

## Lead time bias en length time bias

### Bias bij kankerscreening

Wanneer men kanker vroegtijdig wil opsporen door systematische screening kan men bij het bepalen van de overleving twee systematische fouten maken. Een eerste fout ('lead time bias') is de indruk van een langere overleving daar waar het alleen gaat om een vroegere diagnose en een langere ziekteduur voor de patiënt. Een tweede fout ('length time bias') is het gevolg van het door screenen selecteren van trager groeiende tumoren met een betere natuurlijke overleving, waardoor de langere overleving minder het gevolg is van screening, maar het gevolg is van de selectie van tumoren met een betere prognose.

#### Lead time bias

Kanker is een ziekte met verschillende stadia. De start is een cel die onttaardt, het eindstadium is overlijden door lokale uitbreiding of door metastasering. Ergens in de loop van dit proces meldt de patiënt zich bij de arts met een symptoom; bloedfluiten, buikpijn, plaslast, een knobbel die er voordien niet was. Een kortere of langere tijd nadien stelt men de diagnose.

Het doel van screenen is het punt van de diagnose te vervroegen tot voor het stadium dat zich klinische symptomen ontwikkelen. Bij kanker ontstaan symptomen meestal als gevolg van lokale doorgroei of door invloed op een vitale functie. De rationaliteit achter screening naar kanker is dat het ontdekken van kanker in een vroeger stadium gelijkstaat met het ontdekken van een kleine kanker met efficiëntere mogelijkheden bij de behandeling.

geboorte ——— a ——— b ——— c ——— dood

a: eerste kanker cel; b: tumor opspoorbaar via screening; c: eerste symptomen

De tekening stelt de theoretische levenslijn voor van een kankerpatiënt. Op het punt **a** ontstaat er een maligne degeneratie van een cel. Tijdens de eerste periode van lokale groei is het letsel meestal te klein om door een test te worden ontdekt. Vanaf het punt **b** wordt de tumor wel opspoorbaar door een geëigende opsporingstest. Hoe snel **b** ná **a** komt hangt af van het type kanker en van de gebruikte opsporingsmethode. Baarmoederhalskanker ontwikkelt zich in de transitiezone tussen het endometriumslijmvlies en het meerlagig niet-verhoord plaveiselcel epitheel van de uitwendige baarmoedermond. De gebruikte screeningstechniek is door middel van een borsteltje of spateltje cellen af te schrapen ter hoogte van deze transitiezone. Deze methode staat gelijk met rechtstreeks onderzoek en het punt **b** zal zich hier dan ook wellicht relatief dicht bij het punt **a** bevinden. Bij screening naar borstkanker is het zo dat zelfonderzoek door vrouwen meestal tumoren laat vinden van ongeveer één kubieke cm. Mammografie, eveneens een onrechtstreeks onderzoek, laat toe kankers te vinden die ontsnappen aan de gevoeligheid van zelfs geoefende handen. De kwaliteit van de methode doet **b** opschuiven in de richting van **a**.

*Als je op een bepaald punt om de 10 minuten een bus kunt halen dan zal je hem soms aan je neus zien voorbijrijden en soms zal hij samen met je aankomen, maar de gemiddelde wachttijd voor de passagiers zal vijf minuten zijn. Voor screening geldt hetzelfde.*

geboorte ——— a ——— b ——— c ——— dood  
 geboorte ——— a ——— b ——— s ——— c ——— dood  
 lead time

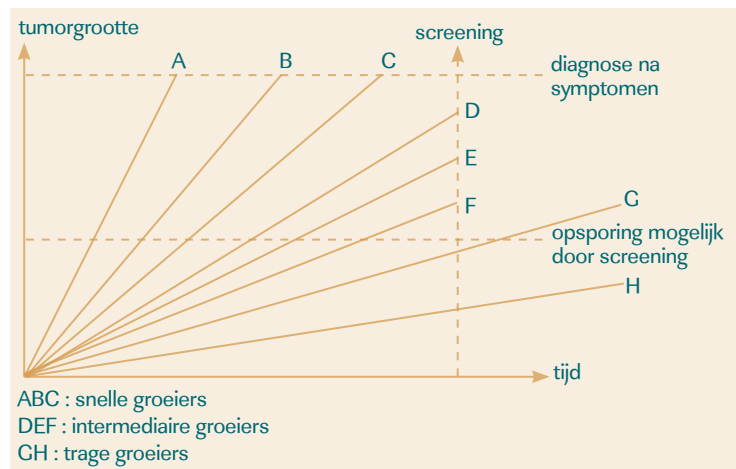
De risicopopulatie die men onderzoekt zal zich steeds tussen **b** (opspoorbaar) en **c** (symptomatisch) bevinden, maar gemiddeld zal ook hier de tijd tussen het moment van de screening en het moment dat zich symptomen zouden voordoen de helft zijn van de detecteerbare preklinische fase. Deze tijdsperiode vanaf de screening (**s**) tot het

M. Lemiengre

ogenblik dat zich theoretisch symptomen zouden voordoen (**c**) noemt men de 'lead time' of 'aanlooptijd'.

'Lead time bias' is dan de vertekening van de resultaten door de 'lead time' wanneer men de overleving van een gescreende populatie vergelijkt met de overleving van een niet gescreende populatie als controlegroep. De gemiddelde 'lead time' kan men berekenen door het bepalen van de incidentie van nieuw gevonden letsels bij opeenvolgende screeningsrondes. Door deze periode toe te voegen aan de overleving van de controlegroep neutraliseert men het effect van de 'lead time'. Doet men dat niet, dan wordt het effect van screening overschat (Garmijn 2012).

#### Length time bias



We weten dat tumoren die uitgaan van hetzelfde weefsel zich toch biologisch verschillend gedragen. Grosso modo stelt men dat er snelle groeiers (ABC) en trage groeiers (DEFCH) zijn. Het interval tussen de screeningsrondes bepaalt hoeveel snelle groeiers er zullen worden opgespoord in de detecteerbare preklinische fase (tussen punt **b** en **c**). Het screeningsinterval kiest men in functie van een veronderstelde winst in levensjaren, de haalbaarheid, de kost en het beperken van de negatieve gevolgen van screening (psychologische belasting, vals-positieven). Tumoren A, B en C zijn snelle groeiers en manifesteren zich binnen het screeningsinterval als intervaltumoren. D, E en F zijn intermediaire groeiers en de screening maakt ze zichtbaar voor ze zich klinisch manifesteren. G en H zijn trage groeiers die men op het ogenblik van de screening nog niet kan opmerken, ze vallen onder de screeningsdrempel. Screening zou dus minder agressieve tumoren uitselecteren met een natuurlijke betere prognose en dit in een vroeger stadium. Het vertekende effect hiervan op de resultaten van studies waarbij men de overleving vergelijkt tussen personen waarvan de tumor ontdekt werd tijdens screening en een controlegroep met personen bij wie de tumor werd vastgesteld wanneer hij zich klinisch manifesteerde, noemt men de 'length time bias'. Men kan hiervoor corrigeren wanneer men de overleving kent van snel groeiende tumoren en deze vergelijkt met de overleving van traag groeiende tumoren. Deze gegevens zijn ook afkomstig uit beschrijvend onderzoek en ook hier kunnen ongekende confounders zorgen voor de nodige bias.

Referenties en bron van de figuren: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)