

TER DISCUSSIE

De voor- en nadelen van borstkankerscreening

TIJD VOOR EVIDENCE-BASED INFORMATIE

Luc Bonneux

In februari 2009 liet Gøtzsche, directeur van het Nordic Cochrane Centre, zien dat de vrouwen die uitgenodigd worden voor deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker gebrekkige informatie krijgen.^{1,2} De schrijvers van de uitnodiging stelden de voordelen erg suggestief voor en verzwegen de nadelen.

In 3 Europese landen en in de VS bleken de vrouwen die deelnamen aan het bevolkingsonderzoek geen idee te hebben van de juiste omvang van de voordelen van borstkankerscreening:³ 68% dacht dat borstkankerscreening de kans op het krijgen van borstkanker verkleinde, 62% dacht dat borstkankerscreening de kans op borstkankersterfte tenminste halveerde en 75% dacht dat een deelname van 1000 vrouwen gedurende 10 jaar minstens 10 gevallen van borstkanker voorkwam. Vrouwen die deelnamen aan mammografische screening maakten de meeste fouten bij het beantwoorden van vragen over de screening.

In redactionele commentaren vallen *The Lancet* en het *BMJ* Gøtzsche bij.^{4,5} Al in 2002 gaf wetenschapsjournalist Van Maanen een vergelijkbaar commentaar in dit tijdschrift.⁶ Hij stelde: 'Het belang van de vrouwen (een zo helder mogelijke voorlichting) is in het bevolkingsonderzoek kennelijk ondergeschikt gemaakt aan het belang van de onderzoekers (een zo groot mogelijke opkomst). Dat is niet iets om lichtvaardig overheen te stappen, al was het maar omdat het in strijd is met de wet [. . .].'

In dit artikel geef ik een samenvatting van de gegevens over sterftedaling en overdiagnostiek en doe ik een voorstel voor een brochuretekst waarin de informatie over voor- en nadelen in balans is. Vrouwen mogen deze brochure ongelezen naast zich neerleggen.⁷ De autonome consument heeft echter recht op begrijpelijke en correcte schattingen van voor- en nadelen.

Koninklijke Nederlandse Akademie van
Wetenschappen, Nederlands Interdisciplinair
Demografisch Instituut, Den Haag.
Dr. L. Bonneux, arts-epidemioloog
(bonneux@nidi.nl).

STERFTEDALING DOOR BORSTKANKERSCREENING

Voor de eenvoud zijn alle cijfers in dit artikel gestandaardiseerd naar de verwachte absolute aantallen in de Nederlandse vrouwelijke bevolking van 2006.

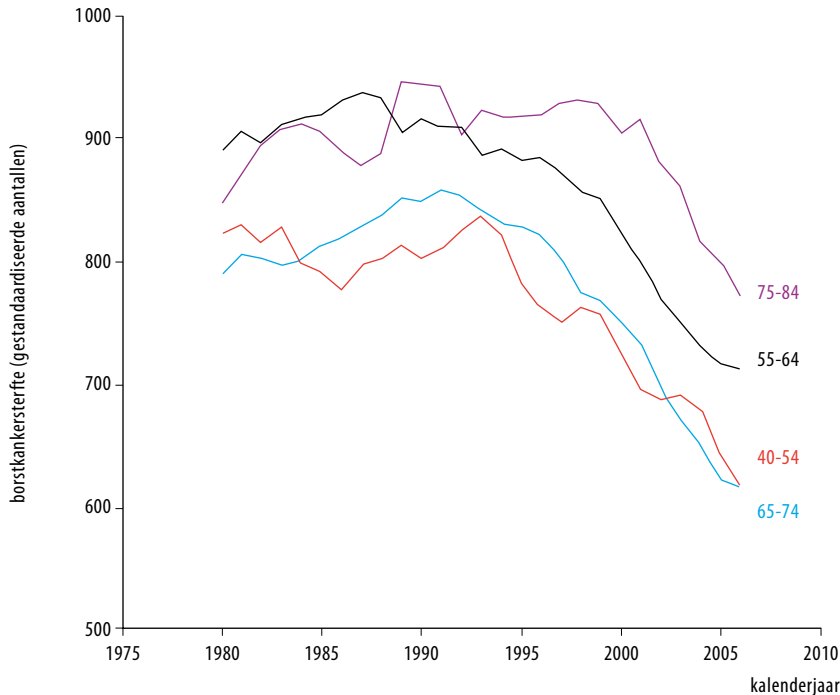
Het duurt zo'n 5 jaar vooraleer borstkankerscreening enig effect heeft.⁸⁻¹⁰ In de periode 1989-91 stierven jaarlijks 2240 vrouwen in de leeftijdsgroep van 55-79 jaar aan borstkanker (figuur 1). In 2004-2006 waren dat er 1670, dus 570 (25%) minder. In de leeftijdsgroep van 40-54 jaar daalde deze sterfte echter ook met 24% (zie figuur 1). Als we de trend in de sterfte van de niet-gescreende groep (de 40-54-jarigen) als controle beschouwen, had het bevolkingsonderzoek geen enkel effect.

De sterftedaling in de jongere leeftijdsgroep wordt toegeschreven aan verbeterde therapie.¹¹ Volgens de Nederlandse informatiebrochure overlijden er elk jaar door screening 700 vrouwen minder aan borstkanker. Dat is 120% van de sterftedaling bij 55-79-jarige vrouwen in de bovengenoemde periode. Om die daling geheel toe te kunnen schrijven aan screening moet men aannemen dat de verbeterde therapie geen effect heeft bij vrouwen van 55 jaar en ouder. Dat is onwaarschijnlijk, de sterfte daalt vermoedelijk door zowel vroegtijdige diagnose als betere behandeling.

HOEVEEL DAALT DE STERFTE ECHT?

Men mag veronderstellen dat screening de sterfte door borstkanker minder sterk laat dalen dan de Nederlandse informatiebrochure aangeeft. Op de meta-analyse waarin het Nordic Cochrane Centre een sterftereductie van 15% vond,¹² kwamen woedende reacties. Een meta-analyse van een Amerikaanse groep die vrijwel dezelfde reductie vond (16%),¹⁰ werd daarentegen minder goed opgemerkt. De Amerikaanse groep combineerde hierin de gegevens van onder andere Canadese trials met een analyse van Zweedse studies.⁹

Volgens de Amerikaanse meta-analyse was de relatieve afname van de sterfte 22% bij vrouwen van 50 jaar en ouder (95%-BI: 13-30%); de absolute afname over 14 jaar was 0,12% (95%-BI: 0,06-0,2%). Bij een relatieve afname van 22% in de hele bevolking verwachten we in Nederland 490 borstkankersterfgevallen minder per jaar, met een



FIGUUR 1 Sterfte aan borstkanker per leeftijdsgroep. De aantallen zijn gestandaardiseerd naar de verwachte absolute aantallen in de Nederlandse vrouwelijke bevolking van 2006.

spreiding van minimaal 290 en maximaal 670 sterfgevallen minder. Bij een absolute afname van 0,12% in 14 peroonsjaren verwachten we in 2,5 miljoen vrouwjaren tussen het 50e en 79e levensjaar 215 voorkomen sterfgevallen per jaar (uitersten: 108-360).

Het verschil in de uitkomst van beide berekeningen is deels te verklaren doordat de borstkankersterfte in Nederland 50% hoger is dan in Zweden,¹³ en deels doordat vrouwen met een hoog risico op borstkanker niet in aanmerking komen voor screening. Als we met beide verklaringen rekening houden en de absolute risicoreductie met 50% verhogen, is de verwachte afname 325 sterfgevallen per jaar. Ongeveer 60% van de waargenomen afname in de borstkankersterfte in Nederland is dan veroorzaakt door screening, de rest door betere behandeling en mogelijk door minder hormoonvervangende therapie bij menopauzale vrouwen.¹⁴

De beste schatting, namelijk 325 sterfgevallen minder door borstkankerscreening, betekent dat de totale kans op overlijden voor vrouwen in 2006 gedaald zou zijn met 0,4%. Uit een relatieve sterftedaling van 22% volgt dat zonder screening 1,9% van de vrouwen zou zijn overleden aan borstkanker. Met screening overlijdt 0,4% niet, maar 1,5% wel, ondanks deelname aan screening. Daarbij ga ik ervan uit dat 80% van de vrouwen meedoet aan de scree-

TABEL 1 Voorlopige schets van voor- en nadelen van borstkankerscreening bij vrouwen van 50 jaar en ouder; de cijfers zijn berekend voor de Nederlandse situatie onder de aanname dat het opkomstpercentage voor borstkankerscreening 80 is, maar zijn nog voor verbetering vatbaar

voordelen (per 10 000 mammografieën*)	nadelen (per 10 000 mammografieën*)
4 vrouwen sterven niet aan borstkanker; ze ontkomen aan de terminale fase en leven gemiddeld 18 jaar langer	125 vrouwen worden nodeloos verwezen
	21 vrouwen krijgen intervalkanker
	15 vrouwen sterven aan borstkanker ondanks deelname aan screening‡
	51 vrouwen krijgen de diagnose 'borstkanker' zonder dat dit de prognose verandert; zij leven langer in het besef dat zij kanker hebben
	16-20 vrouwen worden nodeloos behandeld

*Men kan hier ook lezen: 'per 1000 levenslang deelnemende vrouwen', aangenomen dat elke deelnemster gedurende 25 jaar ongeveer 10 mammografieën ondergaat.

‡Inclusief overlijden na intervalkanker.

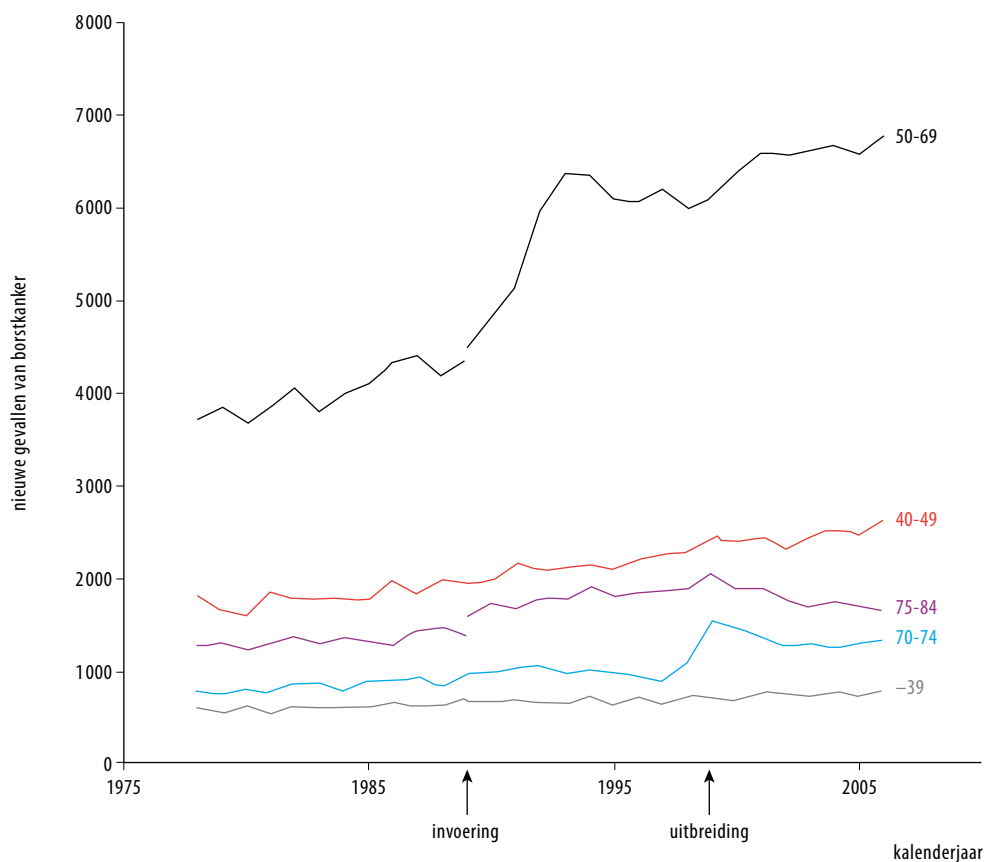
ning en dat vrouwen in hun gehele leven gemiddeld 10 mammografieën ondergaan. Als al deze schattingen kloppen, stijgt de levensverwachting van de vrouwen die dankzij de screening niet aan borstkanker sterven, met 18 jaar. Deze baten moeten worden afgewogen tegen de nadelen van deelname, die ik hierna bespreek. Een overzicht van de voor- en nadelen staat in tabel 1.

TOENEMENDE KANS OP DIAGNOSE 'BORSTKANKER'

De grootste nadelen van iedere vorm van kankerscreening zijn overdiagnostiek en overbehandeling. Dit probleem hangt samen met het natuurlijke beloop van kanker. Deze ziekte begint als een evolutionair proces van toevallige veranderingen in cellulair DNA met selectie voor agressie. Agressief groeiende tumoren komen eerder tot uiting dan traag groeiende, indolente tumoren. De traag groeiende, goedaardige tumoren zijn gedurende langere tijd aanwezig en hebben daardoor een grotere

kans bij screening gevonden te worden dan de kwaadaardige tumoren; bij vroegere diagnose is minder selectie opgetreden ('length time'-bias).

Figuur 2 toont de incidentie van borstkanker per kalenderjaar. Invasieve tumoren en het niet-invasieve ductaal carcinoma in situ werden samengenomen, omdat beide worden behandeld als borstkanker. Als we de stijging uit de jaren tachtig van de vorige eeuw doortrekken, mogen we in de leeftijdsgroep van 50-74 jaar over de periode 1990-2006 een stijging van 26% verwachten. De stijging in de niet-gescreende leeftijdsgroep (40-49 jaar) was 23%. Door de screening nam de incidentie in de leeftijdsgroep van 50-74 jaar sterker toe, namelijk met 46%. Deze stijging is vergelijkbaar met die in 7 andere landen; daar nam de borstkankerincidentie na de invoering van het bevolkingsonderzoek toe met 52%.^{12,15,16} In de leeftijdsgroep van 75-84 jaar daalde de incidentie met 8% vergeleken met de periode vóór 1998, mogelijk doordat tumoren vroeger werden opgespoord.



FIGUUR 2 De incidentie van borstkanker per leeftijdsgroep. Hierbij zijn zowel de patiënten met een invasieve tumor als die met een ductaal carcinoma in situ meegeteld. Borstkankerscreening voor de leeftijdsgroep 50-69 jaar werd geleidelijk ingevoerd in de periode 1990-1996 (linker pijl) en uitgebreid tot 50-75 jaar in 1998 (rechter pijl).

In figuur 2 is duidelijk te zien dat de incidentie van borstkanker sprongsgewijs toenam na de invoering en de uitbreiding van de screening. Men zou al deze extra opgespoorde gevallen bij vrouwen jonger dan 85 jaar kunnen betitelen als 'pseudodiagnosen'; deze tumoren gaven immers geen symptomen, althans niet voldoende om de vrouwen ertoe te brengen een arts te bezoeken. In de periode 2004-2006 ging het jaarlijks om 2340 vrouwen in de leeftijdsgroep van 50-74 jaar. Als we corrigeren voor de autonome trend van een toenemende incidentie, was het aantal pseudodiagnosen 1070. Bij een sterftedaling van 325 gevallen betekent dit dat voor elk voorkomen sterfgeval 3 tot 7 vrouwen extra de diagnose 'borstkanker' krijgen.

De cochrane-meta-analyse berekende 10 extra kankerdiagnosen per voorkomen sterfgeval,¹² in Zweedse studies was dit aantal 2.^{17,18} In Nederland werden per voorkomen sterfgeval tussen de 3 en 7 extra diagnosen gesteld, zoals gezegd. Van de 7 zijn er 3 rechtstreeks te wijten aan het bevolkingsonderzoek, 4 zouden ook zonder de screening

zijn gesteld, vermoedelijk doordat men eerder diagnostiek naar mammacarcinoom doet. Aangezien deze 4 door de daaropvolgende behandeling ook tot een sterftedaling leiden, mogen ze niet zomaar worden genegeerd.

EVIDENCE-BASED INFORMATIE

De bovenstaande berekeningen zijn gemaakt op basis van de beschikbare meta-analyses en de sterfte- en incidentiecijfers van Nederland. Omdat bij bevolkingsonderzoek de gezonde bevolking wordt onderworpen aan onderzoek, geldt hier nog meer dan bij patiënten de noodzaak tot correcte informatie. In tabel 2 staat het voorstel voor een tekst die de beste evidence weergeeft.

BESLUIT

De bestaande publieksinformatie over de voor- en nadelen van deelname aan preventief bevolkingsonderzoek naar borstkanker is partijdig of inhoudsloos. Dit is een

TABEL 2 Voorstel voor een foldertekst over borstkankerscreening met de bijbehorende overwegingen

voorstel foldertekst

'Deelname aan het bevolkingsonderzoek is vrij. De beslissing is lastig omdat de voordelen en nadelen tegen elkaar opwegen. Of u deelneemt, hangt ervan af hoe u zelf deze voordelen afweegt tegen de nadelen.'

'Goed onderzoek heeft bevestigd dat een goed georganiseerd bevolkingsonderzoek de borstkankersterfte kan doen dalen met 22% bij vrouwen boven de 50 jaar zonder bekend risico op borstkanker.'

'Dat betekent dat bij elke 1000 vrouwen die gemiddeld 25 jaar meedoen aan het bevolkingsonderzoek, of elke 10.000 vrouwen die éénmaal een mammografie ondergaan, 4 doden door borstkanker worden voorkomen.'

'Bij vroege opsporing van kanker worden er kleine letsels ontdekt met een onzekere prognose. Deze letsels zijn in niets te onderscheiden van echte kanker, en geven aanleiding tot meer behandelingen, chemotherapie en radiotherapie. Als 1000 vrouwen gemiddeld 25 jaar meedoen aan het bevolkingsonderzoek, of 10.000 vrouwen éénmaal een mammografie ondergaan, worden er tussen de 16 en 20 vrouwen nodeloos behandeld voor borstkanker.'

'De test is onzeker. Die kan geen zekerheid bieden over aan- of afwezigheid van kanker. Van elke 1000 vrouwen die levenslang deelnemen, zullen er 125 een vals alarm meemaken, wat gepaard gaat met stress en angst (125 op elke 10.000 mammografieën). Buiten het onderzoek om zullen 21 op de 1000 vrouwen een intervalkanker krijgen; 15 op de 1000 vrouwen zullen ondanks deelname sterven aan borstkanker.'

onderliggende overweging

Deelname heeft geen directe consequenties voor anderen. Het bevorderen van de deelname omwille van economische doelen is ethisch onverantwoord en strijdig met de wet. De beste keuze wordt gemaakt door het goed geïnformeerde individu op basis van de eigen voorkeuren.

Drie groepen onderzoekers vonden deze daling in borstkankersterfte na screening, op basis van een onafhankelijke evaluatie van alle beschikbare gerandomiseerde gecontroleerde trials.

25 jaar deelname en 30 jaar follow-up is lang; hierdoor wordt de beschikbare evidence vertekend. De gemiddelde effecten van een eenmalige deelname lijken relevanter. Deze cijfers moeten verder worden verbeterd op basis van meta-analyses van de trials.

Deze cijfers volgen uit schattingen. Het bevolkingsonderzoek leidt tot 12 nodeloze behandelingen; 15 zouden ook zonder het bevolkingsonderzoek zijn uitgevoerd, maar zouden ook leiden tot een daling van de sterfte. Omdat de waarheid ergens in het midden ligt en de burger moeilijk overweg kan met brede onzekerheidsmarges, is gekozen voor 16 tot 20. Deze cijfers zijn zeker voor verbetering vatbaar.

De 125 verwijzingen voor nadere diagnostiek gelden bij een verwijscijfer van 1,8% en een positief voorspellende waarde van 30% (www.npknet.nl/index.php?item=966). Van de 55 vrouwen met de diagnose 'borstkanker' na screening zullen er 4 genezen door vroegtijdige diagnose en behandeling. De incidentie van intervalkankers is gebaseerd op oude cijfers (www.radiologen.nl/36/801/artikelen-en-opinies/berekening-en-interpretatie-van-intervalkankers.html). De resterende sterfte volgt uit de veronderstelde daling van 22%.

welvaartsstaat onwaardig. Het foldertekstvoorstel dient om zowel vrouwen als beleidsmakers correct te informeren over de voor- en nadelen van het bevolkingsonderzoek.

De voorgestelde schets kan na wijziging worden toegepast op andere bestaande of geplande bevolkingsonderzoeken, zoals die naar baarmoederhalskanker (al dan niet na vaccinatie) en naar dikkedarmkanker, of op bestaande praktijken, zoals opportunistische prostaat-kankerscreening. De voorgestelde cijfers zijn voor verbetering vatbaar. Als consumenten zich beter bewust zijn

van de voor- en nadelen van preventieve kankeropsporing, zijn zij ook beter gewapend tegen andere, dubieuzere screeningspraktijken.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 augustus 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A887

 [Meer op www.ntvg.nl/opinie](http://www.ntvg.nl/opinie)

LITERATUUR

- 1 Gøtzsche PC, Hartling OJ, Nielsen M, Brodersen J, Jørgensen KJ. Breast screening: the facts – or maybe not. *BMJ*. 2009;338:b86.
- 2 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Content of invitations for publicly funded screening mammography. *BMJ*. 2006;332:538-41.
- 3 Domenighetti G, d'Avanzo B, Egger M, Berrino F, Perneger T, Mosconi P, et al. Women's perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries. *Int J Epidemiol*. 2003;32:816-21.
- 4 The trouble with screening. *Lancet*. 2009;373:1223.
- 5 Godlee F. Less medicine is more. *BMJ*. 2009;338:b2561.
- 6 Van Maanen H. Eenzijdige voorlichting voor vrouwen over het bevolkingsonderzoek naar borstkanker maakt geïnformeerde en weloverwogen keuze onwaarschijnlijk. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2002;146:1026-8.
- 7 Østerlie W, Solbjør M, Skolbekken JA, Hofvind S, Saetnan AR, Forsmo S. Challenges of informed choice in organised screening. *J Med Ethics*. 2008;34:e5.
- 8 Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, Smith JP, Libby DM, Yankelevitz DF. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? *Lancet*. 2002;359:404-5.
- 9 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.
- 10 Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:347-60.
- 11 Voogd AC, Coebergh JW. Mortality reduction by breast-cancer screening. *Lancet*. 2003;362:245-6.
- 12 Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001877.
- 13 Huisman C, Bonneux L, de Beer J. Atlas on mortality in the European Union: data 2002-04. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. [ter perse].
- 14 Roberts H. Reduced use of hormones and the drop in breast cancer. *BMJ*. 2009;338:b2116.
- 15 Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328:921-4.
- 16 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 2009;339:b2587.
- 17 Welch HG. Overdiagnosis and mammography screening. *BMJ*. 2009;339:b1425.
- 18 Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006;332:689-92.