

Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker

Samenvatting van een rapport van de Gezondheidsraad van 7 maart 2002 (tekst van Gezondheidsraad)

In het najaar van 2001 hebben twee Deense auteurs in de *Lancet* de resultaten van een door hen verricht literatuuronderzoek gepubliceerd. Zij kwamen tot de conclusie dat borstkankerscreening het beoogde doel niet bereikt. Deze publicatie heeft aanleiding gegeven tot veel discussie in de vakbladen en de lekenpers. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad gevraagd met spoed de vraag te beantwoorden of de uitkomst van het Deense onderzoek, een zogeheten Cochrane Review, de wetenschappelijke basis ontnemt aan het in Nederland lopende bevolkingsonderzoek naar borstkanker met mammografie.

Dat onderzoek is vanaf 1990 geleidelijk geïntroduceerd. In 1999, het meest recente verslagjaar, hebben 744 000 vrouwen tussen de 50 en 75 jaar daaraan deelgenomen (78% van de uitgenodigde vrouwen). In 1996, toen het bevolkingsonderzoek nog niet landelijk dekkend was, werd volgens de Nederlandse Kankerregistratie bij 4400 vrouwen van 50 tot 70 jaar borstkanker vastgesteld. Voor de helft was dat naar aanleiding van de screening, in ruim 20% van de gevallen ging het om zogenoemde intervalkanker (borstkanker vastgesteld in het tijdsinterval van twee jaar tussen twee opeenvolgende screeningsonderzoeken) en in bijna 30% om nooitgescreende vrouwen. De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft een commissie geformeerd die het voorliggende advies heeft opgesteld. De commissie heeft daartoe onder meer een hoorzitting gehouden met deskundigen die betrokken zijn bij de screening in Nederland.

De Cochrane Review roert een belangrijke vraag aan: is borstkankersterfte in de beschouwde onderzoeken geschikt als einduitkomst voor het beoordelen van de doeltreffendheid van screening op borstkanker? Die vraag sluit aan bij de algemene discussie die gaande is over de opzet, analyse en methodologische valkuilen van gerandomiseerd onderzoek naar het nut van screening op (borst)kanker.

De Cochrane Review is een systematische *review* (meta-analyse) van de resultaten van gepubliceerd onderzoek (gerandomiseerde klinische trials, RCT's) naar het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. De auteurs, twee medewerkers van het *Nordic Cochrane Centre* in Kopenhagen, beschouwen vermindering van de borstkankersterfte ongeschikt als maat voor het effect van screening. Van de acht beschikbare RCT's vinden zij er twee dermate slecht van kwaliteit dat zij die geheel buiten beschouwing laten. De kwaliteit van vier RCT's worden als pover bestempeld en die van de overige twee als matig.

De twee RCT's van matige kwaliteit tonen een statistisch niet-significante vermindering van de borstkankersterfte voor vrouwen die screening aangeboden kregen: RR = 0,94 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,77-1,15) na 13 jaar voor vrouwen boven de 50 jaar. Als de gegevens van deze twee RCT's gecombineerd worden met die van RCT's waarvan de auteurs de kwaliteit pover vinden, geeft de uitkomst wel een statistisch significante vermindering van de borstkankersterfte aan, een relatieve risicoreductie met 25%: RR = 0,75 (0,60-0,93) na 13 jaar voor vrouwen vanaf 50 jaar. De auteurs beschouwen borstkankersterfte echter als een ongeschikt criterium, dat vertekend is ten gunste van screening.

Op basis daarvan, en afgemeten aan de algemene sterfte onder de deelnemers (ongeacht de doodsoorzaak), concluderen zij dat dit bevolkingsonderzoek geen voordeel biedt in termen van gewonnen levensjaren. Het risico van overlijden verschilt niet tussen de vrouwen die screening kregen aangeboden en degenen die dat niet kregen: RR = 1,00 (0,95-1,04) na 13 jaar voor vrouwen boven de 50 jaar.

Volgens de Cochrane Review leidt screening bovendien tot een sterke toename van het aantal borstoperaties.

De commissie onderschrijft de kwaliteitscriteria voor de beoordeling van RCT's, maar vindt ze onvoldoende gespecificeerd en niet consequent toegepast. Daardoor blijven RCT's, geheel of gedeeltelijk, buiten de analyse en worden onderzoeksresultaten verschillend gewogen. Dit is echter niet nodig. In plaats van onderzoeken buiten de analyse te houden, kan men volgens de commissie

beter met andere methoden (sensitiviteitsanalyse) nagaan wat het effect is van het in- of uitsluiten van onderzoeken van minder goede kwaliteit. Zo is ook andere nuttige informatie te verkrijgen.

De commissie is het eens met de Deense auteurs dat er op onderdelen (vooral de randomisatie) kritiek mogelijk is op de beschouwde RCT's. Op een enkele uitzondering na vindt zij deze kritiek echter niet van dien aard dat de uitkomsten in kwestie onbruikbaar zijn. Zij vindt dat er geen goede argumenten zijn om vier RCT's op methodologische gronden veel lager te waarderen dan twee andere.

De conclusie dat borstkankersterfte als doodsoorzaak onbetrouwbaar is en als einduitkomst in RCT's ernstige vertekening geeft ten gunste van screening, gaat de commissie te ver. Het diepgaande onderzoek in de Cochrane Review levert wel aanwijzingen voor mogelijke oorzaken van vertekening, maar de auteurs kunnen niet onderbouwen dat deze mogelijke vertekening een groot effect heeft op de onderzoeksresultaten.

De commissie vindt niet dat vermindering van de borstkankersterfte als einduitkomst vervangen moet worden door die van de algemene sterfte (sterfte ongeacht de doodsoorzaak). Wel vindt zij dat het hanteren van borstkankersterfte als enige maatstaf kan leiden tot foutieve interpretatie, en dat daarnaast ook de totale kankersterfte, de sterfte aan andere belangrijke doodsoorzaken en de algemene sterfte in de beschouwingen betrokken moeten worden.

Als screening een gunstig effect heeft op de borstkankersterfte, is er ook een gunstig (maar veel kleiner) effect te verwachten op de totale kankersterfte en een (nog kleiner) effect op de algemene sterfte. De beschouwde RCT's zijn echter niet ontworpen om die kleine verschillen aan te kunnen tonen. De eis kan dus niet zijn dat die kleine verschillen significant zijn, maar wel dat zij in de goede richting wijzen.

Dat de RCT's geen duidelijke daling in de totale kankersterfte hebben laten zien, kan worden verklaard doordat in een onderzoekspopulatie de borstkankersterfte een klein aandeel heeft in de totale kankersterfte. Dit aandeel bedroeg 11% in vijf RCT's. Dat is veel minder dan onder vrouwen van overeenkomstige leeftijd in de algemene bevolking (24% in Nederland). Dat komt doordat vrouwen bij wie op voorhand borstkanker geconstateerd is, uiteraard zijn uitgesloten van deelname aan onderzoek naar het nut van screening op die ziekte.

De commissie is zich ervan bewust dat screening het aantal diagnostische ingrepen doet toenemen. Ook kan screening leiden tot behandelingen bij vrouwen die zonder bevolkingsonderzoek nooit zouden hebben geweten dat zij borstkanker hadden, omdat zij vóór het klinisch manifest worden van de ziekte aan iets anders zouden zijn overleden.

De Cochrane Review vestigt ook de aandacht op het nagenoeg teloorgaan van de mogelijke overlevingswinst doordat gescreende vrouwen vaker bestraald zouden worden. Door bestraling na borstamputatie kunnen hart-en-vaatziekten optreden, zoals in RCT's uitgevoerd vóór 1975 is aangetoond. Naar verwachting is dit risico echter veel kleiner met moderne radiotherapeutische technieken. Daarvan is op middellange termijn (mediane observatieperiode 12 jaar) geen vaatschade aangetoond.

Door de screening is een verschuiving waarneembaar naar het ontdekken van kleinere tumoren die minder frequent naar de lymfklieren zijn uitgezaaid. Dit betekent dat voor deze vrouwen vaker borstsparende therapie mogelijk is. Verder is voor hen minder vaak adjuvante therapie (hormonale therapie of chemotherapie, in aanvulling op een borstoperatie) noodzakelijk, en hoeft ook minder vaak regionale bestraling toegepast te worden. De veiligheid en doeltreffendheid van bestraling en adjuvante therapie na een borstoperatie dienen, ook op lange termijn, te worden bewaakt via onderzoek en periodieke meta-analyses.

De commissie vindt evenwichtige, eerlijke voorlichting aan de betrokken vrouwen over het nut en risico van bevolkingsonderzoek van cruciaal belang. Zij bepleit dat het Ministerie van VWS en de landelijke Coördinatiecommissie voor dit bevolkingsonderzoek van het College voor zorgverzekeringen hieraan de nodige aandacht geven.

De commissie ziet geen wetenschappelijke reden om op grond van de Cochrane Review te concluderen dat bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor vrouwen boven de 50 jaar geen nut heeft. Zij sluit echter niet uit dat uit nieuwe evaluaties zal blijken dat het gunstig effect van screening op de borstkankersterfte wat kleiner is dan in 1990 verwacht werd.

De commissie beveelt daarom aan het onderzoek naar de oorzaken van de dalende borstkankersterfte in Nederland doorgang te laten vinden. In dit onderzoek, dat in voorbereiding is, worden gegevens over de doodsoorzaak op individueel niveau gekoppeld met gegevens over deelname aan screening, familiale achtergrond, controles buiten het bevolkingsonderzoek om en

over de behandeling. Er moet snel een oplossing worden gezocht voor het probleem dat vrouwen die zich niet laten screenen dan ook geen toestemming kunnen verlenen aan de kankerregistratie om relevante gegevens voor dit onderzoek ter beschikking te stellen.

De *Cochrane Breast Cancer Group* en de hoofdredacteur van de *Lancet* hebben gepleit voor een nieuwe, onafhankelijke systematische review op basis van individuele onderzoeksgegevens (*individual patient data*, IPD). Deze zogenoemde IPD-meta-analyse zou ook de binnenkort te verwachten actuele uitkomstgegevens over een langere observatieperiode moeten omvatten, en regelmatig moeten worden bijgesteld aan de hand van nieuwe gegevens. De commissie sluit zich aan bij deze aanbeveling.

Het is raadzaam dat een breed samen te stellen commissie van de Gezondheidsraad te zijner tijd, wanneer voldoende nieuwe gegevens beschikbaar zijn, adviseert over nut en risico van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Actualisering van een in 1987 door de Raad uitgebracht advies is gewenst omdat niet alleen de screening maar ook de sedertdien verbeterde therapie de borstkankersterfte vermindert.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.