

Screening op kanker: soms baat het, vaak schaadt het

R.W.M. GIARD
J.W.W. COEBERGH

Giard RWM, Coebergh JWW. Screening op kanker: soms baat het, vaak schaadt het. Huisarts Wet 1997; 40(13): 636-43.

Samenvatting Dat de kankermorbiditeit en -mortaliteit zouden kunnen worden teruggedrongen door massale vroegtijdige opsporing en behandeling van de ziekte, is op het eerste gezicht een plausibele veronderstelling. Om deze hypothese te toetsen bieden de bijna 30 jaar oude WHO-criteria voor screening een goed kader: bevolkingsonderzoek op kanker is pas zinvol als de ziekte voldoende vaak voorkomt, als er een goedkope en weinig belastende screeningstest beschikbaar is, en als vroege behandeling ook leidt tot een lagere ziektespecifieke sterfte. Die toetsing is geen eenmalige zaak, maar zal steeds herhaald moeten worden, gezien zowel de groei van kennis als de verandering van ziekteprocessen. In dit artikel worden de algemene aspecten van de kanker-screening kort behandeld, en wordt vervolgens de effectiviteit van screening bij baarmoederhalskanker, borstkanker, prostaatkanker en coloncarcinoom besproken. De strekking van het betoog is, dat bij een ziekte als kanker misschien te veel van screening wordt verwacht, en dat de beperkingen en de nadelen te weinig aandacht krijgen.

Dr. R.W.M. Giard, klinisch epidemioloog en patholoog, afdeling Klinische Pathologie, St. Clara Ziekenhuis, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam; dr. J.W.W. Coebergh, epidemioloog, Instituut Epidemiologie en Biostatistiek, Erasmus Universiteit Rotterdam. Correspondentie: dr. R.W.M. Giard.

Inleiding

Eens lieten de machtigen der aarde hun gezondheid regelmatig controleren door hun lijfartsen. Nu is dat voor alle onderdanen weggelegd en is grootschalig bevolkingsonderzoek een jonge loot aan de oude boom van de geneeskunde geworden.

Screenen betekent het systematisch onderzoeken van groepen personen zonder klachten of symptomen, bijvoorbeeld op voor- of beginstadia van ziekte (kanker), op risicofactoren voor het ontstaan van ziekte (hart- en vaatziekten) of op stofwisselingsstoornissen (hypothyreoïdie bij pasgeborenen). In dit artikel beperken we ons tot kankerscreening, omdat het motief van verlaging van de sterfte hierbij centraal staat. De beslissing om te gaan (en te blijven) screenen op kanker, vraagt om een complexe afweging van uiteenlopende en voortdurend veranderende factoren. Vroege opsporing lijkt een logische en dus aantrekkelijke gedachte, maar er zijn niet alleen heilzame effecten van te verwachten maar ook schadelijke.^{1,2}

De Nederlandse huisarts is direct betrokken bij de screeningsprogramma's op baarmoederhals- en borstkanker. De toenemende vraag naar preventieve zorg en naar informatie daarover vormt een extra belasting van de eerstelijnszorg. Voor een gewogen oordeel over het nut van kankerscreening is kennis van de fundamentele aspecten en van de positieve en de negatieve logistieke, somatische, sociale, economische en psychologische gevolgen van groot belang. De strekking van dit artikel is, dat bij een ziekte als kanker misschien te veel wordt verwacht van screening, en dat de beperkingen en nadelen te weinig aandacht krijgen.

Screenen op kanker heeft tot doel de morbiditeit en vooral de mortaliteit te verminderen. Er zijn drie redenen om over te gaan tot screenen. In de eerste plaats is er de arts met patiënten met niet of nauwelijks te behandelen gemetastaseerde tumoren, die zich afvraagt of behandeling in een vroeger ziektestadium niet beter zou zijn geweest. Dan is er de medisch goed geïnfor-

meerde maar om zijn gezondheid bekommerde Nederlandse burger, die steeds vaker vraagt om regelmatig keuringsonderzoek. En tenslotte lijkt vroegtijdige behandeling goedkoper dan late pogingen tot curatie (hoewel vervangende uitgaven voor andere zorg in de gewonnen levensjaren weer kosten opleveren).

Om te kunnen gaan screenen, moet worden voldaan aan drie voorwaarden (terwijl screening vanzelfsprekend de gewone curatieve zorg niet mag verdringen):

- De ziekte vormt qua morbiditeit en/of mortaliteit een duidelijk gezondheidsprobleem.
- Er is een goedkope, eenvoudig uit te voeren en voor de patiënt weinig belastende test beschikbaar, waarmee de ziekte in een vroeg ontwikkelingsstadium kan worden opgespoord en die bovendien voldoende nauwkeurig is.
- Behandeling in de vroege (presymptomatische) fase van het natuurlijk beloop geeft (na correctie voor de vervroeging van de diagnose) veel betere overlevingsresultaten dan wanneer behandeld wordt in de symptomatische fase.³

We zullen allereerst deze drie voorwaarden nader toelichten.

Een belangrijk gezondheidsprobleem?

Om van screenen een substantieel effect te mogen verwachten – dus een merkbare vermindering van de kankerspecifieke morbiditeit en/of mortaliteit – moet de tumor voldoende frequent voorkomen. Daar zijn epidemiologische gegevens voor nodig, die vervolgens voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. In de discussie of het zinvol is te gaan screenen op prostaatcarcinoom, wordt de sterk stijgende frequentie van deze tumor gehanteerd als argument pro. Die stijging is echter hoofdzakelijk toe te schrijven aan een toename van diagnostische activiteiten (biopten en prostaatspecifiek antigeenbepalingen).⁴ De manier waarop diagnostiek wordt bedreven, is immers in de afgelopen twee decennia substantieel veranderd: er wordt intensiever gezocht met gevoeliger testmethoden. Daardoor worden er veel meer

vooral asymptomatische ziekten gevonden dan vroeger, dus ook veel meer tumoren en premaligne afwijkingen.

Een goed voorbeeld is het carcinoma in situ van de mamma, vooral het ductale type (DCIS).⁵ Het steeds vaker toepassen van steeds gevoeliger mammografie heeft geleid tot een explosieve toename van DCIS. De klinisch-biologische betekenis van de ziekten die we hierdoor detecteren, is een andere dan bij de ziekten die via klachten worden vastgesteld. Met dit probleem hebben we a fortiori te maken bij screening op kanker. Voor wat betreft het frequentie-argument om te gaan screenen bij diverse tumoren zijn de cijfers van tabel 1 instructief.

Een vaak vergeten dimensie in de discussie is de algemene levensverwachting van de bevolking en het uiteindelijke effect daarop van screeningsprogramma's. Voor vrouwen in Westerse geïndustrialiseerde landen geldt dat hun levensverwachting nog nooit zo hoog is geweest, en ten opzichte van mannen is de levensverwachting zelfs 5-7 jaar langer. Vormt de sterke toename van longkanker bij vrouwen niet een grotere bedreiging dan cervix- of mammacarcinoom? Andere factoren (zoals beïnvloeding van leefgewoonten) kunnen van groter effect blijken op verlenging van de levensverwachting dan het screenen op bepaalde tumoren.

Een geschikte screeningstest?

Voor kankerscreening komt een eenvoudig en weinig belastend diagnosticum in aanmerking, dat meestal al wordt gebruikt

voor symptomatische patiënten: bij bevolkingsonderzoek op borstkanker de mammografie, bij prostaatacarcinoom prostaatspecifiek antigeen (PSA), bij coloncarcinoom de occultbloedtest en bij cervixcarcinoom het uitstrijkje. Deze voorbeelden hebben met elkaar gemeen dat de aan- of afwezigheid van kanker pas met zekerheid wordt vastgesteld door weefselonderzoek ná een afwijkende screenings-test.

Wanneer dezelfde test wordt toegepast bij symptomatische patiënten en bij asymptomatische personen, moet men alert zijn op een aantal essentiële verschillen.

- Ten eerste is er een verschil in de nauwkeurigheid van de test. In de symptomatische situatie wordt bij alle patiënten, zowel bij een normale als bij een afwijkende uitslag, een eindiagnose gesteld waaraan de juistheid van de testuitslag retrospectief kan worden afgemeten. Bij een screeningstest worden alleen de afwijkende uitslagen verder onderzocht. De voorspellende waarde van een afwijkende uitslag kan goed worden bepaald, maar de sensitiviteit en de specificiteit moeten worden geschat. Bij de sensitiviteitsschatting komt het aantal zieken in de noemer, maar wat is nu precies ziek? Is dat histologisch (afwijking) of biologisch (mogelijk dodelijke ziekte)?

- In de tweede plaats is er een verschil in interpretatie van de testuitslag. In de screeningssituatie is de ziekteprevalentie zeer laag. De kans dat iemand met een afwijkende testuitslag ook werkelijk de ziekte heeft (de voorspellende waarde), is dan eveneens zeer laag. Een voorbeeld:

een populatie van 1 miljoen mensen wordt gescreend op een ziekte met een test met een sensitiviteit en een specificiteit van 95 procent, terwijl die ziekte bij slechts 1000 personen voorkomt. Het onderzoek levert bij 50.900 personen een afwijkend testresultaat op. De kans dat iemand met een abnormaal testresultaat echt ziek is, bedraagt dan minder dan 2 procent; de meeste afwijkende testuitslagen blijken dus fout-positief.

- Een derde verschil is dat de test bij screening periodiek wordt herhaald, terwijl die test in de symptomatische situatie vaak maar eenmalig wordt toegepast. Iedere herhaling zorgt voor meer fout-positieven. Een voorbeeld: als de specificiteit voor eenmalige bepaling van PSA 91 procent bedraagt,⁶ dan is de kans op een fout-positieve uitslag 9 procent. Na drie achtereenvolgende bepalingen bij een gezond individu is de kans dat alle uitslagen normaal zijn, gedaald tot 75 procent ($91\% \times 91\% \times 91\%$); de cumulatieve kans op een fout-positieve uitslag bedraagt dan dus 25 procent.

Door technologische verbeteringen kunnen tests in de loop van de tijd andere eigenschappen krijgen. Een goed voorbeeld daarvan is de mammografie, waarvan het oplossend vermogen de afgelopen twee decennia sterk is verbeterd. Als de sensitiviteit toeneemt, wil dat niet automatisch zeggen dat de specificiteit ook verbetert. Vaak daalt de specificiteit juist; dat is dan de prijs die moet worden betaald voor verbeterde sensitiviteit. Daarnaast worden meer premaligne afwijkingen vastgesteld die voorheen onopgemerkt bleven.

Tabel 1 Kerncijfers over enkele maligne tumoren waarbij screening wordt toegepast of overwogen

Tumor	Aantal nieuwe gevallen per jaar	Aantal sterfgevallen per jaar	Aandeel in totale sterfte	Nieuwe gevallen per huisarts per jaar	Aantal personen met klachten bij wie een tumor wordt overwogen, per jaar (laag-hoog) ³⁵
Mamma	10.000	3500	5%	1-2	30-75
Cervix	700	300	0,5%	0,1	2-5
Colon/rectum	8000	4100	3%	1,3	25-60
Prostaat	5400	2500	3,5%	1	15-40

Een grotere kans op curatie?

Een belangrijke premisse voor kanker-screening is dat de patiënt een (veel) betere kans op genezing heeft, wanneer de ziekte in een vroeg stadium wordt ontdekt en behandeld. Dat veronderstelt een kritisch punt in het proces van tumorontwikkeling, waarbij er nog geen uitzaaiing heeft plaatsgevonden.

Er is echter een principieel verschil tussen het vroeg ontdekken van hypertensie en het vroeg detecteren van kanker. Bij hypertensie is er een meetbare functie-afwijking die gemakkelijk opgespoord kan worden door regelmatig de bloeddruk te meten. Kanker is een morfologische afwijking, waarbij een ontspoorde cel populatie uitgroeit. Menselijke cellen zijn zo klein, dat 1 miljoen cellen van gemiddelde grootte een omvang van een kubieke millimeter heeft. Aangezien een tumor ontstaat uit één enkele cel die zich vermenigvuldigt door herhaaldelijk celdelingen, zijn er twintig achtereenvolgende celdelingen nodig voor 1 mm^3 tumorcellen. Om van 1 mm^3 uit te groeien naar 1 dm^3 , ongeveer het letale tumorvolume, zijn nog eens twintig celdelingen nodig. De meeste tumoren zijn bij screening pas detecteerbaar als ze een diameter van 3-5 mm hebben bereikt. Bij die grootte is er allang geen sprake meer van een beginstadium, maar is de tumor al van middelbare leeftijd.

Het vermogen tot metastaseren van een tumor wordt niet alleen bepaald door de factor tijd, maar ook door de biologische eigenschappen van de tumor en van de gastheer. Tussen tumorsoorten bestaan in deze opzichten grote verschillen. Zo metastaseert het oat-celcarcinoom van de long al heel snel; daarbij zijn dus de biologische eigenschappen dominant. Bij het plaveiselcelcarcinoom van de huid daarentegen treden pas heel laat uitzaaiingen op en prevaleert dus de factor tijd. Bovendien kan men binnen een en dezelfde tumorsoort – bijvoorbeeld het adenocarcinoom van de mamma of het plaveiselcelcarcinoom van de cervix – een breed scala van mogelijkheden aantreffen, variërend van heel vroeg tot heel laat in de ontwik-

keling metastaserende tumoren. Massascreening op kanker zal dus voornamelijk van nut zijn bij die gevallen waarbij de chronologie de dominante factor is.

De experimentele praktische toetsing

Cruciaal is het onderzoek naar het praktische effect van screening. Daarvoor kan men kijken naar verschillende soorten resultaten. Men kan zich bijvoorbeeld richten op de gevonden pathologische afwijkingen. Verbetering van de ziekteprognose als gevolg van vroege opsporing is een andere relevante maat, die echter erg gevoelig is voor vertekening.⁷

De enige manier om een relevant antwoord te krijgen op de vraag of screening werkt en om allerlei bronnen van vertekening te omzeilen, is het uitvoeren van een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek, waarbij de gestandaardiseerde sterftemaat in de gescreende populatie en in de ongescreende bevolking met elkaar worden vergeleken. Het belangrijkste effect dat kankerscreening moet teweegbrengen, is immers een daling van de sterfte aan de tumor waarnaar werd gezocht. Een dergelijk onderzoek vraagt om twee belangrijke voorwaarden. In de eerste plaats moet de populatie (zeer) groot zijn, want de ziekte in kwestie (kanker zonder verschijnselen of symptomen) komt naar verhouding weinig voor. Om voldoende aantallen zieken te hebben, is grootschaligheid geboden. In de tweede plaats moet het onderzoek vele (5-10) jaren duren, want het effect op de sterfte kan vaak pas na zoveel tijd worden vastgesteld. Die lange onderzoeksduur vormt een handicap, want ondertussen kan er veel veranderen.

Voorbeelden van dergelijke wijzigingen zijn:

- De stand van de wetenschap verandert en de gebruikte onderzoeksmethoden evolveren. Uit tussentijdse analyse van het onderzoek zelf kunnen verrassende inzichten voortkomen, die een nieuw licht werpen op het ziekteproces. Ook kan het gebeuren dat de screeningstest wordt verbeterd of dat abnormaliteitscriteria worden veranderd.

- Dan is er het fenomeen van de concurrerende innovatie: door nieuwe behandelmethoden wordt de prognose bij niet door screening ontdekte tumoren beter; zo kan adjuvante behandeling de prognose van een symptomatisch ontdekte tumor aanzienlijk verbeteren.

- De incidentie van een maligne tumor is geen natuurconstante, maar kan spontaan of door exogene factoren (onder andere de pil) stijgen of dalen. Dat heeft effect op zowel de gescreende als de niet-gescreende populatie.

- De publiciteit rond het onderzoek maakt de bevolking attent op het bestaan van de test en men gaat beter letten op ziekteverschijnselen. Dat kan ertoe leiden dat ook personen in de controlegroep zich laten onderzoeken en eventueel behandelen.

Om al deze redenen is het niet eenvoudig betrouwbaar vast te stellen welk toekomstig effect van screening mag worden verwacht. Als desondanks wordt vastgesteld dat kankerscreening in een onderzoekssetting effect heeft, dan wil dat nog niet zeggen dat invoering in de gewone dagelijkse praktijk dezelfde resultaten zal hebben; in veel gevallen is dan het heilzame effect duidelijk minder.

Om te kunnen zien of vroege opsporing van een bepaalde vorm van kanker nut heeft, zullen we rekening moeten houden met zowel de hierboven genoemde theoretische voorwaarden als met de experimentele praktische uitvoering. Aan de hand van deze aspecten zullen we de screening op achtereenvolgens baarmoederhals-, borst-, prostaat- en colon/rectumkanker bespreken.

Baarmoederhalskanker

Baarmoederhalskanker is een zeldzame ziekte en screening zal bovendien maar een deel van alle nieuwe gevallen per jaar kunnen detecteren (naar schatting de helft of minder). Daarvoor zijn drie oorzaken:

- de leeftijdsbegrenzing van de groep onderzochte vrouwen (30-60 jaar);
- de opkomst: nooit 100 procent (in onze grote steden zelfs uitermate laag);

– een sensitiviteit <100 procent (zie onder).

De nauwkeurigheid van de *screeningstest* laat helaas te wensen over. De kwaliteit per laboratorium is wisselend, de sensitiviteit is voor een screeningstest te laag en er zijn veel te veel fout-positieven (10 procent of meer). De fout-negatiefkans (100 procent – sensitiviteit) bij symptomatische gevallen van baarmoederhalskanker is gemiddeld 15 procent, maar bij screening kan dat oplopen tot 65 procent.⁸

Er worden pogingen ondernomen om de deugdelijkheid van de microscopische beoordeling te verbeteren door intensievere kwaliteitsprocedures (waaronder de techniek van snelle herscreening van als normaal beoordeelde preparaten), door computerondersteunde microscopische uitstrijkbeoordeling (bijvoorbeeld met Papnet) of door cytologische diagnostiek te combineren met onderzoek op de aanwezigheid van oncogene typen humaan papillomavirus.⁹ De ontdekkingskans van afwijkingen wordt zeker verhoogd door de toepassing van deze technieken, maar de effecten zijn uiteindelijk marginaal, wanneer men de zeldzaamheid van deze vorm van kanker in aanmerking neemt: 1 procent verbetering van de sensitiviteit levert slechts enkele patiënten per jaar meer met (een voorstadium van) de ziekte op, terwijl honderdduizenden moeten worden getest.

Daarnaast is het hoge aantal afwijkende uitstrijken een groot probleem, in Nederland ruim 13 procent. Dat betekent veel onnodige diagnostiek. Bij 5 procent van de vrouwen wordt op grond van de cytologische afwijkingen biopsie-onderzoek van de cervix verricht.

Recent is bericht dat de *effectiviteit* van systematische cervixcytologische screening in termen van gereduceerde sterfte aan baarmoederhalskanker teleur lijkt te stellen.⁹ De vraag is natuurlijk: waardoor dan? Wat van deze vorm van screening mag worden verwacht, is nimmer in de praktijk uitgezocht door een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek. De verwachtingen waren gebaseerd op de logische veronderstelling dat deze test, toegepast bij een goed te visualiseren orgaan,

ziekte in een vroeg stadium zou ontdekken, waarna tijdige behandeling voor genezing zou zorgen. In een Engels onderzoek werd onlangs geconstateerd dat na 30 jaar zorgvuldige observatie geen noemenswaardig effect op de sterfte in de regio kon worden geconstateerd, terwijl bij 10 procent van de vrouwen een afwijkende uitstrijk werd gevonden.¹⁰

Vanaf 1995 werd in ons land een bevolkingsonderzoek nieuwe stijl ingevoerd, met als leeftijdsgrenzen 30 en 60 jaar, een langer screeningsinterval (5 jaar) en vooral een striktere procesbewaking. De vraag is in hoeverre die administratieve maatregelen de gesignaleerde (fundamentele) problemen zullen oplossen.

Conclusie

Baarmoederhalskanker is een zeldzame ziekte, de beschikbare test heeft een wisselende en vaak tekortschietende nauwkeurigheid, en het nut van dit onderzoek is nimmer goed onderzocht en wordt zelfs betwijfeld.¹¹ Het is dan ook de vraag of een breed bevolkingsonderzoek wel zinvol is. Het lijkt zinvoller de screening te beperken tot de risicogroepen, waarbij voorlichting de vrouwen (en hun partners) in staat moet stellen te beoordelen of zij daartoe behoren of niet. Nu bij bestudering van de pathogenese een belangrijke rol lijkt te zijn weggelegd voor bepaalde typen humaan papillomavirus die vooral worden overgedragen bij wisselende seksuele contacten, is het de vraag of langs de weg van primaire preventie niet betere resultaten kunnen worden geboekt. Die preventieve voorlichting kan dan sporen met campagnes ter bevordering van condoomgebruik en de beïnvloeding van seksueel gedrag ter preventie van andere SOA.

Borstkanker

Op basis van de ziektefrequentie is bevolkingsonderzoek naar borstkanker zeker gerechtvaardigd. Jaarlijks zijn er 10.000 nieuwe gevallen (8000 voordat er gescreend werd) en sterven er 3500 vrouwen aan deze ziekte. De Nederlandse vrouw heeft een cumulatieve kans van 9 procent om voor haar 75e jaar borstkanker te krij-

gen en 3 procent kans om eraan te overlijden.

De sensitiviteit van de *test* – mammografie – wordt bij asymptotische vrouwen mede bepaald door de leeftijd en is pas boven de leeftijd van 50 jaar voldoende voor screening. Aangezien het bij deze test om menselijke beoordeling van foto's gaat, is die sensitiviteit geen natuurconstante, maar varieert zij per radioloog (gemiddeld ongeveer 85 procent). Door het tweemaal per jaar herhalen van de test wordt die sensitiviteit verhoogd. Met een grootschalige toepassing worden er meer en vooral kleinere mammacarcinomen gevonden, maar vooral ook grote aantallen premaligne afwijkingen, met name het ductale carcinoma in situ (in sommige series zelfs bij ongeveer 15 procent van de gescreende vrouwen).

De *effectiviteit* van periodieke mammografische screening is uitvoerig en langdurig onderzocht in gerandomiseerd vergelijkend onderzoek. Onomstotelijk is aangetoond dat screening onder goed gecontroleerde condities leidt tot een daling van de sterfte aan mammacarcinoom; in een meta-analyse werd een sterftereductie van 30 procent geconstateerd.¹² Op grond van zowel literatuurgegevens als onderzoek in Nederland maakte *Van der Maas* de volgende schatting: 48 procent van bij screening ontdekte mammacarcinomen geneest ook zonder screening, 18 procent van de vrouwen sterft aan borstkanker ondanks screening, 27 procent geneest dankzij bevolkingsonderzoek, en 7 procent zou zonder screening geen diagnose hebben gehad.¹³

Mammografische screening heeft alleen effect in de groep 50-70 jaar, die 45 procent van alle gevallen van mammacarcinoom omvat. Bij een screeningprogramma bedraagt de opkomst slechts 70-80 procent, terwijl mammacarcinoom verantwoordelijk is voor 5 procent van de totale sterfte. Uiteindelijk is er dus maar een daling van minder dan 1 procent ($30\% \times 45\% \times 70\% \times 5\%$).

Conclusie

Hoewel op objectieve en experimentele gronden een daling van de sterfte mogelijk

lijkt, wordt de keuze tussen wel of niet screenen minder eenvoudig wanneer alle materiële, sociale en psychologische kosten worden gewogen.¹⁴ De menigen lopen duidelijk uiteen. Critici van borstkanker-screening vragen zich af of de effecten minder worden onder de normale omstandigheden (dus niet de ideale research-conditions). Het effect van screening neemt ook af als gevolg van de verbetering van de (adjuvante) behandeling, bijvoorbeeld met tamoxifen. Daarnaast vrezin zij voor verdringing van zieken door gezonden in de gewone curatieve zorg.¹⁵ Op grond van deze overwegingen zouden vrouwen minder gekleurd moeten worden voorgelicht.

Een aparte categorie vormt de kleine groep vrouwen (ongeveer 5 procent van alle borstkankergevallen) met een erfelijk risico op borstkanker. Zij worden opgespoord op basis van de familie-anamnese. Vooral bij vrouwen <40 jaar die zich presenteren met een mammacarcinoom en die eerstegraads verwanten met borstkanker (en eventueel ovariumcarcinoom) hebben, is genetisch onderzoek gerechtvaardigd. Juist bij die groep zouden preventieve maatregelen en/of intensieve controle gewenst zijn. Dit is echter een uiterst complexe problematiek, waarbij niet alleen genen een rol spelen maar ook factoren van de 'gastvrouw'. In welke mate intensieve controle of profylactische maatregelen (waaronder zelfs preventieve ablatieve chirurgie) zullen leiden tot een werkelijke vermindering van het borstkankersterftrisico, is op dit moment nog niet te zeggen. Ook over de juiste aanpak verschillen de meningen.¹⁶

Prostaatcancer

Ook prostaatcancer is geen zeldzame ziekte en door de vergrijzing van de mannelijke bevolking zal het aantal gevallen de komende jaren sterk toenemen. Daarboven is er een stijging door het beschikbaar komen van de gevoeligere biochemische testmethode met PSA. Uit systematische obductie-onderzoeken is duidelijk geworden, dat prostaatcancer veel vaker voorkomt dan op grond van symp-

tomatisch-klinische incidentiecijfers zou worden verwacht (tabel 2).¹⁷

Van de voor screening in aanmerking komende diagnostische tests (rectaal onderzoek, transrectale echografie, meting PSA) heeft het meten van de concentratie prostaat-specifiek antigeen de hoogste sensitiviteit voor prostaatacarcinoom.¹⁸ De gevoeligheid bedroeg in een studie met een follow-up van 10 jaar gemiddeld 73 procent (87 procent voor agressieve tumoren en 53 procent voor mild verlopende tumoren). De specificiteit bedroeg 91 procent.⁶

Over het *nut* van de invoering van screening op prostaatcancer zijn de meningen sterk verdeeld.¹⁹⁻²¹ Met de gevoelige PSA-testmethode worden zowel agressieve als indolente ('clinically insignificant') carcinomen gedetecteerd. Het is op dit moment niet goed mogelijk om voldoende betrouwbaar te differentiëren tussen potentieel dodelijke en niet levensbedreigende ziekte, en de juiste behandeling te kiezen. De chirurgische behandeling van prostaatacarcinoom heeft zulke ernstige en frequente bijwerkingen als incontinentie (tot 50 procent stress-incontinentie en tot 15 procent ernstige incontinentie) en impotentie (20-85 procent). Sommigen vragen zich om deze redenen af of het zelfs wel ethisch verantwoord is om voor wetenschappelijke doeleinden prostaatkankerscreening te verrichten.²² Vooralsnog zijn er geen resultaten van gerandomiseerd onderzoek beschikbaar om een uitspraak over het nut van screening op te baseren. In ongecontroleerde studies werd geen overtuigend effect geconstateerd.¹⁷

Conclusie

Of screening op prostaatacancer heilzame effecten heeft, valt op dit moment nog niet te zeggen.²³ Zolang met onvoldoende betrouwbaarheid kan worden gedifferentieerd tussen carcinomen die potentieel dodelijk kunnen verlopen of dat niet zijn, is het niet aan te bevelen buiten wetenschappelijk onderzoek of protocollen om screenende PSA-bepalingen uit te voeren, mede omdat er momenteel onvoldoende duidelijk is welke therapie bij carcinomen het beste kan worden gegeven.

Colon- en rectumcarcinoom

De carcinogenese van colorectale tumoren is een meertrapsproces van zowel moleculaire als morfologische veranderingen. Verreweg de meeste colorectale carcinomen ontstaan uit adenomateuze poliepen, zodat het opsporen en verwijderen van die afwijkingen theoretisch de morbiditeit en mortaliteit wel zou moeten doen afnemen.²⁴ Adenomateuze poliepen komen veel vaker voor dan de maligne colontumoren: in de leeftijdsgroep 50-70 jaar heeft 30-50 procent van de personen een of meer adenomateuze poliepen. De cumulatieve incidentie van colorectale carcinomen bedraagt voor de leeftijd <75 jaar 4 procent bij mannen, met 2 procent cumulatieve sterfte, en 3 procent bij vrouwen met 1,3 procent sterfte.

Voor screening zijn twee tests beschikbaar – een indirecte en een directe methode –, die eventueel ook in combinatie kunnen worden gebruikt. De indirecte methode bestaat uit het aantonen van bloed in de

Tabel 2 Leeftijdsspecifieke prevalentie (in procenten) van prostaatcancer op basis van de synthese van acht obductiestudies¹⁷

Leeftijdsgroep	Gemiddeld	Klein volume (<0,5 ml)	Groot volume (>0,5 ml)
40-49	12	7,2	4,8
50-59	15	9,0	6,0
60-69	22	13,2	8,8
70-79	39	23,4	15,6
80+	43	25,8	17,2

ontlasting, als verklikker van slijmvliesafwijkingen; de directe methode bestaat uit een endoscopie, waarbij adenomateuze lasies of asymptomatische carcinomen kunnen worden opgespoord en poliepen verwijderd.

De occultbloedtest (OBT) is eenvoudig en goedkoop, maar heeft twee belangrijke problemen: een te lage sensitiviteit en een te lage specificiteit.²⁵ De sensitiviteit is laag door diverse oorzaken: bloedverlies treedt vooral op bij grote en geïlcereerde afwijkingen en als het al optreedt, is het intermitterend. De detectiefrequentie van poliepen en tumoren is derhalve laag (voor poliepen >1 cm: 5-24 procent; carcinomen 22-50 procent).²⁵ Ook de non-specificiteit van de OBT is een probleem. Bloedverlies in de tractus digestivus is immers geen zeldzaamheid. Juist omdat de sensitiviteit laag is, wordt de test herhaald, waardoor de specificiteit nog verder daalt, met als gevolg hoge percentages onnodige endoscopische en/of radiodiagnostische onderzoeken.

Endoscopische onderzoek is als screeningstest noch eenvoudig, noch goedkoop, noch weinig belastend.²⁶ Vooral de sensitiviteit is veel hoger dan die van OBT. Er bestaat endoscopisch onderzoek van alleen het sigmoïd (tot circa 55-60 cm van de anus) of van het gehele colon (colonoscopie). Sigmoidoscopie is eenvoudiger en minder belastend, maar mist de proximale in het colon gelegen afwijkingen (circa een derde van alle tumoren). Colonoscopie is een belastend en tijdrovend onderzoek, dat alleen voldoende betrouwbaar kan worden verricht door een ervaren gastro-enteroloog. De aanwezigheid van een adenomateuze poliep in het distale deel kan tijdens sigmoidoscopie als verklikker dienen voor de aanwezigheid van een meer proximale in het colon gelegen neoplastisch proces. Met sigmoidoscopie kan men zo ongeveer 70 procent van alle colontumoren (poliepen en carcinomen) op het spoor komen.

Niet-gerandomiseerde onderzoeken, waarin de *effectiviteit* van screening werd onderzocht, gaven steeds als grootste probleem de grote aantallen fout-positieve uitkomsten en bijbehorende aanvullende

onderzoeken. In drie recente gerandomiseerde onderzoeken waarbij met OBT werd gescreend, werd een geringe afname van de kankersterfte bij de onderzochte groep gezien.²⁷⁻²⁹

Conclusie

Op dit moment ontbreken argumenten om tot grootschalig bevolkingsonderzoek over te gaan. De screeningsmethode met OBT heeft een te lage sensitiviteit en genereert door de lage specificiteit zeer veel onnodige onderzoeken. Het opsporen en verwijderen van elke adenomateuze colonpoliep zou leiden tot een enorme overbehandeling. Gegeven de geringe daling van de sterfte, de onvermijdelijke overbehandeling en de vele onnodige onderzoeken door fout-positieve uitkomsten, is het de vraag of screening van alle personen boven bijvoorbeeld 50 jaar wel kosten-effectief is.³⁰ Het identificeren van risicogroepen (bij hereditaire of familiale belasting, adenomateuze poliep in het colon) die vervolgens periodiek onderzocht worden, lijkt een betere strategie.

Hoe kan screening de gezondheid schaden?

Kankerscreening is een medaille met twee kanten. De positieve kant is dat er levens mee gered kunnen worden; de andere kant is dat daarvoor uiteenlopende offers moeten worden gebracht.

In de eerste plaats geldt bij screening op bevolkingsniveau een lage prevalentie van het betreffende gezwel. De kans is dus groot dat de meeste mensen met een afwijkende screeningstest toch geen kanker zullen hebben. Om die afwezigheid van ziekte vast te stellen, zullen ze veelal een onderzoek moeten ondergaan, waarbij een naald-, tang- of chirurgisch biopt moet worden genomen, met alle ongemakken van dien. Tussen het bericht van de afwijkende test en de geruststellende biopsieuitslag hebben de betreffende personen angstgevoelens, die vaak niet direct verdwijnen na een goede uitslag.³¹ Geruststellende voorlichting is in de meeste gevallen gerechtvaardigd.

In de tweede plaats zijn er de zogenaam-

de labelingseffecten bij mensen die inderdaad blijken te lijden aan kanker of een premaligne aandoening. Zij voelen zich minder gezond, hebben meer angsten en doen een groter beroep op de gezondheidszorg, en omgekeerd doen artsen bij hen meer onderzoek ter uitsluiting van eventuele metastasen. De diagnose kanker heeft ook sociale en verzekeringsgeneeskundige implicaties.

Als derde probleem geldt dat een deel van de gedetecteerde afwijkingen zonder screening geen klachten zouden hebben gegeven en het leven van de patiënt niet zouden hebben bedreigd. Het stempel ziek wordt immers op de patiënt gezet, zodra bij weefselonderzoek afwijkingen in de biopsie worden gevonden. Voor screening kan een aangepaste definitie van ziekte noodzakelijk zijn om personen te behoeven voor onnodige angsten en overbodige therapie. Een dergelijke discussie is momenteel gaande over het carcinoma in situ van de mamma.³² Omgekeerd geldt voor een deel van de individuen dat ontdekking van kanker via screening niet leidt tot genezing. Wél is de ziekteperiode daardoor langer geworden.

Een vierde kwestie is dat veel mensen geneigd zijn een normale uitkomst van een screeningstest te beschouwen als een 'gezondheidscertificaat'. Hierdoor kunnen zij in de uitslag een argument zien om maar door te gaan met een ongezonde levensstijl en/of te lang wachten met het raadplegen van een arts als er wel klachten komen.

Tenslotte zijn er de schadelijke nevenwerkingen van de onderzoeken zelf (met name bij mammografie de stralenbelasting).

Er is weliswaar al uiteenlopend onderzoek verricht naar de verschillende nadelige effecten van screening, maar dat is feitelijk nog onvoldoende. Graag zou men willen beschikken over eenduidig meetbare parameters om de eventuele nadelige gevolgen te objectiveren. Bij de traditionele analyses van kankerscreening zijn materiële kosten en gewonnen levensduur goed te kwantificeren, maar de sociale en psychologische kosten en de eventuele verdrin-

ging van curatieve zorg zijn minder gemakkelijk te verdisconteren. Toch zijn deze van groot belang. Ook is permanent onderzoek nodig van de kwaliteit van de screening. Half werk is gevaarlijk.

Conclusies

Op intuïtieve gronden is vroegtijdige interventie bij een groep ziekten als kanker aantrekkelijk, zeker omdat de curatieve behandelingsmogelijkheden de afgelopen decennia nauwelijks zijn verbeterd. Mede daardoor lijkt de vroegtijdige interventie een doctrine te zijn geworden, waarbij andersdenkenden het risico lopen als ketter te worden beschouwd.³³ Die doctrine wordt versterkt doordat met intensieve diagnostiek grote hoeveelheden verborgen ziekte worden ontsloten, die vervolgens met schijnbaar gunstiger resultaten kunnen worden behandeld.³⁴ Voor alle vormen van kanker waarbij op dit moment populatiescreening wordt toegepast of ernstig overwogen, geldt dat er zeker een heilzaam effect mag worden verwacht, maar alleen bij een beperkt deel van de onderzochte populatie. Een ander deel overlijdt uiteindelijk toch aan de gevolgen van de maligne aandoening, ondanks screening, terwijl een deel van de tumoren ook beter zou zijn geworden zonder screening (of nooit bekend zou zijn geworden). Kankerscreening leidt dus per definitie tot overbehandeling. Dat probleem wordt nog versterkt doordat bij bepaalde vormen van screening ook grote aantallen premaligne afwijkingen worden ontdekt en behandeld, waarbij men zich steeds meer afvraagt in hoeverre dergelijke afwijkingen enige serieuze bedreiging voor de patiënt vormen.

Wat betekent dit nu allemaal voor de dagelijkse praktijk van de huisarts?

In het algemeen is het bovenstaande een argument om bij diagnostisch onderzoek even zorgvuldig als terughoudend te zijn. De huisarts wordt veel vaker geconfronteerd met klachten die mogelijk wijzen op een maligne tumor dan dat er werkelijk sprake is van kanker. Afzonderlijke klachten hebben derhalve een lage voorspellen-

de waarde (<5 procent).³⁵ Bij klachten of symptomen is uitsluitend daarop gerichte diagnostiek volstrekt gerechtvaardigd. Bij een oudere man die om andere redenen dan urologische klachten het spreekuur van de huisarts bezoekt, is het 'voor alle zekerheid' laten bepalen van PSA echter onverstandig. Het grote risico bestaat immers dat klinisch irrelevante carcinomen onnodig worden behandeld, met alle ernstige bijwerkingen van dien.

Waar, zoals bij mammascreening, betrouwbare argumenten voor screening bestaan, is het gewenst alleen binnen het kader van het tweejaarlijkse bevolkingsonderzoek bij niet-symptomatische vrouwen mammografieën te laten verrichten. In geval van een sterk belaste familie-anamnese is extra alert zijn gerechtvaardigd, maar gelden bij vrouwen onder de 50 jaar dezelfde detectieproblemen door te hoge mammasiteit bij mammografie als bij bevolkingsonderzoek. Alleen in een zeer beperkt aantal gevallen is genetische screening terecht; 5 procent van de borstkankerincidentie wordt toegeschreven aan erfelijke factoren.

Op basis van de huidige onderzoeksgegevens zijn er thans geen argumenten om een bevolkingsonderzoek op prostaat- of colon/rectumkanker te propageren. Wel belangrijk is voorlichting over risico's (seksueel gedrag en cervixcarcinoom) en aandacht te geven aan de groep met een duidelijke erfelijke of familiale belasting (colon- en rectumcarcinoom). Is de betekenis van diagnostiek bij het opsporen van preklinische ziekteverschijnselen nog niet aangetoond of omstreden, dan kan alleen in trial-verband diagnostisch onderzoek worden verricht.

Het aloude dictum *primum non nocere* blijft nog steeds van kracht.

Dankbetuiging

Met dank aan dr. A.P.M. Melman, huisarts te Voorschoten, voor zijn kritische commentaar bij de totstandkoming van dit manuscript.

Literatuur

- 1 Stewart-Brown S, Farmer A. Screening could seriously damage your health. *BMJ* 1997; 314: 533-4.
- 2 Skrabanek P. False premises and false promises of breast cancer screening. *Lancet* 1985; ii: 316-20.
- 3 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968. p. 26-7.
- 4 Potosky AL, Miller BA, Albersten PC, Kramer BC. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 548-52.
- 5 Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996; 275: 913-8.
- 6 Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273: 289-94.
- 7 Bouter LM, Van Dongen MCJM. Epidemiologisch onderzoek: opzet en interpretatie. Houten: Bohn, Stafleu, Van Loghum: 1995. p. 322-7.
- 8 McGregor JE, Campbell MK, Mann EMF, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial cancer in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308: 1407-11.
- 9 Giard RWM, Coebergh JWW, Wijnen JA. Tegenvallende effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 317-21.
- 10 Raffle AE, Alden B, Mackenzie EFD. Detection rates for abnormal smears: what are we screening for? *Lancet* 1995; 345: 1469-73.
- 11 Raffle AE. The economics of screening [editorial]. *Cytopathology* 1996; 7: 227-30.
- 12 Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-54.
- 13 Van der Maas PJ. Screening: mogelijkheden en valkuilen. In: Van der Poel BNM, redactie. *Ontwikkelingen in de geneeskunde* 1995. Rotterdam, 1995.
- 14 Wright CJ, Mueller CB. Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet* 1995; 346: 29-32.
- 15 De Koning HJ, Coebergh JWW, Van Dongen JA. Current controversies in cancer. Is mass screening for breast cancer cost-effective? *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1835-44.

-
- 16 Healy B. BRCA genes – bookmaking, fortunetelling, and medical care. *N Engl J Med* 1997; 336: 1448-9.
 - 17 Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med* 1997; 126: 394-406.
 - 18 American College of Physicians. Screening for prostate cancer *Ann Intern Med* 1997; 126: 480-4.
 - 19 Middleton RG. Prostate cancer: are we screening and treating too much? *Ann Intern Med* 1997; 126: 465-7.
 - 20 The prostate question, unanswered still [editorial]. *Lancet* 1997; 349: 443.
 - 21 Woolf SH. Should we screen for prostate cancer? *BMJ* 1997; 314: 989-90.
 - 22 Adami HO, Baron JA, Rothman KJ. Ethics of prostate cancer screening. *Lancet* 1994; 343: 958-60.
 - 23 Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 1995; 333: 1401-5.
 - 24 Toribara NW, Sleisenger MH. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 861-7.
 - 25 Ahlquist DA. Fecal occult blood testing for colorectal cancer. Can we afford this? *Gastroenterol Clin N Am* 1997; 26(part II): 41-55.
 - 26 Lieberman D. Endoscopic screening for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 1997; 26: 71-83.
 - 27 Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
 - 28 Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
 - 29 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.
 - 30 Lieberman D, Sleisenger MH. Is it time to recommend screening for colorectal cancer? *Lancet* 1996; 348: 1463-4.
 - 31 Cuckburn J, Stapales M, Hurley S, De Juiise T. Psychological costs of screening mammography. *J Med Screening* 1994; 1: 7-12.
 - 32 Foucar E. Carcinoma-in-situ of the breast: have pathologists run amok? *Lancet* 1996; 347: 707-8.
 - 33 Sweeney KG, Pereira Gray DJ, Evans PH, Steele RJF. The doctrine of early intervention. *BMJ* 1996; 313: 1097-8.
 - 34 Welch HG. Questions about the value of early intervention. *N Engl J Med* 1996; 334: 1472-3.
 - 35 Holtedahl K. Early diagnosis of cancer in general practice. A manual. Berlin: Springer, 1990. ■