



Hoe onderzoeken we een screeningsprogramma?

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

In dit nummer van Minerva werd een RCT over ovariumkankerscreening kritisch besproken (1,2). Niettegenstaande men in de multimodale screeningsgroep (CA125-bepaling met gepaste opvolging) een gunstig resultaat vond op vlak van ziekte-specifieke mortaliteit na exclusie van prevalentie gevallen, blijven er te veel vragen onbeantwoord om tot een systematische screening over te gaan. Meer studies met langere follow-up zijn noodzakelijk.

Hier schuilt echter een dilemma: het feit dat men het nut van screening alleen kan onderzoeken op grote schaal en gedurende een lange periode, impliceert dat screening al geïmplementeerd moet zijn in het gezondheidszorgsysteem. Bovendien zijn screening en dus ook de onderzoeksresultaten zeer afhankelijk van de graad (het percentage) van deelname. Zo blijkt dat de rond 1960 gestarte cervixkankerscreening met de PAP-test nooit grondig werd onderzocht en dat prostaatkankerscreening pas achteraf wat nader werd bekeken met alle bias en controverse van dien (3-9).

Controverse bestaat er ook over het te gebruiken design om screening te onderzoeken. Omdat grote gerandomiseerde studies veel geld en logistiek vragen, wordt veelal geopteerd voor cohortstudies of case-control studies. Dergelijke observationele onderzoeksdesigns zijn echter onderhevig aan bias met soms tegengestelde resultaten als gevolg. De bivalente onderzoeksresultaten voeden vervolgens twee kampen: believers en non-believers. De huidige discussies over de voor- en nadelen van borstkankerscreening zijn hier een voorbeeld van (10-16).

In theorie gaat de voorkeur uit naar een gerandomiseerde studie, zeker wanneer er nog antwoorden moeten komen op vragen zoals het bepalen van het juiste screeningsinterval of het afkappunt van de gebruikte test. Zoals de interventiegroep moet ook de controlegroep binnen dezelfde gezondheidszorgstructuur en onderzoeksperiode ad random, eventueel in clusters, geselecteerd worden. Elk nieuw screeningsprogramma moet zo opgezet worden dat er van bij de start verschillende opties met elkaar vergeleken, gemonitord en bijgestuurd worden. We noemen dit 'comparative effectiveness research projects' of adaptieve vergelijkende effectiviteitstudies. De Noren hebben dit soort onderzoek opgezet om hun colonkankerscreeningsprogramma te optimaliseren. Alle personen tussen 50 en 74 jaar oud uit twee Noorse regio's werden gerandomiseerd in twee groepen: ofwel tweejaarlijkse iFOB-test ofwel eenmalige sigmoidoscopie. De sterfte door colonkanker werd gedurende 10 jaar opgevolgd. Binnen elke groep zette men kleinere RCT's op om specifieke vragen gerelateerd aan het screenen zelf te beantwoorden: angst en levensstijlveranderingen als gevolg van de screening, optimaliseren van de darmreiniging, enzovoort. Ook nieuwe testprocedures kunnen in de toekomst als nieuwe onderzoeksarm aan de lopende studie toegevoegd worden. Parallel met de RCT is er ook plaats voor observationele onderzoeksmethodes om bijvoorbeeld de endoscopische performantie te observeren en de kwaliteit van de uitvoering van het screeningsprogramma te beoordelen (3).

Bij screening opteert men meestal voor een specifieke test (met een laag aantal vals-positieven) maar dit gaat doorgaans ten koste van de sensitiviteit (met een hoger aantal vals-negatieven) (17-18). Er moet dikwijls gezocht worden naar de juiste test of opeenvolging van testen en naar het optimale afkappunt. Het probleem van vals-positieve en vals-negatieve onderzoeksresultaten moet dus nauwkeurig in kaart gebracht worden. Hun absolute aantallen zijn sterk afhankelijk van de prevalentie van de onderzochte aandoening. Vaak moeten veel gezonde mensen extra onderzoeken ondergaan terwijl slechts een kleine fractie uiteindelijk de gescreende ziekte zal hebben. Zelfs met een hoge specificiteit kan het aantal vals-positieven het aantal echt-positieven overstijgen.

Ook in een gerandomiseerde studie kunnen versturende factoren het gemeten effect vergroten of verkleinen. De voornaamste uitkomst bij screening is ziekte-specifieke en totale mortaliteit. Zo kunnen contaminatie van de controlegroep (opportunistische screening) of prevalentie gevallen bij de opstart

van de screening het gemeten effect verkleinen. 'Lead time bias', waarbij geen rekening wordt gehouden met een vroegtijdige diagnose die leidt tot een artificieel langere overleving, kan het gemeten effect overschatten (19). Factoren zoals 'length time bias', dat afhankelijk is van het interval tussen twee screeningsrondes en de groeisnelheid van de tumor (19), en misclassificatie van de doodsoorzaak kunnen het gemeten effect in beide richtingen beïnvloeden.

Als gevolg van de lange opvolgtijd zijn er tal van factoren die mee gemonitord dienen te worden zoals levensstijlveranderingen, vergrote aandacht voor de aandoening, verbetering van diagnose en behandeling. Zo is gebleken dat de toegenomen aandacht voor borstkanker door de introductie van borstkankerscreening, de verbetering van de resolutie van de mammografie, de betere therapie, en niet de screening op zich, de daling in sterfte door borstkanker verklaren (10-16). Het is dankzij de Noren die hun borstkankerscreeningsprogramma als studie hebben opgezet, dat we over deze gegevens beschikken (20).

Besluit

Als aan de essentiële basisvoorwaarden, de criteria van Wilson en Jungner (21), grotendeels voldaan is, moet er een screeningsprogramma opgestart kunnen worden waarbij een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek mogelijk is. Gaandeweg zullen de resultaten het screeningsprogramma dan moeten bijsturen. In geval van ovariumkanker is er nog aan te weinig essentiële criteria voldaan om reeds met de implementatie van start te gaan (22).

Referenties

1. Van Hal G. Ovariumkankerscreening? *Minerva* 2017;16(2):30-3.
2. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6
3. Bretthauer M, Hoff G. Comparative effectiveness research in cancer screening programmes. *BMJ* 2012;344:e2864. DOI: 10.1136/bmj.e2864
4. Spinnewijn B, Van den Bruel A. Prostaatkanker: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomised European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0810084
6. Weyler J. Screening naar prostaatkanker. *Minerva* 2003;2(7):106-9.
7. Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol* 2002;167:2427-34.
8. Weyler J. Prostaatkanker: kan screening de mortaliteit reduceren? *Minerva* 2001;30(3):127-31.
9. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1998 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.
10. Garmyn B. Effect van screeningsmammografie op lange termijn (29 jaar)? *Minerva* 2012;11(3):30-1.
11. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63. DOI: 10.1148/radiol.11110469
12. Lemiengre M. Nut van borstkankerscreening: toenemende onzekerheid. *Minerva bondig* 15/07/2014.
13. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014;348:g366. DOI: 10.1136/bmj.g366
14. Poelman T. Heeft het huidige borstkankerscreeningsprogramma nog een toekomst? [Editoriaal] *Minerva* 2014;13(6):66.
15. Michiels B. Screening naar borstkanker met mammografie. *Minerva bondig* 15/03/2014.
16. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858
17. Henrard G. Geneeskunde en statistiek: een haat-liefde verhouding. Vals-positieve testresultaten beoordelen. *Minerva* 2015;14(1):12-3.
18. Tosteson AN, Fryback DG, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. *JAMA Intern Med* 2014;174:954-61. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.981
19. Lemiengre M. 'Lead time bias' en 'length time bias' - Bias bij kankerscreening. *Minerva* 2012;11(7):90.
20. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363:1203-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1000727
21. Wilson JM, Jungner F. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*, No 34. Geneva, WHO 1968.
22. Michiels B. Preventie door screening? [Editoriaal] *Minerva* 2017;16(2):29-30