

Zijn we nog steeds beter af met bevolkingsonderzoek op borstkanker?



RAIMOND GIARD

Vooruitgangsgeloof is verleidelijk. Ook al hebben we wel weer enige afstand genomen van het dogma van de maakbaarheid van het bestaan, toch leeft dat hardnekkig voort. Gezondheid is – al is het maar ten dele – toch maakbaar? In de geneeskunde leidde dat gedachtegoed tot een andere, actievere, houding tegenover ziekte. Niet langer is het passief afwachten tot de kwaal zich openbaart, nee, we gaan actief ziekte in een vroeg stadium opsporen en/of risicofactoren voor het ontstaan van aandoeningen aanpakken: voorkomen is immers beter dan genezen. Dat blijkt een fundamentele keuze met verstrekkende en ook negatieve consequenties. De fameuze stelling van Johan Cruijff dat elk nadeel z'n voordeel heeft, is hier beslist omkeerbaar: elk voordeel heeft ook z'n nadeel.

In 2001 verscheen de bekende Cochranestudie over de effecten van mammascreeening [1]. Die wierp een steen in de tot dan toe tamelijk rimpelloze vijver van de screeningadepten. Een vinnige strijd ontstond, die het karakter kreeg van believers versus non-believers. Minister Els Borst vroeg advies aan de Gezondheidsraad, en die stelde iedereen weer gerust: screening heeft wel degelijk een gunstig

HOE KIJKEN WE NU TEGEN DE EFFECTIVITEIT AAN?

De gevoerde discussie heeft stellig duidelijk gemaakt dat het effect van BKS niet aan één maat, de (gestandaardiseerde) borstkankersterfte, kan worden afgemeten. Aanvankelijk werd gemeld dat de relatieve borstkankersterftereductie zo'n 20-30% bedroeg. Een evaluatie van uitkomsten van BKS omvat steeds zowel de voor- als de nadelen. Slechts langdurige en grootschalige studies maken het mogelijk aan de hand van analysemodellen te bezien welke effecten BKS heeft voor de onderzochte populatie op de lange termijn [3]. Een gebruikelijke presentatie van die gegevens is om te omschrijven hoeveel vrouwen hoelang gescreend moeten worden om bij één vrouw borstkankersterfte te voorkomen, hoeveel er daarvoor nader onderzocht en gebiopteerd moeten worden. De gemeten sterftereductie bij borstkanker fluctueert per onderzoek, maar ligt ergens in de orde van 1 per 10.000 persoonjaren. Dus dan moet je 1000 personen 10 jaar screenen om één sterftegeval te voorkomen [4]. Hoeveel vrouwen worden onnodig verder onderzocht en met name gebiopteerd? In ons land blijkt uit de jaarcijfers van de borstkankerscreening sprake van een voorzichtig beleid. Ongeveer 1,4% wordt doorgestuurd voor nader onderzoek. Wanneer een vrouw vanaf haar vijftigste wordt opgeroepen om te worden gescreend, krijgt zij in totaal zo'n 13 mammogrammen. Dan is de cumulatieve kans op nader onderzoek toch 17%. In de VS ligt dat hoger, met een recallpercentage van circa 3% (dan stijgt dit percentage tot 33%!).

“Elk voordeel heeft ook z'n nadeel”

effect. Doorgaan daarmee dus. Er werd in 2007 nog een vervolgstudie vanuit de Cochranegroep over mammascreeening gepubliceerd, die minder stellig van toon was dan de vorige: borstkankerscreening (BKS) heeft mogelijk wel gunstige effecten op de overleving, maar ook evidente nadelen. Maar ook in deze tweede studie bestond er weer scepsis over de geclaimde sterftereductie.

Hoe is de stand van zaken nu, acht jaren na de eerste Cochranestudie? In dit themanummer van MemoRad wil ik proberen iets daarvan te schetsen. Ik zal – hoe kan het anders – vanuit een filosofische positie van scepsis naar de borstkankerscreening anno nu kijken, zoals ik dat ook recent deed voor de cervixcarcinoomscreening [2]. Er bestaat een duidelijke overeenkomst tussen beide: wat aanvankelijk – vooral intuïtief – zo heilzaam en eenvoudig leek, het doen van een simpele test en het opsporen van kanker in een vroeg stadium, werd met voortschrijdend inzicht, maar ook de ontwikkeling van meer verfijnde diagnostische technieken, steeds complexer. Het trefwoord bij BKS is dus (groeïende) complexiteit.

AJR	American Journal of Roentgenology
BKS	borstkankerscreening
DCIS	ductaal carcinoma in situ
MRI	magnetic resonance imaging

Is er gezondheidswinst van een gescreende populatie ten opzichte van een niet-gescreende? Als de borstkankersterfte afneemt, leven vrouwen dan langer? Deze vraag is nog niet eenduidig beantwoord, maar er zijn studies die laten zien dat de totale sterfte niet daalt. Al eerder was becijferd dat de gemiddelde levenswinst van BKS-vrouwen hooguit met enkele weken toenam, niet met maanden of jaren.

Een andere kwestie: er zijn vele factoren die de sterfte kunnen beïnvloeden; dus als de borstkankersterfte daalt, is dat ook werkelijk een effect van BKS? Momenteel verschijnen studies die een daling rapporteren die in het bijzonder wordt toegeschreven aan vermindering van hormonale suppletie gedurende de overgang. Na de negatieve berichtgeving over de bijwerking daarvan is overal, met name in Australië, een daling van borstkankersterfte merkbaar.

Wat weten vrouwen over BKS – en wat zouden ze moeten weten? Met de wettelijk vastgelegde eisen wat informed consent betreft is het dan ook nodig vrouwen adequaat voor te lichten, over zowel de voor- als nadelen en de alternatieven. Dat blijkt in de praktijk niet eenvoudig. Het opkomstpercentage lijkt negatief te worden beïnvloed wanneer te veel nadruk ligt op de negatieve effecten (bijv. intervalkankers, onnodi-

sequentie daarvan is veelal een gang naar de letselschadeadvocaat en zelfs de rechter. In de VS, UK en Ierland staan claims wegens beweerdelijk gemiste mammacarcinomen hoog op de hitlijst van claims. Ook in Nederland zijn al enkele van dergelijke zaken aan de rechter voorgelegd, met wisselend resultaat. Over één casus wordt al een lange rechtsstrijd gevoerd, met een tussentijds hoger beroep. Ik vrees dat de Nederlandse radiologische beroepsgroep zich daarbij tot nu toe niet van haar sterkste zijde heeft laten zien [6]. Het gerechtshof Arnhem heeft uiteinde-

“Er bestaat spanning tussen opkomst en volledige voorlichting”

lijk een bijzonder hoogleraar medische besiskunde gevraagd om advies uit te brengen [7]. Met name ontbreekt het tot nu toe aan een goed doordacht beleid vanuit de radiologenvereniging hoe met deze kwesties om te gaan, vooral de inbreng van deskundigen.

De Amerikaanse radioloog Berlin heeft in de AJR meerdere artikelen daarover gepubliceerd, er zijn verschillende onderzoeken die het fenomeen van gemiste afwijkingen bij radiologische screening hebben onderzocht, en psychologische onderzoekers hebben de visuele hindsight bias in kaart gebracht [8]. Er zijn methoden voor goed deskundigenonderzoek en objectiverende herbeoordeling ontworpen,

quente bevinding geworden, en de behandeling ervan wordt allengs agressiever, zowel radiotherapeutisch als chirurgisch. Maar weten we echt voldoende van het natuurlijke beloop ervan? [10]. DCIS is immers een heterogene ziekte.

Dan de overdiagnostiek van invasieve tumoren. Van meet af aan werd duidelijk dat de kankerincidentie steeg na invoering van BKS. Dat werd ook verwacht, maar een terugloop tot ‘normale’ (=prescreening) waarden bleef uit. Er is inmiddels gepoogd aan de

hand van meta-analysen een schatting te maken van die overdiagnostiek [11]. Een dergelijke schatting is onderhevig aan talrijke vertekende effecten. In genoemde studie wordt de maximale overdiagnostiek geschat op 7% voor vrouwen van 40-49 jaar, 54% voor de groep van 50-59 jaar en 21% voor de groep van 60-69 jaar. Tegelijk gaven de onderzoekers aan dat er nog veel, vooral methodologisch beter, onderzoek nodig is [12]. Dit onderwerp lijkt echter weinig populair, zeker ook in de voorlichting. Een overdiagnostiek van 15-20% is ook in Nederland zeer wel mogelijk. Dat impliceert dan toch een substantiële overbehandeling. In de oorlog tegen kanker lijkt echter een zo radicaal mogelijke aanpak geoorloofd. Elke gedode vijand is er een; maar was het ook een vijand? Oproepen tot een kritische benadering zijn schaars [13].

“Elke gedode vijand is er een; maar was het ook een vijand?”

ge diagnostiek). Deze kwestie werd recent ook aan de orde gesteld in de BMJ [5]. Ook daarin valt het woord ‘complexiteit’, en hoe kun je op begrijpelijke wijze duidelijk maken welke effecten BKS heeft en hoe je daarbij een keuze moet maken om wel of niet mee te doen. Twee onderwerpen verdienen derhalve nadere bespreking: allereerst intervalkankers en daarna overdiagnostiek en -behandeling.

INTERVALCARCINOMEN

Een groot en ook groeiend probleem is dat van de intervalcarcinomen. Van alle mammacarcinomen die binnen een regelmatig gescreende groep vrouwen worden vastgesteld, blijkt ruim een derde zich tussen twee screeningronden te openbaren; ze waren niet herkend in een voorafgaande mammografie. De getroffen vrouwen kunnen vaak maar weinig begrip voor hun situatie opbrengen. Daar is de eenzijdige – vooral positieve - voorlichting zeker debet aan. De con-

juist bij gearchiveerde foto’s of microscopische preparaten. De verwachting is gerechtvaardigd dat er ook in Nederland vaker claims zullen komen wegens intervalcarcinomen. Dat vraagt derhalve om een proactief beleid.

Juist dit punt van de intervalcarcinomen benadrukt nogmaals de noodzaak van een goede voorlichting, maar daar ontbreekt het nog steeds aan, want er bestaat spanning tussen opkomst en volledige voorlichting [9].

OVERDIAGNOSTIEK EN -BEHANDELING

Een belangwekkend probleem, dat te weinig aandacht krijgt, is dat van overdiagnostiek van (pre)maligne afwijkingen en de daaruit voortvloeiende overbehandeling. Zodra actief naar ziekte wordt gezocht komen meer gevallen boven water dan wanneer afgewacht wordt. Was DCIS enkele decennia geleden nog een zeldzaamheid, nu is het een fre-

SCREENING VAN RISICOGROEPEN

In toenemende mate worden populaties gedefinieerd met een verhoogd risico van mammacarcinoom. Ook dit is op te vatten als een vorm van screening binnen een populatie met een verhoogde voorafkans. Maar daarbij doemen twee verschillende soorten vraagstukken op. Ten eerste: op grond van welke kenmerken definieer je die groepen? Ten tweede: hoe intensief en met welke middelen dienen vrouwen uit die groepen te worden onderzocht? Is dat met alleen mammografie? Is dat een full house, inclusief echografie en MRI? Bestaat er juist bij zo’n groep niet het risico van overdiagnostiek en overbehandeling?

De eerste vraag heeft alles te maken met een betrouwbare risicoschatting. Echter, familieanamnese is niet zo geschikt, en de risico’s verbonden aan genetische kenmerken geven wel aan dat er verhoogde kansen op mammacarcinoom zijn, maar hoeveel is nog steeds aan onzekerheid onderhevig.

De tweede vraag is die van technologische aard (en

die is voortdurend in beweging). Er zijn recentelijk veel artikelen verschenen die de rol van MRI bij mammadiagnostiek in het algemeen en bij BKS in het bijzonder proberen te definiëren, juist bij risicogroepen [14]. Maar een toenemende gevoeligheid vertaalt zich vaak in meer fout-positieven, combinaties van onderzoeken (mammografie + echografie + MRI) geven soms niet eenduidige uitkomsten. Meer informatie, meer verwarring, minder zekerheid?

TOT SLOT

Het moge duidelijk zijn: de in de titel gestelde vraag is te simpel. We hoeven er eigenlijk niet over te twijfelen: ja, er worden met zekerheid vrouwen gered van sterfte aan borstkanker door vervroeging van hun diagnose door middel van BKS. Maar de magnitude van dit positieve effect is onzeker, zeer waarschijnlijk veel lager dan we zouden wensen. En welke prijs wordt daarvoor betaald? En is een rationele afweging van alle voor- en nadelen wel mogelijk? Overschreeuwt de angst voor kanker alle bezwaren die aan screening kunnen kleven?

Kwalitatief gezien zijn de volgende redeneringen juist. Dat we met BKS beter af zijn dan zonder geldt zeker voor twee groepen vrouwen: (1) zij die gecureerd werden dankzij vroegdetectie van hun mammacarcinoom, en (2) zij die gerust werden gesteld omdat ze géén borstkanker hadden en ook niet onnodig in de diagnostische molens belandden. Met wél BKS zijn slechter af: (1) vrouwen die geen therapeutische baat hebben bij hun diagnose mammacarcinoom, (2) die deze diagnose of die van DCIS opgeplakt kregen terwijl zij daar nooit de nadelige gevolgen van zouden hebben ondervonden, of (3) die nodeloos nader onderzocht werden, zeker als ze daarvoor een biopsie moesten ondergaan. De toetssteen voor dit alles is precieze kennis van het natuurlijke beloop. En hoe zit het kwantitatief met deze groepen?

Het voordeel van BKS voor de radiologen is dat BKS een enorme stimulans geeft aan mammadiagnostiek, mede door de ontwikkeling en steeds verdere vervol-

plegen via www.rechtspraak.nl, zoeken naar LJN-nummer AU9962. Deze uitspraak is ook becommentarieerd te lezen in Jurisprudentie Aansprakelijkheid 2006, 37 [p. 290 e.v.] (met noot R.W.M. Giard).

7. Gerechtshof Arnhem, uitspraak van 12 juni 2007 LJN BA7499.

8. Harley EM, Carlsen KA, Loftus GR. The "saw-it-all-along" effect: demonstrations of visual hindsight bias. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2004;30:960-8.

9. Jørgensen K, Gøtzsche P. Content of invitations for publicly funded screening mammography. *BMJ* 2006;332:538-41.

10. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-54.

11. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007;8:1129-38.

12. Warren R, Eleti A. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: is overdiagnosis an issue for radiologists? *Breast Cancer Res* 2006;8:205.

13. Lips P. Onderzoekers met een oordeel. *Med Contact* 2008;63:1268-71.

14. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:671-9.

15. Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, Agbaje OF, Wallis MG, James J, et al. Single reading with computer-aided detection for screening mammography. *N Engl J Med* 2008;359:1675-84.

16. Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality – implications of recent clinical trials. *N Engl J Med* 2008;358:2537-9.

Mr.dr.dr. Raimond Giard

patholoog en klinisch epidemioloog, afd. Klinische Pathologie Maastricht Ziekenhuis en Ikazia Ziekenhuis Rotterdam, en jurist, afd. Privaatrecht Erasmusuniversiteit Rotterdam

Literatuur

- Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-2.
- Giard RWM. Bij de 65e verjaardag van het uitstrijke: onduidelijke meerwaarde van het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1268-71.
- Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G, Houssami N. Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38398.469479.8F.

- Bonneux L. Kankerscreening: de bijsluiters. In: Maanen H van, red. Kwakzalverij: 125 jaar medische folklore. Amsterdam: Boom, 2005:116 e.v.
- Entwistle VA, Carter SM, Trevena L, Flitcroft K, Irwig L, McCaffery K, Salkeld G. Communicating about screening. *BMJ* 2008;337:789-91.
- Zie uitspraak Gerechtshof Arnhem 17 januari 2006, te raad-

STELLING

Wouter de Mony, 2003 (Leiden)

Pulmonary embolism: results of the Antelope study

De radioloog is een substantieel deel van de accuracy van een radiologische test.

"Overschreeuwt de angst voor kanker alle bezwaren die aan screening kunnen kleven?"

making van additionele technieken als echografie en MRI, maar ook de ondersteuning van de mammografische beoordeling met geavanceerde informatieverwerkende technieken [15]. De researchagenda is allesbehalve afgewerkt.

De beroepsgroep zal ook meer oog dienen te hebben