



Zorgt kankerscreening voor gewonnen levensjaren?

Referentie

Brethauer M, Wieszczy P, Løberg M, et al. Estimated lifetime gained with cancer screening tests: a meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Intern Med 2023;183:1196-203.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.3798

Duiding

Veerle Piessens, huisarts, onderzoeker en praktijkassistent Ugent,
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Voor hoeveel levensverlenging zorgt kankerscreening met courant gebruikte screeningstests in de algemene bevolking vergeleken met geen screening na een opvolgperiode van 10 tot 15 jaar?

Achtergrond

De verschillende overheden van ons land organiseren momenteel bevolkingsonderzoeken naar borst-, colon- en cervixkanker (1). Ook adviseert de Europese raad aan de lidstaten om de implementatie van long-, prostaat-, en maagkankerscreening te verkennen (2). Kankerscreening wordt vaak gepromoot met de boodschap dat het levens redt. Voor borstkanker, colonkanker en longkanker tonen meta-analyses van gerandomiseerd onderzoek inderdaad aan dat screening de kankerspecifieke sterfte doet dalen (3-5). Maar, om de claim hard te maken dat kankerscreening levens redt, moet er eigenlijk ook een daling zijn van de totale mortaliteit. Totale sterfte is een objectievere uitkomstmaat dan ziektespecifieke sterfte. Het is immers niet altijd eenvoudig te beoordelen waaraan iemand juist gestorven is (6). Daarnaast bestaat er ook bezorgdheid dat daling in kankerspecifieke sterfte teniet wordt gedaan door een hogere sterfte als gevolg van andere oorzaken, direct of indirect gelinkt aan het screeningsproces (7). In 2015 bespraken we in Minerva een systematische review die met screening voor borstkanker en colonkanker wel een daling van ziektespecifieke maar niet van totale sterfte kon aantonen (8,9). Recent werd over dit onderwerp een nieuwe systematische review uitgevoerd die we hier verder zullen duiden (10).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Medline en Cochrane Library
- geen restricties in taal of publicatiedatum.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - RCT's en meta-analyses van RCT's
 - RCT's die het effect van kankerscreening met courant gebruikte screeningstests, zoals mammografie, fecaal occult bloedtest (FOBT), sigmoidoscopie, colonoscopie, longkankerscreening met CT, prostaatkankerscreening met PSA en cervixuitstrijkje met cytologie vergelijken met geen screening
 - de screening wordt uitgevoerd binnen relevante doelgroepen en met screeningsintervallen zoals aanbevolen in de richtlijnen

- de follow-up bedraagt 10 tot 15 jaar en heeft naast kankerspecifieke sterfte ook totale sterfte als uitkomstmaat
- exclusiecriteria:
 - RCT's die verschillende screeningsvormen met elkaar vergelijken (zonder controlegroep die niet gescreend wordt)
 - observationele studies of **modellerings-** en simulatiestudies
 - RCT's met verouderde screeningstests die niet meer aanbevolen worden
- uiteindelijke selectie van 18 RCT's, allemaal uitgevoerd in Europa of Noord-Amerika, met telkens één screeningstest: colonoscopie (N=1), sigmoïdoscopie (N=14), FOBT (N=4), mammografie (N=2), longkankerscreening met CT (N=3) en PSA-screening (N=4), aangevuld met 4 meta-analyses voor sigmoïdoscopie, FOBT, mammografie en PSA-screening en 1 RCT die meerdere screeningstests combineert (PSA-screening, longkankerscreening met RX, sigmoïdoscopie en ovariumkankerscreening met CA-125 en vaginale echografie)

Bestudeerde populatie

- algemene bevolking, tussen 40 en 80 jaar (leeftijdsgroepen varieerden licht per type screening)
- enkel voor longkankerscreening selecteerde men personen met een verhoogd risico op basis van rookgedrag (minstens 20 pakjaren en actueel roken of minder dan 10 jaar geleden gestopt met roken)
- de grootte van de onderzochte studiepopulaties varieerde per type screening, van ongeveer 20 000 personen in de longkankerscreeningsstudies tot 675 000 mannen in de prostaatkankerscreeningsstudies.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: gewonnen levensduur (in dagen) met screening versus geen screening op basis van gerapporteerde gegevens over relatieve reducties (uitgedrukt in RR of HR) voor globale mortaliteit tussen gescreende en niet-gescreende groepen en op basis van gemiddelde of mediane follow-upduur.

Resultaten

- alleen voor sigmoïdoscopie en voor de combinatie van sigmoïdoscopie en andere screeningstests zag men een statistisch significante toename in gewonnen levensdagen (zie tabel).

Tabel. Gewonnen levensduur (in dagen) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) tussen screening en geen screening voor verschillende kankers.

Kanker	Screeningstest	Gewonnen levensduur (in dagen)	95% BI
Borstkanker	Mammografie	0	-190 tot 237
Colorectale kanker	FOBT (1x/2j)	0	-164 tot 110
	FOBT (1x/j)	0	-55 tot 55
	Sigmoïdoscopie	110	0 tot 247
	Colonoscopie	37	-147 tot 147
Cervixkanker	Geen gegevens uit RCT's		
Prostaatkanker	PSA	37	-37 tot 73
Longkanker	CT	107	-286 tot 430
Meerdere kankers (prostaat, long, colorectaal en ovarium)	♂ PSA + RX thorax + sigmoïdoscopie ♂ CA-125 + vaginale echo + RX thorax + sigmoïdoscopie	123	6 tot 227

Besluit van de auteurs

De resultaten van deze meta-analyse suggereren dat het huidige bewijs geen onderbouwing biedt voor de stelling dat de klassieke kankerscreeningstests levens redden, behalve misschien voor colorectale kankerscreening met sigmoidoscopie.

Financiering van de studie

Niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

2 auteurs melden financiële middelen ontvangen te hebben van de bedrijfswereeld, maar niet gerelateerd aan dit onderwerp, 1 auteur was eerste auteur van een richtlijn over screening naar colorectaal carcinoom.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en meta-analyse past een getrapte strategie toe voor selectie en analyse. De auteurs zoeken naar zowel RCT's als meta-analyses over de verschillende vormen van kankerscreening. Ze selecteren eerst per screeningstest de geschikte originele RCT's en kijken dan naar de gepubliceerde meta-analyse over dezelfde screeningstest. De resultaten van de meta-analyse worden overgenomen wanneer ze gebaseerd zijn op de geselecteerde RCT's. Wanneer er geen geschikte meta-analyse beschikbaar is, voeren de auteurs zelf een meta-analyse uit. Dat geldt bijvoorbeeld voor longkankerscreening. De auteurs hadden de intentie om longkankerscreening met CT-thorax te vergelijken met geen screening, terwijl de bestaande meta-analyses ook de NLST-trial opnamen die CT-thorax vergeleek met RX-thorax (8). Voor sommige screeningsvormen is er slechts 1 RCT voorhanden en hiervan nemen de auteurs het resultaat dan rechtstreeks over.

Deze systematische review en meta-analyse scoort (laag tot) matig op de AMSTAR-2-criteria voor methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische tekortkomingen situeren zich op het vlak van rapporteren van geëxcludeerde studies, het beoordelen van het risico van bias en het ontbreken van een vooraf bepaald reviewprotocol. De auteurs vermelden nergens dat ze een vooraf geregistreerd onderzoeksprotocol hadden voor deze studie, waardoor er geen transparantie bestaat over de statistische analyses die ze van plan waren om uit te voeren. Ook geven ze geen overzicht van de geëxcludeerde studies en evenmin van de redenen voor exclusie. Tot slot doen ze geen beoordeling van het risico van bias van de geïncludeerde RCT's. In de meta-analyses die ze gebruikten, gebeurde wel een beoordeling van het risico van bias van de geïncludeerde RCT's. We kunnen het als een sterkte beschouwen dat de auteurs als inclusiecriteria kozen voor een follow-up van minimaal 10 jaar, terwijl andere onderzoekers ook studies met kortere opvolgperiode includeerden (5). Kankerscreening heeft immers een heel aantal jaren follow-up nodig alvorens het effect zichtbaar kan worden. Vroeger onderzoek toonde aan dat dit gemiddeld 10 jaar duurt (11). Wanneer zich al snel (bijvoorbeeld na 3 jaar) een mortaliteitsverschil aftekent bij kankerscreening wijst dit mogelijk op bias, door bijvoorbeeld problemen met de randomisering of interferentie met het parallel invoeren van andere interventies in de interventiegroep (12,13).

Beoordeling van de resultaten

Deze systematische review kan, behalve voor screenen met sigmoidoscopie, geen bewijs vinden dat kankerscreening een gunstig effect heeft op de levensverwachting. De resultaten liggen in lijn met deze van een systematische review uit 2015, tevens besproken in Minerva, die het effect op ziektespecifieke en totale sterfte onderzocht voor diverse vormen van screening, ook buiten het domein van kankerscreening, zoals screening van abdominaal aorta-aneurysma (8,9). In deze systematische review vond men voor geen enkele vorm van screening bewijs van een gunstig effect op totale sterfte (8,9). De huidige systematische review laat opnieuw zien dat het aantal studies die

adequaat het effect van screening op totale sterfte onderzochten, beperkt blijft. Meestal rapporteert men alleen ziektespecifieke sterfte en in de meeste studies wordt totale sterfte alleen als secundaire uitkomstmaat opgenomen. Hierdoor is de power vaak onvoldoende om een statistisch significant effect op totale sterfte te kunnen aantonen, zelfs met een inclusie tot 150 000 deelnemers in sommige studies. De belangrijkste verklaring voor het niet vinden van een effect op globale mortaliteit is het feit dat specifieke kankersterfte slechts een beperkt aandeel heeft in de totale sterfte van een populatie. Daarnaast is het effect op kankerspecifieke sterfte van het organiseren van een kankerscreeningsprogramma in een populatie op zich al vaak beperkt (20-25%). Dit betekent dat om te kunnen bewijzen dat een reductie in kankerspecifieke sterfte zich vertaalt in een lagere totale sterfte, we hiervoor studies met miljoenen deelnemers nodig zouden hebben om dit effect te kunnen aantonen (12). Dat de hier besproken systematische review voor de meeste vormen van kankerscreening geen effect op levensduur vond, kan dus betekenen dat het effect zo klein is dat het door de originele studies niet gecapteerd kan worden. Het kan er anderzijds ook op wijzen dat er binnen die leeftijdsgroep veel concurrerende doodsoorzaken zijn en dat er een inwisseling van doodsoorzaken gebeurt. Denk hierbij aan een roker die gescreend wordt op longkanker en later niet sterft door longkanker maar op ongeveer dezelfde leeftijd wel aan COPD. Tot slot moeten we ook rekening blijven houden met de hypothese dat het screeningsproces een verhoogd sterfterisico inhoudt wat een eventuele winst door vroegdetectie tenietdoet, zoals suïcide, cardiale sterfte, complicaties tijdens diagnostische ingrepen, enzovoort. De resultaten van deze systematische review en meta-analyse zijn vooral informatief op populatieniveau, bijvoorbeeld voor public health-verantwoordelijken die een nationaal screeningprogramma willen opstarten. Ze kunnen echter ook huisartsen helpen om zicht te krijgen over het effect van de implementatie van een screeningsprogramma in hun praktijk. Er is tot op vandaag geen bewijs dat het invoeren van kankerscreening in de praktijk enig verschil zal uitmaken in de levensverwachting van patiënten. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld een behandeling met statines voor primaire preventie bij personen met een hoog cardiovasculair risico. Deze preventieve interventie die in dezelfde leeftijdsgroep wordt aangeboden toont na 4 jaar wel een statistisch significante daling in totale mortaliteit (178 gewonnen levensdagen met 95% BI van 44 tot 281) (14). Het is dus belangrijk dat mensen goed geïnformeerd worden over de voor- en nadelen van kankerscreening alvorens ze de individuele keuze maken om al dan niet deel te nemen aan kankerscreening.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De bestaande Belgische kankerscreeningsrichtlijnen adviseren borst- (15), cervix- (16), en colonkankerscreening met iFOBT (17) aan. Geen enkel van deze richtlijnen geeft informatie over de impact op totale mortaliteit. De richtlijnen benadrukken dat burgers goede informatie moeten krijgen over de voor- en nadelen van screening zodat ze geïnformeerd kunnen kiezen om al dan niet deel te nemen aan screening. Voor prostaat- en longkankerscreening bestaan geen Belgische richtlijnen, maar het federaal kenniscentrum maakte wel een beslishulp voor prostaatkankerscreening (18) en recent ook een kosteneffectiviteitsanalyse over longkankerscreening, waarin ook gepleit wordt om patiënten goed te informeren (19).

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review en meta-analyse met verschillende methodologische beperkingen kunnen we besluiten dat er geen bewijs bestaat dat de courant gebruikte kankerscreenings, sigmoidoscopie uitgezonderd, levens zouden redden of voor levensverlenging zouden zorgen. De resultaten van een eerdere systematische review worden dus bevestigd na inclusie van recentere studies.

Referenties

1. Brussel: <https://www.bruprev.be/nl/bruprev>; Vlaanderen: <https://bevolkingsonderzoek.be/nl>; Wallonië: <https://www.cceref.org/pro>.
2. European Health Union: Commission welcomes adoption of new EU cancer screening recommendations. European Commission 9/12/2022. Url:
3. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5
4. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, et al. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e032773. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032773
5. Bonney A, Malouf R, Marchal C, et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD013829.pub2
6. Black WC, Haggstrom DA, Gilbert Welch H. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:167-73. DOI: 10.1093/jnci/94.3.167
7. Penston J. Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? Yes. *BMJ* 2011;343:d6395. DOI: 10.1136/bmj.d6395
8. Crismer A. Redt screening van asymptomatische volwassenen mensenlevens? *Minerva* 2015;14(7):79-80.
9. Saquib N, Saquib J, Ioannidis JP. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int J Epidemiol* 2015;44:264-77. DOI: 10.1093/ije/dyu140
10. Bretthauer M, Wieszczy P, Løberg M, et al. Estimated lifetime gained with cancer screening tests: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2023;183:1196-203. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.3798
11. National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:1732-42. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.044
12. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, et al. Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ* 2013;346:e8441. DOI: 10.1136/bmj.e8441
13. Baker SG, Kramer BS, Prorok PC. Statistical issues in randomized trials of cancer screening. *BMC Med Res Methodol* 2002;2:11. DOI: 10.1186/1471-2288-2-11
14. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376. DOI: 10.1136/bmj.b2376
15. Borstkankerscreening. Ebpracticenet. Domus Medica/SSMG 2016.
16. Cervixkankerscreening. Ebpracticenet. Domus Medica 2011.
17. Dikkedarmkankerscreening. Ebpracticenet. Domus Medica/SSMG 2018.
18. Focus op prostaatkanker. KCE, 2022. Url: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-01/KCE_Prostaatkanker_14HD_0.pdf
19. Longkankerscreening redt levens, maar heeft ook aanzienlijke nadelen. KCE 18/04/2024. Url: <https://kce.fgov.be/nl/over-ons/persberichten/longkankerscreening-redt-levens-maar-heeft-ook-aanzienlijke-nadelen>