de gevoeligheid van 30% bij de Hemocult II tot 70% bij de Hemocult sensa. Uiteraard gaat een toename van de sensitiviteit gepaard met een groot verlies aan specificiteit (12-14).

De fecale immunochemische test

Vanaf begin jaren 90 wordt in Japan de fecale immunochemische test (FIT) gebruikt die een aantal voordelen kent ten opzichte van de gFOBT. Een FIT maakt gebruik van een samplenemer die wordt gestopt in een hoeveelheid buffer die de hemoglobine voor een bepaalde tijd stabiliseert. Antilichamen specifiek gericht tegen humaan hemoglobine kunnen kwalitatief en kwantitatief de hoeveelheid hemoglobine in feces meten (Figuur 2; 15). Hemoglobinevari-

Figuur 2. Principe FIT, verkregen vanuit Tinmouth et al., 2013 (15).



anten worden gewoon gemeten, dierlijk hemoglobine niet. Voorzorgsmaatregelen ten aanzien van voeding genoemd voor de gFOBT zijn daarom overbodig. Kleine bloedingen in het hoge gastro-intestinale stelsel worden niet gedetecteerd omdat de antilichamen intact globine en vroege afbraakproducten bindt. Bij bloedverlies in het colon of distale deel van de dunne darm dat niet het gevolg is van een coloncarcinoom of voorloper hiervan, kan de uitslag fout-positief zijn wat mensen ongerust maakt om niets. Toch is mede door de automatiseerbaarheid, kosteneffectiviteit en de instelbare cut-off waarde van een kwantitatieve FIT, deze test zeer geschikt om te gebruiken in een groot bevolkingsonderzoek (2, 6).

Er is echter veel variatie in de manier dat een FIT wordt ingezet in een screeningssetting. Belangrijke factoren die bij het kiezen van een strategie een rol spelen zijn de bereidheid van de populatie voor deelname aan de screening, de inzet van scopie mogelijkheden, de gewenste opbrengst, de lokale mogelijkheden om een screening met een bepaalde opzet te organiseren, totale kosten en andere politieke belangen. Ook hebben de deelnemende leeftijdscategorieën, het aantal FIT-monsters, cut-off waarde en verschillende screeningsintervallen tussen mannen en vrouwen invloed op het uiteindelijke screeningsalgoritme. De effectiviteit van een nationale screening naar CRC is dan ook moeilijk te vergelijken met een andere screeningsstrategie. Een meta-analyse uitgevoerd door Lee et al. (16) liet een gemiddelde sensitiviteit zien van 79% en specificiteit van 94%.

Het verraderlijke van occult bloedtesten is dat een negatieve uitslag géén garantie geeft op een darmkankervrij bestaan. Niet iedere poliep of tumor bloedt of bloedverlies gebeurt intermitterend, waardoor je mensen met darmkanker kunt missen. Er zijn nog andere oorzaken voor een fout-negatieve testuitslag ondanks dat de deelnemers wel darmkanker hebben. Pre-analytische aspecten die hierin belangrijk zijn zijn de hoeveelheid fecesmonster die op de samplenemer kan, het niet-homogeen verdeelde hemoglobine en de stabiliteit van hemoglobine in de buffer. Door de occult bloedtest regelmatig te herhalen ondervang je dit gedeeltelijk. Door gebruik te maken van een cut-off, kunnen er onterecht personen als negatief worden beschouwd (2, 5).

Alternatieve markers

Momenteel wordt veel onderzoek verricht naar specifiek DNA en RNA in feces afkomstig uit cellen van darmtumoren of poliepen. De rationale gedachte hierachter is dat darmepitheelcellen continu afgescheiden worden in de ontlasting, waarbij neoplastische cellen sneller groeien en nog meer afgescheiden zullen worden. Bovendien bevatten deze tumoren gemuteerd DNA of microRNA waardoor het aantonen van dergelijke markers de opsporingskans van colorectaal kanker vergroot (17).

Specifieke mutaties in oncogenen of tumorsuppressie genen waaronder APC, p53, en KRAS zijn waargenomen in prekanker en kanker van het colon. Afwijkende DNA methylering gebeurt in colorectalkanker

bij o.a. de genen TFPI2, NDRG4, SEPT9, GATA4, GATA5 en vimentin (18-21). Er is momenteel één commerciële multi-target fecale DNA test op de markt die een combinatie van mutaties en methylering detecteert. In twee klinische screeningsstudies liet de test een hogere positief voorspellende waarde zien dan wel een lagere specificiteit t.o.v. FIT, waardoor meer colonoscopieën nodig waren en wat gepaard gaat met hogere kosten (22, 23).

RNA als niet-invasieve biomarker voor colorectaal-kanker is veel minder onderzocht dan DNA (24). Er zijn verschillende individuele microRNAs onderzocht die in colorectaal-kanker verhoogd of verlaagd gevonden, maar door de heterogeniteit van kanker zal een panel van miRNA markers nodig zijn voor een adequate sensitiviteit. Analyse van een combinatie van markers laat een hoge detectiegraad zien voor colorectaal kanker en voorlopers hiervan. Maar de beschikbare markers zijn niet gevalideerd in een grote screeningsstudie met een asymptomatische populatie. Een ander nadeel van moleculaire markers is de kosteneffectiviteit en de niet-gestandaardiseerde technieken die worden gebruikt (2, 25).

Calprotectine is aanwezig in het cytoplasma van

neutrofiële granulocyten en macrofagen en heeft een antimicrobiële werking. De bepaling van calprotectine in feces heeft een prominente rol bij verdenking en follow-up van inflammatoire darmziekten (27). Echter, calprotectine is sensitief maar niet specifiek voor intestinale inflammatie. Een verhoging wordt bijvoorbeeld ook gezien bij maligniteiten in de darm. Kok en collega's (2012) hebben de calprotectine en FIT onderzocht bij een groep patiënten die zich bij de huisarts presenteren met chronische buikklachten. De combinatie van calprotectine en FIT heeft een grotere diagnostische juistheid voor adenomen >1cm, in tegenstelling tot de individuele testen, hoewel sommige adenomen en colorectaal kanker gemist werden. Er zijn daarnaast nog studies die andere biomarkers meten, zoals albumine of alfa-1-antitrypsine in feces. Of M2K in combinatie met calprotectine en FIT (28). Echter zijn dit geen specifieke testen voor colorectaal-kanker of diens voorlopers, waardoor de specificiteit laag blijft.

Desalniettemin is de ontwikkeling op dit gebied veelbelovend en de verwachting is dat gemuteerd DNA, gemethyleerd DNA, mRNA en/of microRNA de nieuwe generatie biomarkers voor colorectaal-kanker

Tabel 1. Overzicht eigenschappen gFOBT, FIT en coloscopie

gFOBT	FIT	Coloscopie
Niet-specifiek humaan Hb	Specifiek humaan Hb, geen dierlijk Hb en Hb varianten detecteerbaar	Veel voorbereidingstijd en -ongemak
Interferentie door peroxidase of oxidatie activiteit of remming peroxidase (vitamine C)	Geen interferentie.	-
In screening dieetrestricties 2-3 dagen voorafgaand aan de test	Geen dieetrestricties	Voorafgaand moeten de darmen geleegd zijn
Niet-invasief	Niet-invasief	Invasief
Minder hygiënisch	Hygiënischer met samplenemer	-
Per post verstuurbaar	Per post verstuurbaar	Minimaal dagopname
Op de (buffervrije) kaart gestreken een variabele tijd stabiel	Buffer heeft variabele stabiliteit (ca. 7 dagen)	-
Niet-gehomogeniseerde feces	Niet-gehomogeniseerde feces	-
Niet-automatiseerbaar	Automatiseerbaar	Niet-automatiseerbaar, meest arbeidsintensief
Sensitiviteit laag	Sensitiviteit groter dan gFOBT	Sensitiviteit groter dan gFOBT en FIT
Kwalitatief	Kwalitatief of kwantitatief	-
Geen instelbare afkapwaarde mogelijk en subjectiviteit in aflezen	Kwantitatieve test met instelbare afkapwaarde waardoor optimale sensitiviteit, specificiteit en PPV passend bij de populatie gevonden kan worden. Tevens geslachtsafhankelijke afkapwaarden mogelijk	Gouden standaard
Niet geijkt op een referentiepreparaat, uitkomsten van verschillende testen niet uitwisselbaar	Niet geijkt op een referentiepreparaat, uitkomsten van verschillende testen niet uitwisselbaar	Kwaliteitsnormen en standaard procedures.
Goedkoop	Duurder dan gFOBT	Veel duurder dan gFOBT en FIT
Negatieve uitslag is geen garantie op darmkankervrij	Negatieve uitslag is geen garantie op darmkankervrij	Negatieve uitslag is darmkankervrij en een volgende coloscopie hoeft pas na 10 jaar
Detectie hoger GI bloedverlies	Detectie intact Hb en voorlopers, alleen lagere GI bloedverlies	Detectie in gehele gastrointestinale stelsel mogelijk
Fout-positief bij andere vormen van bloedverlies uit de darm (aambeien, ziekte van Crohn, hematurie etc.)	Fout-positief bij andere vormen van bloedverlies uit de darm	Geen fout-positieve uitslagen

worden en daarmee de FIT, en andere testen gebaseerd op bloedverlies door de tumor, gaan vervangen in de toekomst. Het is mogelijk dat dit in de feces wordt gemeten, maar er wordt ook gekeken naar analyse in lichaamsvloeistoffen waaronder bloed.

Advies voor gebruik van de verschillende testen

In tabel 1 staat een overzicht gegeven van verschillende voor- en nadelen van de testen die het meest beschikbaar zijn voor het opsporen van colorectalkanker. Deze gegevens maakt inzichtelijk hoe het gebruik van een occult bloedtest het beste kan worden ingezet. Het mag duidelijk zijn dat voor een screeningssetting met asymptomatische patiënten de specifieke FIT met een hoge afkapwaarde de aangewezen keuze is. Screeningsprogramma's die momenteel gebruikmaken van de gFOBT worden langzaam omgezet naar gebruik van de FIT als 1e screeningstest. Een positieve uitslag is niet specifiek voor colorectalkanker en moet altijd opgevolgd worden door een invasief endoscopisch onderzoek (2, 6).

Welke test kan men gebruiken voor de symptomatische patiënt met verdenking op darmkanker waarbij coloscopie geen optie is? Voor deze doelgroep is er onderzoek gedaan met verschillende testen. Dit heeft in Groot-Brittannië recent geleid tot een vernieuwde NICE richtlijn die het gebruik van FIT met een lage cut-off van 10 µg Hb/g feces adviseert (29). Echter moet men er op bedacht zijn dat de cut-off van de verschillende FIT-merken niet vergelijkbaar zijn, omdat FIT nog niet gestandaardiseerd zijn naar een hoger referentiepreparaat. Tevens dient men rekening te houden met de eerder genoemde valkuilen, zoals een fout-negatieve uitslag veroorzaakt door intermitterende bloedverlies of een fout in het pre-analyse proces. Door het homogeniseren van de feces voorafgaand aan de test en door meerdere keren de FIT uit te voeren zou dit grotendeels ondervangen kunnen worden.

In sommige Nederlandse laboratoria wordt de gFOBT nog aangeboden. Hoewel voor een screeningssetting deze test obsoleet aan het worden is, kan deze test worden ingezet in het diagnostische traject als bijvoorbeeld een coloscopie voor de patiënt erg bezwaarlijk is. Hierbij moet er wel rekening gehouden worden met de nodige dieetrestricties, hygiëne aspecten, niet-homogeen monster, competentie in het aflezen van de uitslag en andere voorzorgsmaatregelen.

Daarnaast is er de HemoQuant-test die ook de hogere gastrointestinale bloedingen vanaf de slokdarm detecteert. De test maakt gebruik van de fluorometrische methode en detecteert hemoglobine en de van heem afkomstige porfyrynes. De test ondervindt geen invloed van oxiderende of reducerende middelen zoals bij gFOBT wel het geval is (30-32). De beschikbaarheid van deze test in de medische laboratoria is waarschijnlijk erg laag.

Toekomstige testen voor colorectalscreening

De FIT is momenteel de voorkeurstest in een screeningssetting bij een asymptomatische bevolkingsgroep. De combinatie van een FIT met andere

biomarkers wordt momenteel onderzocht en struikelt veelal op hogere kosten bij een achterblijvende specificiteit (33). Wellicht kan in de toekomst het combineren van de fecaal hemoglobine concentratie met andere risicofactoren de FIT screeningsefficiëntie verhogen. Voor de symptomatische patiënt is coloscopie de aangewezen methode van onderzoek. Indien dit bezwaarlijk is, wordt een FIT met een lage cut-off waarde geadviseerd of een occult bloedtest zoals de gFOBT, met inachtneming van voorzorgsmaatregelen en mogelijke valkuilen.

Referenties

1. www.cijfersoverkanker.nl.
2. Kuipers EJ, Rösch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening--optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10:130-42. Review of current state of art of colorectal cancer screening.
3. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-96.
4. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Habema JD, Kuipers EJ. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(20):1412-22.
5. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008; 135:82-90.
6. Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malmiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, Nicolini A, Haglund C, Holubec L, Fraser CG, Halloran SP. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer*. 2011;128(1):3-11.
7. Weber H. Berl. Klin. Wochenschr. 1893;30:441.
8. Gregersen JP. *Arch.f. Verdauungskreis* 1919;25:169.
9. Barnett D. Quaiac test, correlation with clinical findings *Gastroenterology*. 1952;21:540-543.
10. Illingworth DG. Influence of diet on occult blood test. *Gut*. 1965;6:595-598
11. Sanford and McPherson. Fecal occult blood testing. *Clin Lab Med*. 2009;3:523-41.
12. Allison JE. Comparison of occult blood test for CRC screening. *NEJM*. 1996; 334:155-160.
13. Rabeneck L, Zwaal C, Goodman JH, Mai V, Zamkane M. Cancer Care Ontario guaiac fecal occult blood test (FOBT) laboratory standards: evidentiary base and recommendations. *Clin Biochem*. 2008;41:1289-305.
14. Schreuders EH, Grobbee EJ, Spaander MC, Kuipers EJ. Advances in Fecal Tests for Colorectal Cancer Screening. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;4(1):152-62.
15. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening program organisers need to know. *Gut*. 2015;64(8):1327-37.
16. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):171.
17. Dickinson BT, Kisiel J, Ahlquist DA, Grady WM. Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut*. 2015;64(9):1485-94.
18. Glockner SC, Dhir M, Yi JM, McGarvey KE, Van Neste L, Louwagie J, Chan TA, Kleeberger W, De Bruine AP, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Stockbrügger RW, Meijer GA, Oort FA, Iacobuzio-Donahue C, Bierau

- K, Herman JG, Baylin SB, Van Engeland M, Schuebel KE, Ahuja N. Methylation of TFP12 in stool DNA: A potential novel biomarker for the detection of colorectal cancer. *Cancer Res.* 2009;69:4691-4699.
19. Chen WD, Han ZJ, Skoletsky J, Olson J, Sah J, Myeroff L, Platzer P, Lu S, Dawson D, Willis J. Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97:1124-1132.
 20. Melotte V, Lentjes MH, Van den Bosch SM, Hellebrekers DM, De Hoon JP, Wouters KA, Daenen KL, Partouns-Hendriks IE, Stessels F, Louwagie J, Smits KM, Weijenberg MP, Sanduleanu S, Khalid-de Bakker CA, Oort FA, Meijer GA, Jonkers DM, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. N-Myc downstream-regulated gene 4 (NDRG4): A candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009;101:916927.
 21. Hellebrekers DM, Lentjes MH, van den Bosch SM, Melotte V, Wouters KA, Daenen KL, Smits KM, Akiyama Y, Yuasa Y, Sanduleanu S, Khalid-de Bakker CA, Jonkers D, Weijenberg MP, Louwagie J, van Criekinge W, Carvalho B, Meijer GA, Baylin SB, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. GATA4 and GATA5 are potential tumor suppressors and biomarkers in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009;15:3990-3997.
 22. Redwood DG, Asay ED, Blake ID, Sacco PE, Christensen CM, Sacco FD, Tiesinga JJ, Devens ME, Alberts SR, Mahoney DW, Yab TC, Foote PH, Smyrk TC, Provost EM, Ahlquist DA. Stool DNA testing for screening detection of colorectal Neoplasia in Alaska native people. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):61-70.
 23. Ladabaum U, Mannalithara A. Comparative Effectiveness and Cost Effectiveness of a Multitarget Stool DNA Test to Screen for Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology.* 2016; 151(3):427-439.
 24. Bosch LJ, Carvalho B, Fijneman RJ, Jimenez CR, Pinedo HM, van Engeland M, Meijer GA. Molecular tests for colorectal cancer screening. *Clin Colorectal Cancer.* 2011; 10:8-23.
 25. Ren A, Dong Y, Tsoi H, Yu J. Detection of miRNA as non-invasive biomarkers of colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(2):2810-23.
 26. Lopez RN, Leach ST, Lemberg DA, Duvoisin G, Gearry RB, Day AS. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(3):577-582.
 27. Kok L, Elias SG, Witteman BJ, Goedhard JG, Muris JW, Moons KG, de Wit NJ. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study. *Clin Chem.* 2012;58(6):989-98.
 28. Parente F, Marino B, Ilardo A, Fracasso P, Zullo A, Hassan C, Moretti R, Cremaschini M, Ardizzoia A, Saracino I, Perna F, Vaira D. A combination of faecal tests for the detection of colon cancer: a new strategy for an appropriate selection of referrals to colonoscopy? A prospective multicentre Italian study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(10):1145-52.
 29. NICE guideline Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care. 2017.
 30. Ahlquist DA, McGill DB, Schwartz S, et al: HemoQuant, a new quantitative assay for fecal hemoglobin: comparison with Hemoccult. *Ann Intern Med.* 1984;101:297-302.
 31. Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, et al: Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. *JAMA.* 1993;269:1262-1267.
 32. Harewood GC, McConnell JP, Harrington JJ, et al: Detection of occult upper gastrointestinal bleeding: performance differences in fecal blood tests. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(1):23-28.
 33. Lansdorp-Vogelaar I, Goede SL, Bosch LJW, Melotte V, Carvalho B, van Engeland M, Meijer GA, de Koning HJ, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of High-performance Biomarker Tests vs Fecal Immunochemical Test for Non-Invasive Colorectal Cancer Screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; S1542-3565(17):30848-0.

Summary

Frasa MAM, Bonfrer JM. Laboratory tests for investigating colorectal cancer. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2017; 42: 219-223

Colorectal cancer commonly occurs and has good treatment options when diagnosed in an early stage. Preventive screening is therefore useful. Detection of colorectal cancer can be performed using a non-invasive laboratory test or imaging. This article generates an overview of the value of fecal markers in the screening for colorectal cancer. Besides the current occult blood tests, new biomarkers such as DNA, RNA and fecal proteins are investigated. A recommendation for the use of the available tests in a clinical setting is proposed.