

Contra

Massascreening met mammografie: feiten en misleiding

Luc Bonneux

Het nut van massascreening naar borstkanker staat ter discussie. In oudere RCT's moesten duizend vrouwen tien jaar worden gescreend en opgevolgd om één geval van borstkankersterfte te voorkomen. Dat ging wel ten koste van vijf overbodige kankerdiagnoses. Feitelijk worden deelnemende vrouwen echter misleid. Jaarlijks worden meer dan een miljoen vrouwen onderworpen aan een mogelijk schadelijk onderzoek, zonder enige vorm van informed consent.

SCHOOTHONDJES EN WOLVEN

De controverse rond de massascreening naar borstkanker is ouder dan deze vorm van bevolkingsonderzoek, die in 1990 in Nederland is ingevoerd. De interpretatie van de gegevens is nooit eenvoudig. Gescreende bevolkingsgroepen leven steeds langer na een kankerdiagnose dan niet gescreende. Dat komt omdat ze korter leven zonder kankerdiagnose, een gevolg van vroegere diagnose (*lead time*). Screening vindt daarbij gemakkelijk traag groeiende tumoren met een goede prognose ('schoothondjes'), maar mist de kwaadaardige ('wolven') (*length time*).¹ Hoe vroeger opgespoord, hoe kleiner de kans dat deze tumoren ooit fataal waren geworden (overdiagnose).² De gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) is de gouden standaard, maar RCT's van kankerscreening zijn extra lastig. Het gezochte effect is een beperkte daling van een in het geheel van de sterfte beperkte doodsoorzaak.³ Dat vergt erg grote trials. De screeningarm bevat meer informatie over de deelnemers die meer behandelingen ondergaan. Door complicaties van diagnose en behandeling kunnen andere doodsoorzaken borstkanker als doodsoorzaak verdringen (*slippery bias*).³ Door het minieme effect op de totale sterfte zou totale sterfte als eindpunt nog veel grotere trials vergen.

NUMBER NEEDED TO SCREEN

De meeste RCT's zijn gestart in de jaren tachtig van de vorige eeuw. De resultaten van deze trials zijn erg heterogeen. De grootste en in kwaliteit meest diverse verzameling trialgegevens komt uit Zweden en werd gepubliceerd in 2002.⁴ Deze vond een relatieve sterftereductie door screening van 21%. Dat dit een absolute risicoreductie betekende van één geval van borstkankersterfte in 14.000 jaar follow-up moest je zelf berekenen. De kwalitatief

beste trial, een Canadese, uitgevoerd bij 40.000 vrouwen van 50 tot 59 jaar, vond geen enkel effect. Dat komt mogelijk door een effect van leeftijd.¹ Volgens de gezaghebbende US Preventive Service Task Force (USPSTF) is over een tijdshorizon van twintig jaar het *number needed to screen* 1340 voor vrouwen van 50 tot 59 jaar en 377 voor vrouwen van 60-plus.^{1,6} Door de zeer lange tijdshorizon valt het gros van de baten op hogere leeftijd, waar de doodsoorzakenregistratie door veroudering en comorbiditeit nog minder betrouwbaar is. De USPSTF vindt het bewijs voor effectiviteit van mammografische screening maar matig (*moderate*). Uit de cochrane review over mammografische screening blijkt dat de totale kankersterfte na screening niet daalt, ondanks het hoge aandeel van borstkankersterfte, wat een mogelijk gevolg is van misclassificatie.^{3,7}

Vrouwen kunnen lang last ondervinden van een fout-positief testresultaat

GEEN BEWIJS VOOR EFFECT

Sinds de jaren negentig van de vorige eeuw is de behandeling van borstkanker dramatisch verbeterd, wat de interpretatie van trends in sterfte niet makkelijk maakt. Het vergelijken van deelnemers met niet-deelnemers om een bepaalde interventie te evalueren is steeds *fake science*: nepwetenschap.⁸ Iedere interventie lijkt geweldig effectief, ook het nemen van een placebo. Sterfte in controlegroepen uit RCT's met een placebo is de helft lager onder personen die hun placebo goed nemen, dan onder

BEVOLKINGS ONDERZOEK: PRO & CONTRA



degenen die hun placebo niet goed nemen (na statistische controle voor alles wat belangrijke RCT's opmeten).⁹ Dit heet het *healthy adherer effect*, is reeds lang bekend en wordt veroorzaakt door onmeetbare en dus statistisch oncontroleerbare cognitieve karakteristieken.

Huisartsen moeten patiënten correct en in absolute termen informeren over voor- en nadelen van deelname

We kunnen de borstkankersterftedaling vergelijken met die in bevolkingsgroepen waarin invoering van massascreening om de ene of andere reden anders verliep.¹⁰ Gescreende oudere leeftijdsgroepen kunnen we vergelijken met niet-gescreende jongere. In geen enkel land is er enig verschil in sterftedaling.¹⁰ We kunnen vergelijkbare regio's of landen onderzoeken waar screening later, niet, of met een lage compliance is geïntroduceerd met regio's of landen waar screening vroeg is ingevoerd en de compliance hoog is. Invoering van efficiënte massascreening op baarmoederhalskanker laat dan grote effecten zien.

Het effect van de invoering van massascreening op borstkanker is echter niet aantoonbaar, ook niet bij vergelijkingen tussen Vlaanderen en Nederland.^{11,12} Borstkankerscreening zou ook gevorderde borstkanker voorkomen. Trends in incidentie van gevorderde borstkanker tonen nergens enig effect van de invoering van massascreening, ook niet in Nederland.¹³⁻¹⁵ Observatieve onderzoeken hebben tot nog toe geen enkel bewijs gevonden voor het effect van de invoering van massascreening op borstkanker.

DE SCHADE

Er zijn diverse groepen die baat hebben bij het invoeren, voortzetten en uitbreiden van kankerscreening. Dat zijn enerzijds de academische en ambtelijke onderzoeksgroepen, wier carrière wordt gevormd door kankerscreening, en anderzijds beroepsgroepen voor welke screening, (over)diagnose en (over)behandeling beroepsactiviteit en daarmee inkomen genereren. Om burgers te bewegen tot deelname worden de kansen op kanker overschat, met de bedoeling om de vrees voor borstkanker te vergroten.¹⁶ Vervolgens worden de baten van deelname rooskleurig voorgesteld door relatieve afnamen te gebruiken in plaats van absolute baten. Een schatting op basis van de RCT's stelt dat je ongeveer duizend vrouwen moet screenen en tien jaar moet opvolgen om één

sterfgeval aan borstkanker te voorkomen.⁷ In Nederland had iets meer dan 1% van de deelnemende vrouwen een correct idee van de juiste omvang van de baten van deelname aan het bevolkingsonderzoek. Drie kwart overschatte de baten tien- en honderdvoudig.¹⁷ Hoe meer informatie ze hadden gezocht, hoe meer vrouwen ernaast zaten: vrouwen werden opzettelijk misleid.^{17,18}

Kankerscreening veroorzaakt schade gedurende het hele proces van het bevolkingsonderzoek. Een mammografie bij een gezonde vrouw is niet zo gemakkelijk te interpreteren. Fout-negatieve resultaten kunnen vrouwen ten onrechte geruiststellen, waardoor ze bij problemen vaak consultatie uitstellen. Bijna de helft van alle invasieve tumoren kan worden gemist.¹ Dat leidt tot rechtszaken, waardoor de lezing minder specifiek wordt. Daardoor neemt het aantal fout-positieve testresultaten toe, ook in Nederland. Bij tien opeenvolgende mammografieën van een vrouw die het bevolkingsonderzoek doorloopt, neemt de kans op een fout-positieve uitslag toe tot 25% bij een specifieke lezing en 60% bij een sensitieve.¹⁹ Vrouwen kunnen lang last ondervinden van een dergelijk fout-positief testresultaat.²⁰

De grootste schade treedt op door overdiagnose: grote tumoren zijn ooit klein geweest, maar daarom worden kleine tumoren nog niet groot. Volgens schattingen betreft de helft van alle in Nederland bij massascreening ontdekte tumoren een overdiagnose.¹⁵ Eigen onderzoek vond voor Nederland op duizend vrouwen die we over tien jaar opvolgden, drie tot zeven extra kankerdiagnoses.¹⁰ Dat komt mooi overeen met de middenschatting van de cochrane review: vijf.⁷ Bij overdiagnose door screening denken vrouwen een mogelijk fatale vorm van borstkanker te hebben. Zonder screening was dit onbekend gebleven en waren ze nooit nodeloos verontrust. Ze lopen schade op door angst, heelkundige ingrepen en toxische behandelingen.

DE MISLEIDING

De RIVM-website over het nut van het bevolkingsonderzoek vermeldt geen interpreteerbaar cijfer over de sterftereductie, uitgedrukt in termen van number needed to screen, noch een interpreteerbaar cijfer over de schade door overdiagnose, uitgedrukt in numbers needed to harm.⁸ Vermelden van het aantal voorkómen sterfgevallen door borstkankerscreening (850) zonder enige noemer (het aantal deelnemende vrouwen) is zinloos. Het aantal wordt voorgesteld als een feit, maar is een dubieuze overschatting.¹¹ De website herhaalt regelmatig de schaamteloze leugen dat bevolkingsonderzoek de borstkankersterfte halveert. Het aangehaalde cijfer van 850 door het bevolkingsonderzoek voorkomen sterfgevallen zou dan dubbel zo hoog moeten zijn: het RIVM gelooft dit zelf niet. Op de site is nergens te lezen dat massascreening met mammografie erg controversieel is. Een nadeel noemt het RIVM wel: 10% van de bij screening gedetecteerde borstkanker betreft overdiagnose. Dat is het laagste cijfer uit de literatuur. Volgens onafhankelijke onderzoekers is het eerder 50%.¹⁵

CONCLUSIE

Over de juiste omvang van baten en schade van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker valt te debatteren. Wat vaststaat is dat vrouwen die deelname overwegen opzettelijk worden misleid.^{17,18} Bij gebrek aan correcte en interpreteerbare informatie is er geen sprake van informed consent. Huisartsen moeten hun patiënten correct en in absolute termen informeren over de voor- en nadelen van deelname. Op de duizend deelnemende vrouwen, tien jaar opgevolgd, kan één geval van borstkankersterfte worden vermeden, ten koste van vijf overbodige kankerdiagnoses. Het bewijs voor enig gunstig effect van massascreening met mammografie blijft erg mager. Door de steeds beter wordende behandeling van borstkanker wordt de meerwaarde van massascreening daarbij steeds onzekerder. ■

LITERATUUR

1. Berry DA. The screening mammography paradox: better when found, perhaps better not to find. *Br J Cancer* 2008;98:1729-30.
2. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-13.
3. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:167-73.
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. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-9.
6. U.S. Preventive Services Task Force. Final recommendation statement. Breast cancer: screening. Rockville: U.S. Preventive Services Task Force, 2013. Geraadpleegd op 2 maart 2019.
7. Gotzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001877.
8. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Nut van het bevolkingsonderzoek. Bilthoven: RIVM, 2012. Geraadpleegd op 26 februari 2019.
9. 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;333:15.
10. Bonneux L. De voor- en nadelen van borstkankerscreening. Tijd voor evidence based informatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A887.
11. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different level of breast screening but similar access to treatment: an analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;343:d4411
12. Bonneux L, Autier P. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker loont niet. Screening heeft nauwelijks invloed op sterfte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3746.
13. Autier P, Boniol M, Middleton R, Dore JF, Hery C, Zheng T, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol* 2011;22:1726-35.
14. Lousdal ML, Kristiansen IS, Møller B, Støvring H. Effect of organised mammography screening on stage-specific incidence in Norway: population study. *Br J Cancer* 2016;114:590-6.
15. Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *BMJ* 2017;359:j5224.

16. De Jonge ET, Vlasselaer J, Van de Putte G, Schobbens JC. The construct of breast cancer risk perception: need for a better risk communication? *Facts Views Vis Obgyn* 2009;1:122-9.
17. Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1216-20.
18. Gigerenzer G. Breast cancer screening pamphlets mislead women. *BMJ* 2014;348:g2636.
19. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:481-92.
20. Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 2013;11:106-15.



Lees ook: 'De vrouw kiest bij screening op borstkanker' van Mireille Broeders. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0279-4.

En lees: 'Wat is uw advies over deelname aan het bevolkingsonderzoek borstkanker?' van Sjoerd Hobma. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0291-8.

Bonneux L. Massascreening met mammografie: feiten en misleiding. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0247-z.
Terneuzen: dr. Luc Bonneux, verpleeghuisarts, epidemioloog en publicist, luc.bonneux1@gmail.com.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.