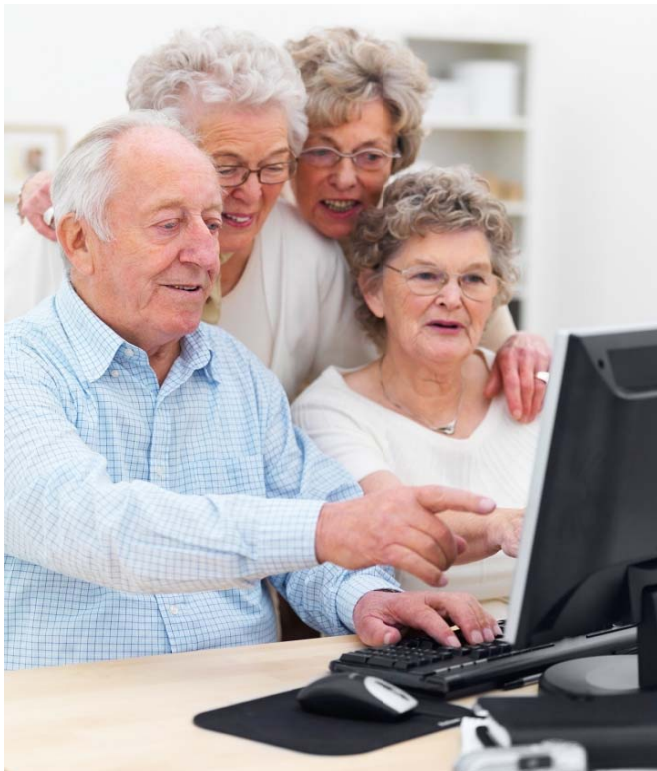


OPSPORING VAN BORSTKANKER TUSSEN 70 EN 74 JAAR

SYNTHESE



OPSPORING VAN BORSTKANKER TUSSEN 70 EN 74 JAAR SYNTHESE

FRANÇOISE MAMBOURG, JO ROBAYS, SOPHIE GERKENS



■ VOORWOORD

Keuzes maken in de zorg – het lijkt snel op discriminatie, zeker wanneer de keuze gebeurt op basis van leeftijd. Hoe kan men bijvoorbeeld verantwoorden om aan een oudere patiënt de terugbetaling voor een dure hartingreep te ontzeggen, louter omwille van een leeftijdscriterium, ook al is hij of zij voor het overige nog in goede algemene toestand? Dergelijke denkpijlen roepen steevast een verhitte maatschappelijke discussie op, gevoed vanuit soms diametraal tegenover mekaar staande waardensystemen.

Met deze studie over het al dan niet aanbieden van een georganiseerde borstkankerscreening aan vrouwen tussen de 70 en 74 jaar begeven we ons dus andermaal op glad ijs. Maar ook om andere redenen moeten we hier extra waakzaam zijn. Zoals bij elke georganiseerde opsporing richt men zich tot mensen die a priori geen gezondheidsklachten hebben en dus ook niet noodzakelijk om dit onderzoek gevraagd hebben. Het adagium *primum non nocere* is hier dus des te belangrijker.

Ook op het vlak van het te gebruiken argumentarium staan we voor een bijzondere uitdaging. De clinicus is immers doorgaans veel vertrouwer met de logica van de diagnosestelling bij een persoon met klachten dan met deze van screening. In het eerste geval is het risico op vals positieve resultaten niet alleen kleiner, maar het wordt duidelijk ook als minder belangrijk gezien dan het risico op een vals negatief resultaat, namelijk het missen van een diagnose. Dit verklaart mede waarom de nadelen van screening systematisch worden onderschat. Bovendien laat het onderwerp de publieke opinie zeker niet onberoerd, er wordt druk rond gelobbyd en het ligt (dus) ook politiek gevoelig.

Ook al mobiliseert men alle op dit moment voorhanden zijnde wetenschappelijke bevindingen om een advies te funderen, toch kan men niet hopen dat hiermee de controverse zal ophouden. Alleen durven we hopen dat we met dit rapport beantwoorden aan wat men in een dergelijk debat van een wetenschappelijk adviesorgaan mag verwachten.

Jean-Pierre CLOSON
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ SYNTHESE

INHOUDSTAFEL

1.	CONTEXT	4
2.	ONDERZOEKSVRAGEN	4
3.	BESCHRIJVING VAN DE PROBLEMATIEK	4
3.1.	INTUÏTIEVE BENADERING	4
3.2.	EPIDEMIOLOGISCHE BENADERING.....	5
	3.2.1. Doel op korte termijn	5
	3.2.2. Uiteindelijk doel	5
	3.2.3. Vals-positieven en overtollige diagnoses.....	6
4.	METHODOLOGIE	7
4.1.	RAMING VAN DE VOORDELEN VAN SCREENING	7
	4.1.1. Daling van de mortaliteit.....	7
	4.1.2. Verbetering van de levenskwaliteit van patiënten.....	7
4.2.	RAMING VAN DE NADELEN VAN SCREENING	8
	4.2.1. Vermindering van de levenskwaliteit van patiënten	8
4.3.	BENADERING DOOR MODELLISERING	8
	4.3.1. Meting van de levenskwaliteit	8
	4.3.2. Beschrijving van het product	9
	4.3.3. Basishypothesen	11
	4.3.4. Gegevensinvoer voor het model	11
	4.3.5. Sensitiviteitsanalyse	11
5.	RESULTATEN	12
6.	BESPREKING	12
6.1.	LEVENSJAREN TOEVOEGEN?.....	12
6.2.	TOEVOEGEN VAN LEVENSKWALITEIT AAN LEVENSJAREN?	13
	6.2.1. Minder agressieve behandelingen?	13



6.2.2.	Vals-positieven	13
6.2.3.	Overtollige diagnoses en behandelingen	13
7.	CONCLUSIES	13
7.1.	MOET MEN DE SCREENING UITBREIDEN TOT DE LEEFTIJD VAN 74 JAAR?	13
7.2.	WAT MOET MEN ZEGGEN TEGEN EEN PERSOON DIE OM SCREENING VRAAGT?.....	14
7.3.	KERNBOODSCHAPPEN	14
8.	REFERENTIES	16



1. CONTEXT

Het KCE publiceerde al drie rapporten over borstkankerscreening. Het basisrapport, gepubliceerd in 2005 (KCE-rapport nr. 11) betrof borstkankerscreening in het algemeen, in de bevolking zonder risicofactoren. Borstkankerscreening bij vrouwen in de leeftijdsklasse van 40-49 jaar was het onderwerp van een gedeeltelijke bijwerking gepubliceerd in 2010. In dit rapport (KCE-rapport nr. 129) beval het KCE geen systematische screening aan bij vrouwen jonger dan 50 jaar. Het derde rapport (KCE-rapport nr. 172), gepubliceerd in 2012, stelde het probleem van de opsporing van vrouwen die een verhoogd risico op borstkanker hebben. In dit rapport wordt onderzocht of men de georganiseerde borstkankerscreening moet uitbreiden naar vrouwen van 70 tot 74 jaar.

Deze vraag wordt vaak gesteld aan politici omwille van de stijging van de levensverwachting van de vrouwelijke bevolking. Hoewel de meeste groepen die actief zijn bij screening deze uitbreiding vragen, zijn de openbare instanties hierover minder unaniem. Slechts vier lidstaten van de Europese Unie richten zich op de leeftijdsgroep van 70-74 jaar (Frankrijk, Nederland, Spanje en Zweden)¹. De andere landen benadrukken dat het noodzakelijk is om de vrouwen te informeren en de beslissing samen met hen te nemen.

2. ONDERZOEKSVRAGEN

Moet de georganiseerde borstkankerscreening worden uitgebreid tot de leeftijd van 74 jaar? Als het antwoord op deze vraag negatief is, wat moet men dan zeggen tegen een persoon die om deze screening vraagt?

De eerste vraag heeft meer specifiek betrekking op de openbare instanties en de tweede op de zorgverleners.

3. BESCHRIJVING VAN DE PROBLEMATIEK

3.1. Intuïtieve benadering

Op intuïtief vlak heeft borstkankerscreening zeker zin. De media zijn meestal erg enthousiast over screening. Deze houding werd aangetoond door Schwartz begin 21^{ste} eeuw². Een enquête uitgevoerd in de Verenigde Staten toonde aan dat 87% van de volwassenen van oordeel was dat screening een goed idee is. Drie vierde van de ondervraagde personen verklaarde dat het opsporen van kanker in een vroeg stadium in de meeste gevallen levens redt. Het enthousiasme van de respondenten was zo groot dat voor de meesten van hen screening geen te nemen beslissing was, maar een morele verplichting³.

Deze algemene houding die we als volgt kunnen samenvatten "vroegtijdige opsporing van kankers kan levens redden", kan onrealistische verwachtingen wekken bij vrouwen. Silverman realiseerde telefonische interviews om te evalueren hoe vrouwen borstkanker en het voordeel van screening via mammografie zien. De meeste respondenten beschouwden borstkanker als een uniform progressieve ziekte en geloofden dat alle kankers beginnen met een geneesbare en stille vorm⁴. Samengevat, deze vrouwen waren van oordeel dat indien borstkanker niet wordt opgespoord door een mammografie en vroegtijdig behandeld, de kanker groeit, zich vermeerderd en doodt. Omwille van deze opvattingen, gaan vrouwen ervan uit dat gevorderde kankers (en zonder enige twijfel de meeste dodelijke kankers) samenhangen met het falen van vroegtijdige opsporing.

Schwartz beklemtoonde dat 94% van de vrouwen niet weten dat screening kankers kan opsporen die zich nooit zullen ontwikkelen. Bovendien is 92% van de respondenten ervan overtuigd dat mammografie ongevaarlijk is voor een persoon die geen borstkanker heeft⁵.

Het medisch korps zelf begrijpt de screening niet altijd op een adequate manier. Daardoor blijven talrijke medici zich concentreren op het percentage gediagnosticeerde kankers (tussentijds doel), terwijl het uiteindelijke doel van de opsporing het verlagen van de mortaliteit is. Anderzijds lijken medici gevoeliger voor het risico van het miskennen van



een kanker (vals-negatief) dan voor de risico's die samenhangen met vals-positieve resultaten.

3.2. Epidemiologische benadering

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij de vrouw. In België werden 10.849 gevallen van borstkanker gediagnosticeerd in 2008. Meer dan drie vierde van de borstkankers wordt gediagnosticeerd na de leeftijd van 50 jaar. Het gemiddelde ogenblik van de diagnose is 62 jaar. De incidentie van borstkanker is **370,7/100.000** in de groep vrouwen van 70 tot 75 jaar⁶.

Nochtans verschilt het relatieve aandeel van mortaliteit veroorzaakt door borstkanker in het totale percentage mortaliteit in functie van de leeftijd. In 1999 was borstkanker verantwoordelijk voor 18% van de overlijdens bij vrouwen van 50 tot 54 jaar, 13% in de groep van 60 tot 64 jaar en 6% in de groep van 70 tot 74 jaar (KCE-rapport nr.11). In 2006 bedroeg dit percentage 14% voor vrouwen van 50 tot 54 jaar, 12% voor de groep van 60 tot 64 jaar, 7% voor de groep van 70 tot 74 jaar en 5% voor de groep van 75 tot 79 jaar⁶.

Essentiële kenmerken van screening:

1. Screening is bedoeld voor personen in goede gezondheid **In tegenstelling tot een patiënt die zijn arts raadpleegt omwille van een klacht of een symptoom, wordt ervan uitgegaan dat een persoon die deelneemt aan een screening niet lijdt aan de ziekte die wordt opgespoord.**
2. Screening heeft als doel om op korte termijn de afwezigheid van de ziekte te bevestigen.
3. Screening heeft als uiteindelijk doel de mortaliteit/morbiditeit die samenhangt met de ziekte te verminderen.
4. Het principe "primum non nocere" (in ieder geval geen kwaad doen) is vooral van toepassing op screening.

Wij wensen eraan te herinneren dat op duizend gescreende vrouwen tussen 70 en 74 jaar, meer dan 990 geen borstkanker hebben.

3.2.1. Doel op korte termijn

Screening heeft als doel om de afwezigheid van de ziekte te bevestigen. De persoon die aan screening deelneemt, geniet van "het vermoeden van onschuld" wat betreft borstkanker. Daarentegen wordt de patiënt die zijn arts raadpleegt omdat hij een klacht heeft of omdat hij iets ongewoon heeft opgemerkt, "verdacht" van ziekte. Het doel van de arts en de middelen die hiertoe worden gebruikt, staan in deze twee situaties diametraal tegenover elkaar. In het geval van het scherpstellen van een diagnose heeft de arts de plicht om alle middelen in te zetten om een etiologie te vinden voor de klacht of het symptoom. In het geval van screening daarentegen, heeft de arts de plicht om alleen de onontbeerlijke onderzoeken uit te voeren. De bedoeling hiervan is om de risico's en ongemakken van screening voor de vrouwen die geen borstkanker hebben zo gering mogelijk te houden.

Omdat de opleiding van artsen voornamelijk gebeurt in hospitalen bij zieken gaat deze verandering van gezichtspunt volledig in tegen de intuïtie van een clinicus.

3.2.2. Uiteindelijk doel

Diagnosticeren van kanker in een vroeg stadium vooraleer de ziekte zich kan ontwikkelen en uitzaaien (metastasen) is het basisprincipe van borstkankerscreening. Daarom verwacht men dat screening de mortaliteit die specifiek gekoppeld is aan de ziekte zal verminderen, en bijgevolg ook de totale mortaliteit. Het feit dat de gebruikte technologie toelaat om weinig gevorderde, en dus mogelijk nog geneesbare laesies te diagnosticeren, vormt een tussenstap in dit proces. Het betreft hier dus een noodzakelijke voorwaarde die echter onvoldoende is⁷.

Men kan ook de hypothese vooropstellen dat screening de morbiditeit die gepaard gaat met de ziekte vermindert, doordat het mogelijk wordt om minder invasieve behandelingen te gebruiken (gedeeltelijke mastectomie in plaats van totale mastectomie) en doordat men een deel van de progressie naar metastatische fasen kan voorkomen.



3.2.3. Vals-positieven en overtollige diagnoses

Vooraleer een georganiseerde screening in te voeren, is het nodig er zeker van te zijn dat de verhouding voordelen/nadelen van screening overhelt naar de kant van de voordelen. Om dit te doen moet de grootte van de daling van de mortaliteit het verlies aan levenskwaliteit compenseren veroorzaakt door ongemakken en risico's van de screening.

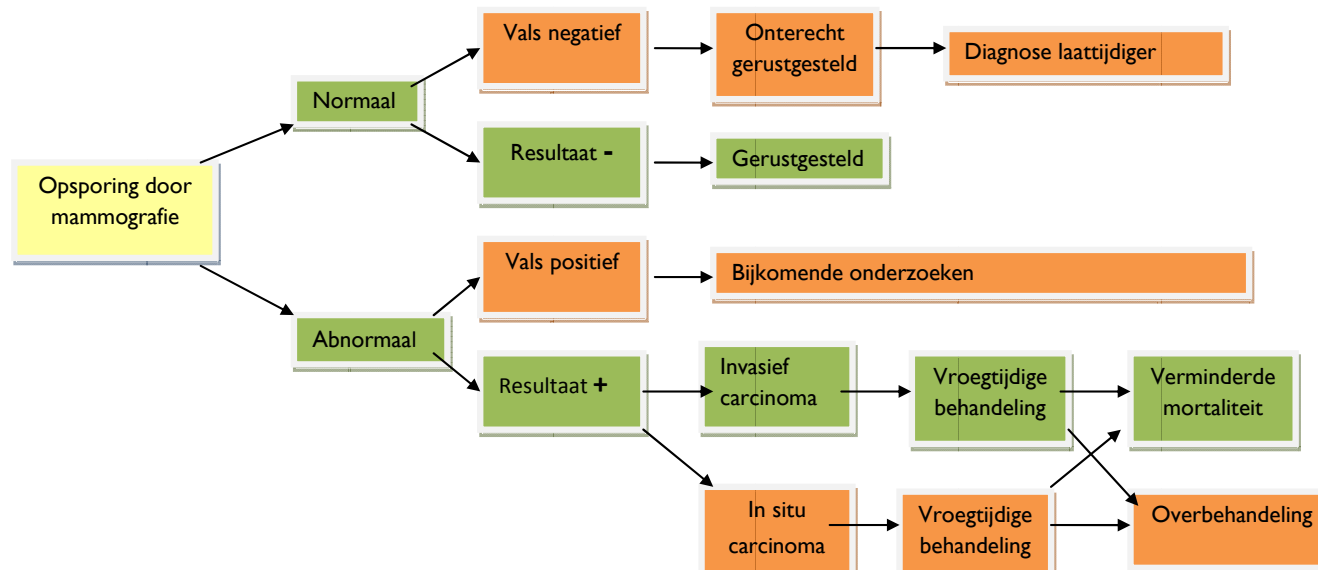
De zogenaamd "vals-positieve" resultaten (vermoeden van kankerlaesies zonder de aanwezigheid van kanker) zijn de ongewenste negatieve gevolgen van borstkankerscreening die het vaakst voorkomen. Deze vals-positieve resultaten zorgen voor heel veel angst en het uitvoeren van bijkomende onderzoeken.

Meer nog dan de vals-positieve resultaten is vooral het risico van overtollige diagnose het grootste risico van screening bij vrouwen van 70

tot 74 jaar. Overtollige diagnose kan worden gedefinieerd als het diagnosticeren van kanker waarvan de evolutie zodanig is dat ze zich nooit klinisch zou manifesteren wanneer er geen screening zou hebben plaatsgevonden⁸. Dit risico is des te groter naarmate de kanker slechts traag evolueert en de levensverwachting van de persoon laag is. Vooral dit risico is weinig bekend bij de bevolking. Zeer weinig vrouwen weten inderdaad dat sommige kankers zo langzaam evolueren dat, zelfs al worden ze niet behandeld, ze geen invloed zouden hebben op de gezondheid⁹.

Dit rapport heeft tot doel om de voor- en nadelen te bepalen (zie Fig. 1) van deze screening om ze in perspectief te kunnen plaatsen en ervoor te zorgen dat de voordelen grotendeels opwegen tegen het risico van verlies van levenskwaliteit.

Figuur 1 - mogelijke voor- en de nadelen van screening.





4. METHODOLOGIE

We hebben elementen voor een antwoord op voorgenoemde vragen gezocht in de klinische literatuur, in modelleringsstudies en in nationale en internationale gegevens. Dit onderzoekswerk werd uitgevoerd volgens de bij het KCE geldende procedures. Ze worden gedetailleerd beschreven in hoofdstuk 2 van het wetenschappelijk rapport.

4.1. Raming van de voordelen van screening

4.1.1. Daling van de mortaliteit

De meest bewijskrachtige gegevens met betrekking tot borstkankerscreening komen uit acht gerandomiseerde gecontroleerde studies. Op basis van deze studies kunnen twee belangrijke vaststellingen worden gedaan:

1. Screening zorgt voor een daling van de mortaliteit met 23% over een opvolgingsperiode van 13 jaar voor vrouwen ouder dan 50 jaar die elke twee jaar een screening ondergingen.
2. Deze daling van de mortaliteit komt 4 tot 7 jaar na de screening tot uiting. Dit moet in perspectief geplaatst worden ten opzichte van de levensverwachting van de doelpopulatie. De gemiddelde levensverwachting in deze leeftijdscategorie is 16 jaar op 70 jaar en 13 jaar op 74 jaar (Belgische gegevens voor 2009).

De bewijskrachtige gegevens van deze gerandomiseerde gecontroleerde studies kunnen geen antwoord geven op onze basisvraag. Slechts één enkele gerandomiseerde studie, de Zweedse "Two County"-studie, bevatte ook vrouwen in de leeftijdscategorie van 70 tot 74 jaar en het aantal zeventigjarigen dat aan deze studie deelnam was te laag (10.000 voor de twee groepen) om een statistisch significant effect op de mortaliteit te kunnen aantonen. Bovendien werd deze studie gehinderd door methodologische bias.

4.1.2. Verbetering van de levenskwaliteit van patiënten

Hoewel screening als doel heeft kleine tumoren aan te tonen, is een van de verwachte voordelen dat het zal toelaten om minder agressieve behandelingen te gebruiken. Noch de gegevens afkomstig uit gerandomiseerde gecontroleerde studies, noch feitelijke gegevens verzameld in België laten toe om deze verwachtingen te bevestigen.

Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken hebben noch het percentage recidieven, noch de evolutie naar metastatische stadia van de ziekte gekwantificeerd. Op deze basis kan de hypothese van een daling van de morbiditeit dus noch worden ontkracht, noch bevestigd. Daarentegen werd een verlies van levenskwaliteit door metastasen wel in het hieronder beschreven model opgenomen.

De Belgische gegevens waarover wij momenteel beschikken laten ons niet toe om deze bewering te valideren. De meest recente gegevens (KCE-rapport 150) maken gewag van 58% conservatieve chirurgie versus 38% totale mastectomieën in de minder gevorderde stadia (Stadia I en II). Bijna 90% van de vrouwen die een conservatieve chirurgische ingreep ondergingen, kregen ook een behandeling met radiotherapie, 38% van hen kregen een neo-adjuvante behandeling met chemotherapie en 41% een hormonale behandeling.



4.2. Raming van de nadelen van screening

4.2.1. Vermindering van de levenskwaliteit van patiënten

Screening veroorzaakt een vermindering van de levenskwaliteit van een deel van de gescreende personen. Dit kan worden verklaard door een reeks factoren:

1. De vals-positieve resultaten van screening worden door de patiënten ervaren als terecht-positieve resultaten gezien zolang de bijkomende onderzoeken ze niet hebben kunnen ontcrachten. Ze veroorzaken ongerustheid met betrekking tot borstkanker en de invasieve procedures zoals puncties.
2. De overtollige diagnoses en behandelingen die erop volgen (overdiagnose en overbehandeling (voor meer details zie het wetenschappelijk rapport), leiden tot ernstige ongerustheid en zware behandelingen waaronder borstamputaties die geen invloed hebben op de overleving van de persoon.
3. Een voortijdige diagnose kan leiden tot het verlies van meerdere levensjaren in goede gezondheid. Screening heeft als doel om kanker vroeger op te sporen dan met een klinische diagnose. De patiënte wordt hierdoor vroeger in haar leven ziek van kanker. Wanneer deze patiënte overlijdt aan een oorzaak die niets te maken heeft met haar kanker, dus voordat die kanker de kans kreeg te evolueren, zou ze enkele jaren te vroeg "aan kanker geleden hebben" terwijl deze voortijdige diagnose en behandeling geenszins een invloed had op haar levensverwachting¹⁰.

4.3. Benadering door modellisering

Met voornoemde literatuuronderzoeken konden we de verhouding tussen voor- en nadelen niet afwegen en daarom hebben we hiervoor een specifiek model uitgewerkt. Voor het uitwerken van dit model was het nodig studies te zoeken met betrekking tot de levenskwaliteit van vrouwen tijdens de screening en de levenskwaliteit van patiënten tijdens hun ziekte.

4.3.1. Meting van de levenskwaliteit

Er zijn verschillende instrumenten beschikbaar voor het meten van de levenskwaliteit. Bepaalde instrumenten zijn specifiek aangepast aan de ziekte zoals bijvoorbeeld de vragenlijst met betrekking tot de levenskwaliteit van patiënten die aan borstkanker lijden van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Deze hulpmiddelen evalueren het beeld dat de patiënte heeft van haar lichaam, haar psychologisch functioneren, de angst voor hervallen... Het is echter niet mogelijk om met deze multidimensionele gezondheidsgegevens rekening te houden in een model. Ze moeten worden omgezet in een globale index voor levenskwaliteit, nl. de Quality-Adjusted Life-Year (QALY). De QALY's zijn het aantal levensjaren met een goede levenskwaliteit.

De farmaco-economische aanbevelingen van het KCE gaan ervan uit dat de vragenlijst EQ-5D een van de beste hulpmiddelen is die beschikbaar is voor het evalueren van de QALY's. Met dit hulpmiddel wordt de levenskwaliteit gekoppeld aan de gezondheidstoestand rekening houdend met vijf elementen: mobiliteit, autonomie van de persoon, dagelijkse activiteiten, pijn/hinder, angst/depressie. Voor elk van deze elementen zijn meerdere antwoorden mogelijk. Die verwijzen naar de ernst van het probleem (geen probleem, enkele problemen, matige problemen, ernstige problemen). Deze vragenlijst wordt voorgelegd aan de betrokken populatie, dus voor screening aan een populatie van vrouwen die niet aan borstkanker lijden, en voor de ziekte zelf aan een populatie patiënten met borstkanker. Via het literatuuroverzicht konden drie studies worden opgespoord die aan onze inclusiecriteria voldeden. Op basis van deze studies worden de variaties in levenskwaliteit bij zeventigjarigen als volgt geraamd:

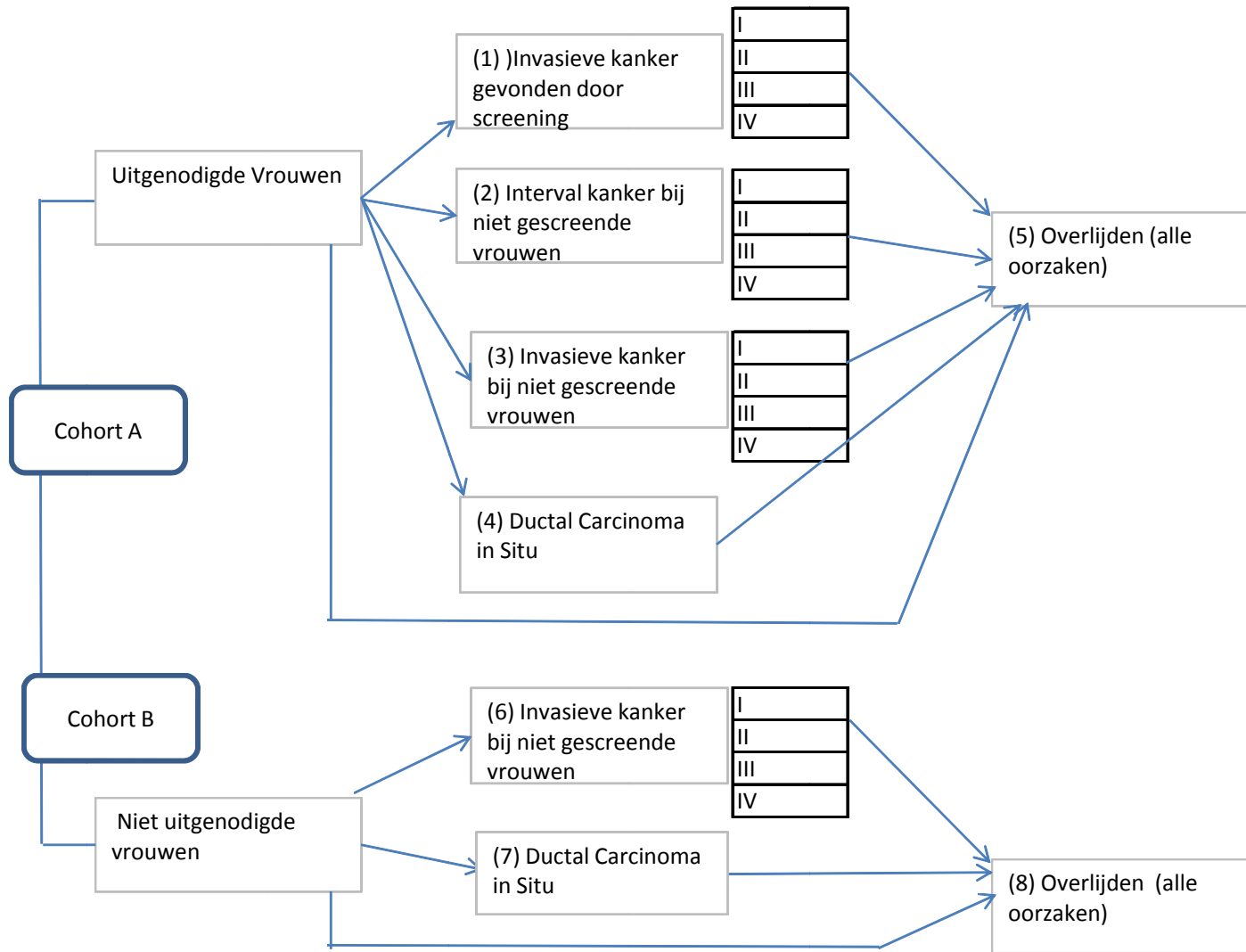


1. Het verlies aan levenskwaliteit voortvloeiend uit een vals-positief screeningresultaat wordt geraamd op 16% tijdens de periode die nodig is om dit vals-positieve resultaat te ontcrachten. In België duurt die periode gemiddeld 45 dagen (min. 36, max. 54 dagen) volgens de gegevens van het Intermutualistisch Agenschap (IMA).
2. Voor de kankerpatiënten, en tijdens het eerste jaar volgend op de diagnose (bij om het even welke behandeling), wordt het verlies aan levenskwaliteit geraamd op 16% voor de stadia I,II,III en op 18% voor de stadium IV. Tijdens de volgende jaren wordt het verlies aan levenskwaliteit geraamd op 6% voor de stadia I,II,III. Dit verlies blijft stationair (18%) voor de stadium IV.

Omdat aan deze benadering verschillende beperkingen verbonden zijn, moeten deze cijfers met de nodige omzichtigheid worden geïnterpreteerd. Het betreft hier resultaten uit Angelsaksische landen. De gebruikte vragenlijst, nl. EQS-5D, meet de algemene gezondheidsdimensies en niet de dimensies die specifiek zijn voor borstkanker. De maatregelen met betrekking tot de patiënten houden slechts in geringe mate rekening met de impact op korte termijn van de diagnose en de chirurgie. Deze vragenlijst werd gebruikt tijdens ambulante consultaties en de resultaten ervan weerspiegelen dus niet de levenskwaliteit van ernstig zieke patiënten die zich niet meer kunnen verplaatsen. Het bijzondere karakter van de gebruikte studie zou de geringe wijziging in levenskwaliteit kunnen verklaren die werd vastgesteld tussen patiënten met borstkanker en de algemene populatie of tussen patiënten met metastasen en zij die geen metastasen ontwikkelden.

4.3.2. Beschrijving van het product

Het model bevat twee theoretische cohorten. Deze twee cohorten zijn samengesteld uit 100.000 vrouwen waarvan de evolutie wordt gevolgd tot aan hun overlijden. Hieronder vindt u het schema dat deze evolutie weergeeft.





Cohort A illustreert de hypothese van een uitbreiding van de georganiseerde screening tot 74 jaar. Het cohort is samengesteld uit vrouwen die uitgenodigd werden om deel te nemen aan screening. Sommigen van hen namen deel (uitgenodigd/deelnemer) en anderen niet (uitgenodigd/niet-deelnemer). De kankers die zich voordeden in het cohort werden geïnventariseerd. Het betreft hier kankers die werden gediagnosticeerd tijdens de screening (1), of kankers die werden gediagnosticeerd in het interval tussen twee screenings (2), of kankers die gediagnosticeerd werden in de groep van de uitgenodigden/niet-deelnemers (3). De ductale carcinomen in situ tenslotte kunnen voorkomen in de groep uitgenodigden/deelnemers net zoals bij de groep van de uitgenodigden/niet-deelnemers (4). De overgrote meerderheid van de vrouwen die dit cohort uitmaakten overleden aan een andere aandoening dan borstkanker (5).

Cohort B (controle-cohort) komt overeen met de huidige situatie. De leden van dit cohort werden niet uitgenodigd voor de screening. Sommige vrouwen werden getroffen door een invasieve kanker (6), andere door een ductaal carcinoom in situ (7). De overgrote meerderheid van de vrouwen die dit cohort uitmaakten overleden aan een andere aandoening dan borstkanker (8).

Borstkanker evolueert in vier stadia (I, II, III, IV). Stadium I is het minst gevorderde stadium. Overleving is per definitie minder goed en de behandeling is des te zwaarder en meer invasief wanneer de kanker zich in een meer gevorderd stadium bevindt op het moment van de diagnose.

4.3.3. Basishypothesen

De basishypothese is de volgende: bij de kankers die worden opgespoord door screening, is het percentage weinig gevorderde kankers (stadia I en II) groter dan bij kanker die klinisch gediagnosticeerd wordt. Alle voordelen van screening komen voort uit de verschillen tussen de verdeling van de stadia (stage-shift) volgend op de screening.

De andere weerhouden hypothese is dat de overleving en de levenskwaliteit van de vrouwen uitsluitend afhankelijk is van het stadium van de tumor en de leeftijd van de vrouw op het ogenblik van de diagnose, of dit nu al dan niet volgt op een screening.

De cohorten werden jaar na jaar opgevolgd in functie van de overgangparameters zoals het aantal vrouwen dat elk jaar getroffen wordt (incidentie) en het overlevingspercentage in functie van het kankerstadium.

4.3.4. Gegevensinvoer voor het model

Om deze oefening te kunnen doen, hebben we zo goed mogelijk de Belgische gegevens in ons model ingevoerd. Deze parameters worden gedetailleerd beschreven in hoofdstuk 3.3 van het rapport.

De levensverwachting van de onderzochte populatie is afkomstig van de overlevingstabellen van de vrouwelijke populatie van dezelfde leeftijdsgroep. De incidentie van kanker in functie van de leeftijd en de stadia van de ziekte is afkomstig van het Belgisch Kankerregister (Vlaamse Gemeenschap). De gegevens met betrekking tot de screening zijn afkomstig uit de huidige programma's (vrouwen van 50-69 jaar in Wallonië, Brussel en de Vlaamse Gemeenschap).

Voor elk compartiment van het model werd de levenskwaliteit gemeten. Het model bevat een basisscenario (base case) dat overeenstemt met de meest aannemelijke situatie.

"In wezen zijn alle modellen vals, maar sommige zijn nuttig"^a

4.3.5. Sensitiviteitsanalyse

In ons model zijn we uitgegaan van een zeker aantal simplificerende hypothesen omwille van de gegevens waarover we beschikten, en de noodzaak om te vermijden een te complex model te gebruiken. Deze keuze veroorzaakt onzekerheid die verband houdt met de structuur van het model, met de goede keuze van de parameters en met de bron van de informatie. Om aan deze verschillende soorten onzekerheden het hoofd te kunnen bieden, hebben we een diepgaande sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij we gebruik maakten van verschillende scenario's. Deze verschillende scenario's worden gedetailleerd beschreven in tabel 3.2 van het wetenschappelijk rapport.

^a citaat toegeschreven aan de statisticus George Box.



5. RESULTATEN

Het basisscenario toont dat uitbreiding van de screening tot 74 jaar 1,3 overlijdens zou kunnen voorkomen per 1000 deelnemende vrouwen, hetgeen een daling van de sterfte met 21% vertegenwoordigt. Het aantal gewonnen levensjaren wordt geraamd op 13,1 en de winst in QALY op 3,9.

Deze sensitiviteitsanalyse omvat een pessimistisch scenario en een optimistisch scenario.

Het pessimistisch scenario gaat uit van een hypothese met een overtollige diagnose van 20%, een percentage vals-positieven van 10% waardoor een verlies van levenskwaliteit wordt veroorzaakt van 0,19 dat gedurende 54 dagen aanhoudt (de tijd nodig om de resultaten te ontcrachten). Op de gescreende groep werd de verdeling van de opgespoorde kankers per stadia die momenteel wordt vastgesteld in het kader van de in Vlaanderen georganiseerde screening (50-69 jaar), toegepast. Dit pessimistisch scenario raamt een winst van 8,7 levensjaren, maar een **verlies van 3,1 QALY** per 1000 vrouwen die aan de screening deelnamen. Dit betekent dat in bepaalde omstandigheden - en we blijven hierbij zeker realistisch - de screening kan leiden tot een daling van de levenskwaliteit.

Het optimistisch scenario gaat uit van een hypothese met een overtollige diagnose van 3%, een percentage vals-positieven van 2% waardoor een verlies van levenskwaliteit wordt veroorzaakt van 0,13 dat gedurende 36 dagen aanhoudt. Dit scenario past op de gescreende groep de verdeling per stadia toe die momenteel wordt vastgesteld in het kader van de in Nederland georganiseerde screening (70-74 jaar). Dit optimistisch scenario raamt een winst van 17,0 levensjaren en een winst van 16,2 QALY per 1000 vrouwen die aan de screening deelnamen. Dit betekent dat het nodig is om gedurende vijf jaar 62 vrouwen voor een screening uit te nodigen om een QALY te winnen.

6. BESPREKING

De resultaten van het hierboven beschreven model wijzen erop dat, wat de basissituatie betreft, de winst in levensjaren 13 jaar bedraagt per 1000 gescreende vrouwen. Dit resultaat blijft betrouwbaar doorheen gans de sensitiviteitsanalyse. De QALY daarentegen variëren aanzienlijk in functie van de gekozen hypothesen, gaande van een relatief geringe winst tot, volgens sommige geloofwaardige hypothesen, een verlies aan levenskwaliteit.

6.1. Levensjaren toevoegen?

De verhoging van de levensverwachting van de vrouw is één van de argumenten die worden gebruikt om borstkankerscreening uit te breiden tot vrouwen die ouder zijn dan 69 jaar. Dit argument gaat uit van de veronderstelling dat de populatie van de zeventigjarigen dezelfde kenmerken heeft als de populatie van de zestigjarigen. Dit is helemaal niet het geval voor het aantal vrouwen dat overlijdt en hun doodsoorzaak.

Het aantal overlijdens vastgesteld in de leeftijdsgroep van 70-79 jaar is tweeënhalf keer zo hoog als die in de leeftijdsgroep van 60-69 jaar. De Belgische populatie verliest 4% van haar effectieve leden tussen 50 à 59 jaar, 8% tussen 60 à 69 jaar en 20% tussen 70 à 79 jaar (Belgian life table 2009).

De oorzaken van het overlijden verschillen eveneens. In België wijzigt het percentage overlijdens door borstkanker van 13% tussen 60 en 64 jaar naar 6% van alle overlijdens tussen 70 en 75 jaar. Op die leeftijd zijn de mortaliteit door kanker, en de cardiovasculaire mortaliteit praktisch gelijk en elk verantwoordelijk voor meer dan een derde van alle overlijdens. In het overlijdenspercentage daalt het aandeel van borstkanker dus met de leeftijd (KCE-rapport nr. 11).



6.2. Toevoegen van levenskwaliteit aan levensjaren?

6.2.1. Minder agressieve behandelingen?

Naast de winst in levensjaren is het voornaamste voordeel dat wordt verwacht van screening de mogelijkheid om minder agressieve behandelingen toe te passen. Echter, noch de gegevens afkomstig van gerandomiseerde gecontroleerde studies, noch de feitelijke gegevens die werden verzameld in België, konden deze verwachting bevestigen.

6.2.2. Vals-positieven

In ons model vertegenwoordigden de "vals-positieve" diagnoses een belangrijke bron van verlies aan levenskwaliteit. Een hoog percentage vals-positieve resultaten (dat tot 10% kan bedragen) gecombineerd met een relatief lange wachtpriode (gemiddeld 45 dagen) voor bijkomende onderzoeken kan leiden tot een totaal negatief screeningresultaat in termen van QALY. Als men erin slaagt om dit percentage binnen de Europese normen te houden (3,5%) zoals dit het geval is in één regio van het land (in Vlaanderen), is de winst aan QALY 3 op 1 000 vrouwen.

6.2.3. Overtollige diagnoses en behandelingen

Het risico van overtollige diagnoses is het grootste risico van screening voor zeventigjarigen. Wanneer we een percentage over-diagnose van 3% toepassen, kan men zich eraan verwachten dat in elk cohort van 100.000 vrouwen, 108 bijkomende vrouwen een diagnose van kanker zullen krijgen en waarschijnlijk een behandeling zullen ondergaan. Als we een percentage over-diagnose van 10% toepassen, stijgt dit aantal tot 367.

Anderzijds worden alle vrouwen bij wie de diagnose van kanker wordt gesteld door middel van screening, twee tot drie jaar eerder ziek dan in het geval van een klinische diagnose. Dit heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van de levensjaren die zij nog hebben.

7. CONCLUSIES

7.1. Moet men de screening uitbreiden tot de leeftijd van 74 jaar?

De conclusie van deze studie is dat het antwoord op deze vraag neen is. Deze uitspraak is enerzijds gebaseerd op de resultaten van het model en anderzijds op de specifieke context van deze vraag. De resultaten van het model tonen een winst van 13 levensjaren aan per 1000 gescreende vrouwen. Sommige hypothesen, die helemaal niet onrealistisch zijn, wijzen er echter op dat het netto-resultaat van een uitbreiding van de screening een algemeen verlies in levenskwaliteit kan veroorzaken. Deze resultaten zijn dus als zodanig niet doorslaggevend in de bijzondere context van een georganiseerde screening. Georganiseerde screening richt zich per definitie op een individu die geen enkele klacht, noch vraag heeft. Deze specificiteit houdt in dat men des te meer waakzaamheid moet in acht nemen op het vlak van ethische principes¹¹. Drie ethische basisprincipes zijn met name op screening van toepassing: het principe van weldoen of geen schade toebrengen, het principe van rechtvaardigheid of van billijkheid en het principe van respect voor autonomie¹².

Het principe van weldoen of geen schade toebrengen wordt als volgt gedefinieerd: "Ten eerste geen kwaad doen, in ieder geval geen kwaad doen (primum non nocere) Dit moet gepaard gaan met een plicht tot weldoen die samengaat met een houding van welwillendheid"¹². Het principe van rechtvaardigheid of billijkheid is: "deze bezorgdheid die de collectieve dimensie van gezondheidsproblemen laat tussenbeide komen met van een voorkeur voor de meest zwakken, de meest achtergestelden"¹².

Het doel van het organiseren van screening is het verbeteren van het welzijn van de bevolking door voortijdige overlijdens te voorkomen. De resultaten die via het model werden verkregen lieten echter niet toe om uit te sluiten dat in sommige gevallen screening de levenskwaliteit van de onderzochte leeftijdsgroep negatief zou kunnen beïnvloeden. In deze omstandigheden zou dit kunnen leiden tot een schending van het basisprincipe: "primum non nocere" (in ieder geval geen kwaad doen).



Anderzijds is screening duidelijk minder doeltreffend voor vrouwen met een lagere levensverwachting. Dit verschil in doeltreffendheid bestaat zeker ook bij de andere leeftijdsgroepen, maar minder uitgesproken. Het respecteren van het principe van rechtvaardigheid of billijkheid blijkt dus een bijkomende reden te zijn om negatief te antwoorden op de gestelde vraag.

7.2. Wat moet men zeggen tegen een persoon die om screening vraagt?

De context van deze vraag onderscheidt zich van vorige vraag op twee punten: het individu zelf is hier vragende partij en het probleem moet op individueel vlak worden geëvalueerd. Het principe van het respecteren van de autonomie is zeer goed van toepassing in deze situatie. Dit principe wordt als volgt gedefinieerd: "het respecteren van de persoon is het basisprincipe, het respecteren van de autonomie van de persoon vloeit hieruit voort; het gaat om het erkennen van het vermogen van de individuele persoon om keuzes te maken voor zichzelf (zelfbeschikking en vrije keuze) en om zijn handelwijze te beheersen (zelfbestuur)¹²". Opdat de persoon een vrije keuze zou kunnen maken, is het belangrijk dat hij duidelijk en correct geïnformeerd wordt over de voor- en nadelen van screening in zijn persoonlijke situatie. Het recht op informatie (artikel 7) en het recht op geïnformeerde toestemming zijn beschreven in de Belgische wet betreffende de rechten van de patiënt. De geïnformeerde toestemming van de patiënte kan slechts worden verkregen na lezing van een informatieblad. Het gaat om een proces waarbij idealiter ook een uitwisseling van ideeën met de zorgverlener moet plaatsvinden

Tevens is het nuttig dat de arts voor zijn patiënte die om screening vraagt een strategie uitwerkt die de nadelen tot een minimum beperkt¹³. Zo kan een houding in drie stappen worden aanbevolen:

- Specifieke informatie voor de leeftijdsgroep
- Het nemen van een beslissing in functie van de persoonlijke beoordeling van de patiënte¹⁴.
- Oriëntatie van de persoon die screening wenst, naar een screening waarvan de modaliteiten de nadelen tot een minimum beperken.

De criteria die werden gedefinieerd in het kader van het Europese programma voorzien met name het toezicht op de technische kwaliteit van de gebruikte apparatuur, een dubbele lezing van de mammografieën en een optimalisatie van het trefpercentage¹. Aangezien in België de erkende mammografische afdelingen moeten beantwoorden aan welbepaalde criteria in het kader van het Europese programma, is het logisch om vrouwen die uitdrukkelijk om screening vragen naar deze structuren te oriënteren.

7.3. Kernboodschappen

Het doel van het organiseren van screening is het verbeteren van het welzijn van de bevolking door voortijdige overlijdens te voorkomen. Uiteraard zou het uitbreiden van de screening naar de leeftijd van 74 jaar het mogelijk maken om enkele levensjaren te winnen. Echter, de invloed van deze maatregel op de levenskwaliteit is duidelijk meer onzeker. Volgens billijke hypothesen zou deze interventie zelfs een verlies van levenskwaliteit kunnen veroorzaken. In deze omstandigheden zou de balans tussen de voor- en nadelen van screening eerder kunnen doorslaan naar de kant van een algemeen verlies van welzijn van de bevolking.



■ AANBEVELINGEN^b

- Het systematisch uitnodigen van vrouwen tussen 70 en 74 jaar om deel te nemen aan georganiseerde borstkankerscreening wordt niet aanbevolen.
- Als een vrouw boven de 70 jaar vraagt om een mammografie in het kader van een screening zal de arts erover waken dat de vrouw goed op de hoogte wordt gebracht van de voordelen en mogelijke nadelen die deze screening met zich mee kan brengen.
- Elke screeningsmammografie moet beantwoorden aan de Europese vereisten op het vlak van kwaliteit, met name: de controle en kwaliteit van de installaties, de dubbele lezing, de registratie en de optimalisering van het *recall*-percentage. Daarom zal de arts de vrouw die om een screening vraagt, doorverwijzen naar een structuur die aan deze kwaliteitsvereisten beantwoordt.
- Om het risico op een verlies aan levenskwaliteit te wijten aan vals positieve resultaten te minimaliseren is het belangrijk dat de proportie vrouwen die teruggeroepen wordt voor verder onderzoek zo laag mogelijk is en onder de Europese vereisten blijft (<5%).

^b Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen aan de overheid



8. REFERENTIES

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol.* 2008;19(4):614-22.
2. Schwartz LM, Woloshin S. News media coverage of screening mammography for women in their 40s and tamoxifen for primary prevention of breast cancer. *JAMA.* 2002;287(23):3136-42.
3. Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ, Jr., Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA.* 2004;291(1):71-8.
4. Silverman E, Woloshin S, Schwartz LM, Byram SJ, Welch HG, Fischhoff B. Women's views on breast cancer risk and screening mammography: a qualitative interview study. *Med Decis Making.* 2001;21(3):231-40.
5. Schwartz LM, Woloshin S, Sox HC, Fischhoff B, Welch HG. US women's attitudes to false positive mammography results and detection of ductal carcinoma in situ: cross sectional survey. *BMJ.* 2000;320(7250):1635-40.
6. Belgian Cancer Registry, editor. Cancer incidence in Belgium, 2004-2005. Brussels; 2008.
7. Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. [Breast cancer screening]. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2005 02/05/2005. KCE Reports 11 Available from: http://kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5221&CREF=9348
8. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms.[Erratum appears in *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):136]. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):738-47.
9. Woloshin S, Schwartz LM, Byram SJ, Sox HC, Fischhoff B, Welch HG. Women's understanding of the mammography screening debate. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1434-40.
10. Mandelblatt JS, Silliman R. Hanging in the balance: making decisions about the benefits and harms of breast cancer screening among the oldest old without a safety net of scientific evidence. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):487-90.
11. Doumont D, Verstraeten K. Enjeux éthiques du dépistage organisé. *Santé en Communauté Française.* 2012(7):3-7.
12. Gallois. Dépister les cancers, mais à quelle condition In: UNAFORMEC, editor. *Médecine.* Paris; 2005. p. 72-7.
13. USPSTF. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement *Annals of Internal Medicine* 2011(151):716-26.
14. Woloshin S, Schwartz LM. The benefits and harms of mammography screening: understanding the trade-offs. *JAMA.* 2010;303(2):164-5.



COLOFON

Titel:	Opsporing van borstkanker tussen 70 en 74 jaar
Auteurs:	Françoise Mambourg (KCE), Jo Robays (KCE), Sophie Gerkens (KCE)
Reviewers:	Frank Hulstaert (KCE), Pascale Jonckheer (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Externe experten:	Marc Arbijn (WIV - ISP), Martine Berlière (UCL Saint-Luc), Hilde Bosmans (UZ Leuven), Jean-Benoit Burrion (ASBL Brummammo), Joëlle Desreux (CHU Liège), André-Robert Grivegnée (Institut Jules Bordet), Patrick Neven (UZ Leuven), Myriam Provost (SSMG), Hubert Thierens (UGent), Reinhilde Van Eeckhoudt (WVG), Anne Vandenbroucke (UCL Saint-Luc), Geert Villeirs (UZ Gent).
Externe Validatoren:	Philippe Autier (IPRI-Lyon), Geert Page (Jan Yperman Ziekenhuis), Chantal Van Ongeval (KU Leuven)
Belangenconflict	Geen gemeld
Layout:	Ine Verhulst

Disclaimer

- **De externe experten werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:	26 april 2012
Domein:	Good Clinical Practice (GCP)
MeSH:	Breast Neoplasms ; Mammography ; Mass Screening
NLM classificatie:	WP 870 - Breast - Neoplasms
Taal:	Nederlands
Formaat:	Adobe® PDF™ (A4)



Wettelijk depot:

D/2012/10.273/21

Copyright

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Mambourg F, Robays J, Gerkens S. Opsporing van borstkanker tussen 70 en 74 jaar. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Report 176As. D/2012/10.273/21.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

