

# Kankerscreening: de bijsluiter

Luc Bonneux

**Ik kan beginnen met dr. Kaas gerust te tellen: het preventief onderzoek van personen met een verhoogd risico op kanker heet geen screening, maar surveillance. Surveillance is het tegendeel van bevolkingsonderzoek. Personen met een verhoogd borstkankerrisico moeten uit het bevolkingsonderzoek worden gehaald, want dat is daarvoor niet geschikt. Screenen is het preventief opsporen van borstkanker bij gezonde vrouwen met een laag risico op borstkanker.**

Ik vat voor mevrouw dr. Kaas en de lezers de algemene principes van *Evidence-based Medicine* (EBM) samen. Als we een interventie op haar merites beoordelen, dan wordt de krachtigste evidence geleverd door gerandomiseerde gecontroleerde trials. Bevolkingen die trouw een therapie opvolgen hebben steeds een lagere sterfte dan personen die dat niet doen, het *healthy adherer* effect.<sup>1</sup> *Healthy adherers* zijn risicomijdend, wat zich uit op velerlei wijzen, goed voor de gezondheid. Mensen die screening afwijzen, de *non-adherers*, hebben daar bovendien soms een (slechte) reden voor, je zou het het Millicam syndroom kunnen noemen. Ze hebben klachten, maar willen het niet weten.<sup>2</sup> *Non-adherers* in de interventie-arm hebben een slechte prognose. Het vergelijken van personen die trouw een interventie opvolgen met diegenen die dat niet doen (Kaas' referentie<sup>5</sup>) is daarom oneerlijk. EBM is gebaseerd op *intention to treat* analyses waarbij de resultaten van de interventie-arm worden vergeleken met die van een controlegroep onmiddellijk na randomisatie.<sup>3</sup> Vervolgens worden trials vaak gebundeld in meta-analyses, deels omdat individuele trials onvoldoende statistische power hebben. Van dergelijke meta-analyses zijn er verscheidene gepubliceerd. Een groot overzicht in 2002 in *The Lancet* van de Zweedse trialists, voorstanders, kwam uit op 20% borstkankersterftereductie na meer dan tien jaar follow-up.<sup>4</sup> De meta-analyse van Olsen en Gotzsche veroorzaakte inderdaad zoveel oproer dat Gotzsche zich genoodzaakt voelde zijn jonge medewerker af te schermen tegen de agressieve reacties uit de screeningindustrie, waarom de naam Olsen minder bekend is.<sup>5</sup> Deze analyse van meer dan vijftig pagina's (op de *The Lancet* website als back-up voor het korte artikel) herleiden tot 'met borstkanker-screening vind je geen hart- en vaatziekten' toont een gebrek aan elementaire kennis over de principes van EBM en screeningsepidemiologie (zie verder). Een update van de Cochrane-samenwerking gepubliceerd in 2006 kwam uit op dezelfde cijfers als de

Zweedse trialists, maar maakte daarbij de bemerking dat de technisch betere trials steeds lagere cijfers uitkwamen dan de technisch slechtere, waarom ze kozen voor een lagere reductie van 15% die meer recht deed aan de betere trial.<sup>6</sup> De Cochrane-samenwerking is onafhankelijk en heeft een ijzersterke reputatie.<sup>7</sup>

15, 20, 30, 40 of 50 % reductie vindt men doorgaans in de uitverkoop. Het scheelt of het over sokken van Zeeman of een jasje van Armani gaat. Geen vrouw koopt een kledingstuk in de uitverkoop zonder de juiste prijs te kennen en hoeveel er af gaat. Ze koopt echter wel borstkankerscreening, waarschijnlijk in goed vertrouwen, zonder de prijzen te kennen. Dat voorafgaande risico op borstkankersterfte van gezonde vrouwen is erg laag. Concreet betekent dit dat je tussen de duizend tot tweeduizend vrouwen tien jaar moet screenen om één geval van borstkankersterfte te voorkomen.<sup>4,6</sup> Over een zelfde periode overleden 200 vrouwen per duizend: dat vormt massieve statistische ruis. Screeningstrials zijn positief als de borstkankerpatiënt overlijdt aan wat anders.<sup>7</sup> Kaas' naïeve stelling over de Nederlandse huisartsen toont een opmerkelijk gebrek aan kennis over de problematiek van doodsoorzakenclassificatie, een unidimensionele classificatie in een multi-dimensioneel 'web of causation'. De sterfteveranderingen treden op in een bevolking van 55 tot 85 jaar, oudere bevolkingen met hoge co-morbiditeit. Een van de vele problemen van screeningstrials is dat de interventie niet geblindeerd is en grote onevenwichten doet ontstaan tussen beide armen. Door detectie worden er meer vrouwen eerder gediagnosticeerd en behandeld in de interventie-arm.<sup>8</sup> Zo ontstaat 'slippery' en 'sticky' bias.<sup>8</sup> Sticky bias verdunt het effect van screening omdat de diagnose aan gescreende vrouwen blijft kleven. Als ze overlijden, is een diagnose (borstkanker) gauw gevonden, ook al overlijden ze misschien niet aan borstkanker. 'Slippery bias' versterkt het effect van screening. Complicaties kunnen borst-

kankersterfte substitueren door andere doodsoorzaken. Radiotherapie en chemotherapie in de jaren 1980 en 1990 (de jaren waarin de meeste trial-bevolkingen werden blootgesteld) waren cardiotoxisch. Een oudere vrouw met obesitas, hypertensie en diabetes wordt bij screening ontdekt met een kleine tumor en heelkundig behandeld. In het ziekenhuis krijgt ze een massief infarct en overlijdt. De doodsoorzaak is een infarct, maar had ze dat infarct ook gekregen zonder screening, diagnose en behandeling? 'Slippery bias' wijst op het glibberige karakter van de onderliggende doodsoorzaken in een verouderende bevolking met verschillende ziektegeschiedenissen.

Collega dr. Kaas, toch gepromoveerd op kanker-surveillance, schijnt zelfs geen oppervlakkige notie te hebben van de versturende effecten die optreden door vroegtijdige diagnose. Natuurlijk hebben vroeger gediagnosticeerde tumoren een betere prognose. Ik pendel geregeld met de trein tussen Antwerpen en Den Haag - mijn verblijfsduur in de trein is anderhalf uur. Soms stapt mijn vriend uit Rotterdam op. Zijn verblijfsduur is minder dan een half uur: een slechte prognose, hij is in een veel later stadium opgestapt. Toch arriveren we allebei op exact hetzelfde moment in Den Haag. Dit heet *lead time*:<sup>9,10</sup> als je een tumor zes maanden eerder vindt, is de overleving per definitie zes maanden langer, maar kan je toch geen dag langer leven, enkel langer ziek zijn. Een veel ernstiger probleem is *length time*.<sup>9,10</sup> Groeien metastasesnelheden van tumoren vormen een distributie van traag of niet doorgroeiend tot uitzaaiend lang voor detectie mogelijk is. Hoe trager ze groeien en uitzaaien, hoe goedaardiger. Hoe sneller ze groeien en uitzaaien, hoe kwaadaardiger. Hoe langer ze aanwezig zijn in een preklinisch detecteerbaar stadium verblijven, hoe gemakkelijker ze opgespoord worden. Hoe korter ze aanwezig zijn, hoe lastiger. Screening is *length time* afhankelijk en daarom prognoseafhankelijk: hoe beter de prognose, hoe meer kans dat screening de tumor vindt, hoe overbodiger.<sup>9,10</sup> En vice versa: hoe kwaadaardiger, hoe meer kans dat screening de tumor mist. Pseudodiagnose is een extreme vorm van *length time*, waarbij tumoren worden ontdekt die nooit zouden groeien of verdwijnen. Bij vrouwelijke verkeersslachtoffers tussen de 40 en 50 was borstkanker bij autopsie detecteerbaar bij 38% van de vrouwen.<sup>9</sup> Hun cumulatieve levenslange kans op overlijden aan borstkanker zonder verkeersongeval was 4%. Slechts één op tien maakt het van bij autopsie detecteerbaar tot doodsoorzaak. Als Kaas' hypothese van 'downstaging' klopt, moet de incidentie na enige jaren invoering van scree-

ning weer naar de baseline dalen: vroeger ontdekte tumoren komen later niet opduiken. Dat gebeurt nergens, niet in Noorwegen, niet in Zweden, niet in Nederland, niet in de USA.<sup>11,12</sup> Overall vinden we een stabiel blijvende toename van meer dan 30%.

Dr Kaas verwijst naar de Malmöstudie, een goede screeningsstudie.<sup>13</sup> Zoals elders toont de studie een niet significante reductie van 37 borstkankersterfgevallen in 360 000 vrouwjaren, één op 10.000 persoonjaren.<sup>4</sup> Dezelfde trial toont een relatief geringe overdiagnose, statistisch significant, van 82 in 251 000 vrouwjaren (leeftijdsgroep 55-69) of drie op 10.000 persoonjaren. Malmö is lager dan verwacht, maar ook verdacht van systematische onderschatting.<sup>14</sup> De meta-analyse van alle trials toont een toename van 31%.<sup>6</sup> De Nederlandse incidentie in de leeftijdsgroep 50-74 steeg met 36% na invoering van bevolkingsonderzoek (inclusief niet invasieve tumoren) (<http://www.ikcnet.nl/>, benaderd op 23 januari 2007). Dat komt neer op 1900 extra kankerdiagnosen, negen per 10.000 persoonjaren en is consistent met de meta-analyse. De triomfantelijke berichten over de sterftedaling door screening kent iedereen, over deze incidentiestijging heerst een diep stilzwijgen. De overwinning kent vele vaders, de nederlaag blijft een wees.

De retorische verwijzing naar mevrouw Millicam is een tergende demonstratie van Kaas' onkunde. Mevrouw Millicam was 43 jaar en hoorde niet tot de doelgroep. Ze ging naar haar huisarts met een klacht (een knobbeltje in de borst). Het betrof dus een jonge vrouw met klinische borstkanker. Het verschil tussen klinische borstkanker en bij screening ontdekte kanker is immers: klinische borstkanker heeft bewezen klinisch te kunnen worden, screenkanker niet. Grote tumoren waren ooit klein, kleine tumoren worden daarom niet groot. Millicams leeftijd was een reden te meer om agressief te behandelen.

Kaas' wetenschapsfilosofische bespiegelingen zijn van het niveau van haar kennis over epidemiologie, EBM en screening. Ze suggereert zekerheid waar er geen is, en onzekerheid waar ze evenmin is. Na meta-analysen over een half miljoen vrouwen en zes miljoen follow-up jaren - tussen haakjes, er zijn twee miljoen vrouwen in de hele Nederlandse doelgroep - kunnen we zekere uitspraken doen. Om te beginnen dat het effect niet groot kan zijn als je zo een massale bevolking nodig hebt. We zijn zeker dat als je 1000 tot 2000 postmenopauzale vrouwen tien jaar screent op borstkanker één vrouw minder aan deze ziekte zal overlijden. Het is onzeker of ze ook langer zal leven, dat kan niet meer dan één maand zijn. Als je 1000 vrouwen tien jaar screent

zullen vijf tot tien vrouwen extra behandeld worden voor borstkanker, in de alledaagse praktijk zijn dat er meer. Het is onbekend of sommige van deze vrouwen zonder screening ooit voor borstkanker zouden worden behandeld. Gescreende vrouwen leven gemiddeld zeven maanden korter zonder kankerdiagnose. Omdat door een latere diagnose op hogere leeftijd weinig levensjaren worden verloren is dit een vrij robuuste schatting.

Ik ben niet de enige die de desinformatie van publiekscampagnes heeft aangeklaagd.<sup>15,17</sup> De Nederlandse informatie werd elders 'schaamteloos rooskleurig' genoemd. Uit informele gesprekken in Nederland, België en Engeland weet ik dat de ambtenarij weigert om de bevolking transparant te informeren over de absolute kansen omdat ze vreest dat de trouw aan het bevolkingsonderzoek zou ineenstorten. Dat betekent dat de overheid de eigen inzichten belangrijker vindt dan de vrije keuze van het goed geïnformeerde individu. Dat is een grove overtreding van het ethische principe van het 'informed consent'. Beweren dat gezonde vrouwen niet in staat zijn om deze informatie te bevatten is betuttelend en paternalistisch.<sup>18</sup> In het licht van de delicate opdracht om bange patiënten met een mogelijk fatale ziekte te informeren is het belachelijk. De opinie dat een vrouw haar eigen mening moet vormen en haar eigen keuzen moet maken op basis van EBM schattingen van absolute kan-

sen wordt overigens al jaren officieel gedeeld door de ambtenarij, maar nooit in daden omgezet. Dat is geen toeval.

Kwakzalverij en kankerscreening tonen nogal wat overeenkomsten, vruchtbaar gedemonstreerd door dr. Kaas. Er is een blind geloof in het eigen heilzame kunnen, gebaseerd op een theorie die niet wordt ondersteund door enige empirische waarneming. De theorie in kwestie is een simplistisch lineair model van carcinogenese dat stelt dat alle kleine tumoren groot worden, ook al toont een berg evidence, inclusief alle beschikbare screeningsstudies en tijdreeksen van kankerincidenties, het tegendeel. Daarbij worden veel gezonde personen genezen: zoals bekend gaat dat gepaard met een genezingspercentage van 100%. Dat brengt veel geld op. In het Nederlandse screeningsprogramma alleen gaat 44 miljoen euro om, zonder rekening te houden met de consequenties van overdiagnose en – behandeling.<sup>18</sup> Dat is bijna de helft van de totale kosten voor borstkanker in de doelgroep (45-74): 100 miljoen in 1999.<sup>19</sup> Dat betekent dat de zorg voor gezonden bijna evenveel kost als het behandelen van alle kankerpatiënten, inclusief alle opgespoorde kankers. Iedere zweem van kritiek mag dan ook rekenen op bitsige agressie. ●

*Dr. L. Bonneux is arts-epidemioloog bij het Belgisch Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg*

#### Literatuur

1. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Bmj* 2006;333(7557):15.
2. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Model of outcomes of screening mammography: Information needs to support informed choices. *Bmj* 2005;331(7512):350-1; author reply 351.
3. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *Bmj* 1999;319(7211):670-4.
4. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
5. Olsen O, Gotzsche PG. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-42.
6. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD001877.
7. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *Bmj* 2006;333(7572):782.
8. Black WC, Haggstrom DA, Welch H. All cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:167-73.
9. Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med* 1993;328(17):1237-43.
10. Cole PH, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1263-72.
11. Gotzsche PC. On the benefits and harms of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004;33(1):56-64; discussion 69-73.
12. Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *Bmj* 2004;328(7445):921-4.
13. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *Bmj* 2006;332(7543):689-92.
14. Gotzsche PC. Ramifications of screening for breast cancer: overdiagnosis in the Malmö trial was considerably underestimated. *Bmj* 2006;332(7543):727.
15. Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Content of invitations for publicly funded screening mammography. *Bmj* 2006;332(7540):538-41.
16. van Maanen H. Eenzijdige voorlichting voor vrouwen over het bevolkingsonderzoek naar borstkanker maakt geïnformeerde en weloverwogen keuze onwaarschijnlijk. *Nederl Tijdschr Geneesk* 2002;146:1026-28.
17. Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *Bmj* 2004;328(7432):148.
18. Bossuyt PM. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: tussen euforie en scepsis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(22):1020-3.
19. Polder JJ, Takkern J, Meerding WJ, Kommer GJ, Stokx LJ. Kosten van Ziekten in Nederland - De zorgeuro ontrafeld In: RIVM, editor. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270751005.html>, 2002.