

“Screening als principe”

G.J. den Heeten

25 juni

2015



Afscheidsrede prof. dr. G.J. den Heeten

25 juni 2015 15.00 uur

Aula van de UvA - Oude Lutherse kerk Singel 411 Amsterdam

Afscheidscollege G.J. den Heeten

Hoogleraar Radiologie AMC. (1998-2015)

Voorzitter Raad van Bestuur Landelijk Referentiecentrum voor het Bevolkingsonderzoek.

Nijmegen (LRCB). (2005-2015)

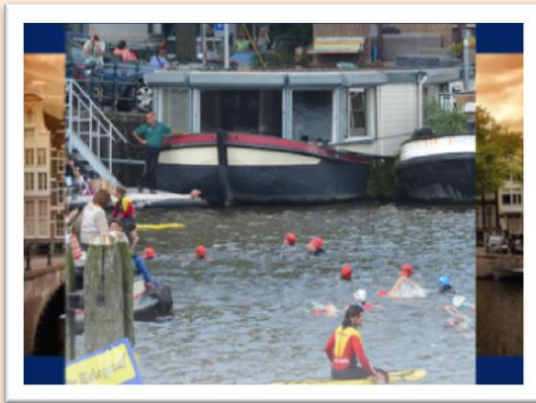
“Het principe van borstkankerscreening nog één keer uitgelegd”.

Het jaar 2015 is een gedenkwaardig jaar. Niet alleen omdat ik 65 jaar ben geworden, maar ook vanwege het feit dat 40 jaar geleden in 1975 werd gestart met de eerste regionale mammografische projecten in Utrecht en Nijmegen. Deze vormden de basis voor het latere bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland, waarvan de uitrol startte in 1990. Verder ben ik nu 10 jaar betrokken bij het Landelijk Referentiecentrum voor het Bevolkingsonderzoek, in Nijmegen. Dit centrum zal niet direct iedereen wat zeggen omdat we, gezien onze taak, een bestaan hebben buiten de schijnwerpers. We houden ons bezig met de medische en paramedische kwaliteitsbewaking van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. We verzorgen inwerkprogramma's voor professionals om ze klaar te stomen voor de specifieke achtergronden van een bevolkingsonderzoek. Er is een unieke positie voor ons centrum weggelegd op het punt van fysisch-technische kwaliteitsbewaking met een wekelijkse controle van de beeldkwaliteit en het certificeren en accepteren van nieuwe types mammografen indien deze na goedkeuring van het LRCB door de screeningsorganisaties worden aangeschaft voor screening. Vaak wachten ziekenhuizen ook met aanschaf op de beslissing van het LRCB ten aanzien van de apparatuur. De uitstralende werking van een goedkeuring door het LRCB is groot. Er zijn ongeveer 25 stafleden die er vanuit verschillende academische huizen worden gedetacheerd en er wordt samengewerkt met een vijftal radiologen, uit grote opleidingsziekenhuizen met grote mammapraktijken.

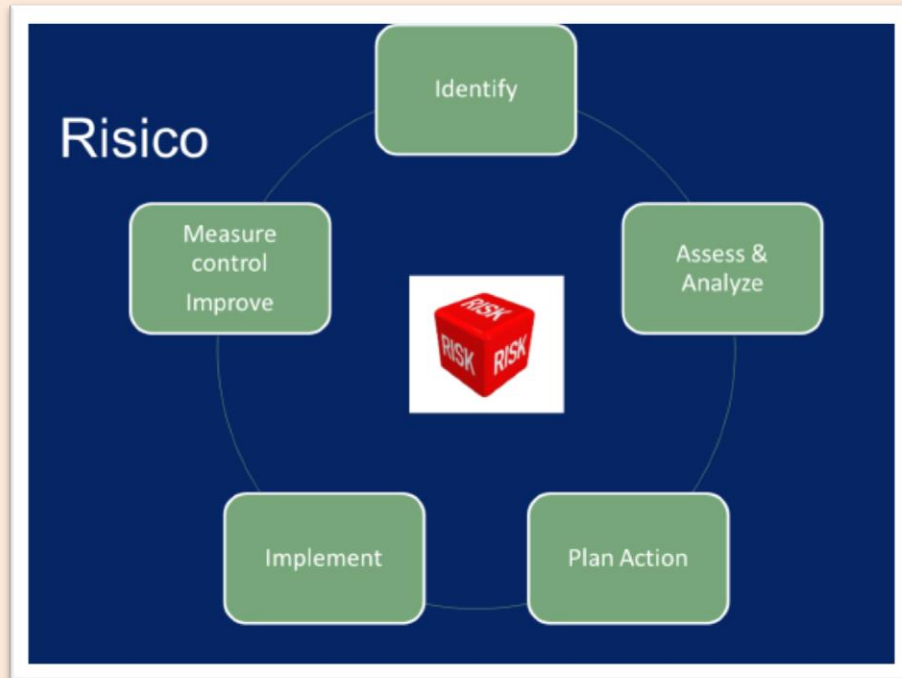


Risicomanagement

Borstkankerscreening zoals wij die in Nederland uitvoeren, is een vorm van risicomanagement. Dit fenomeen zit tot diep in de haarvaten van ons dagelijkse leven. We hebben vangrails, poetsen met fluor-tandpasta, hebben op vele plaatsen bliksemafleiders en ga zo maar door. We hebben er soms ook onwaarschijnlijk veel geld voor over om een risicofactor te bestrijden. Het meest kostbare en spectaculaire voorbeeld is het ondergronds brengen van hoogspanningskabels om een vermeende sterfte door radiofrequentie straling, te vermijden. De kosten die hiermee gepaard gaan overschrijden een miljard euro per vermeend vermeden sterfgeval. Een wat vrolijker effect van risicomanagement hebben we in Amsterdam gezien na het aansluiten van de woonboten en de grachtenpanden op het riool. De meesten van ons hadden nooit verwacht dat dat nog eens tot zwemwater zou leiden waarin sinds 2012 jaarlijks een zwemtocht door de Amsterdamse grachten wordt georganiseerd. Als je foto's uit de jaren zestig ziet, van de enorme rotzooi die in de grachten werd gesmeten, kan je dit nauwelijks geloven. We willen dit soort zaken het liefst zo snel mogelijk vergeten. Misschien geldt dit ook wel voor borstkanker.



Over welk risico praten we eigenlijk bij borstkanker? Het ultieme risico is: sterven aan een uitgezaaid of lokaal destructief doorgroeïend (invasief) mammacarcinoom. Het doel van een screeningsprogramma is om, een zo gunstig mogelijke uitgangspositie te creëren voor behandeling als de ziekte optreedt. Gezien de leeftijd specifieke frequentie van het voorkomen van borstkanker, worden vrouwen tussen de 50 en 75 jaar hiervoor uitgenodigd. Het lijkt een beetje op de rechter baan aanhouden in het verkeer, zodat je als dat nodig is sneller kan afslaan. Bij risicomanagement moet de maatregel in verhouding staan tot het gevaar dat wordt gelopen. De kans dat iemand van 50 jaar in de rest van haar leven borstkanker krijgt, is 13%. Of een dergelijke kans voldoende is om voor 2,3 miljoen vrouwen van tussen de 50 en de 75 jaar een bevolkingsonderzoek te organiseren, leidt soms tot discussies. Immers, de perceptie van risico kan van individu tot individu sterk wisselen.



Risicomanagement kent een cyclus van 5 stappen: 1. Identify (identificeer het risico) 2. Assess & Analyse (schat het in & analyseer), 3. Plan Action (maak een actieplan), 4. Implement (voer dit in), 5. Measure Control and Improve (meet, stuur bij en verbeter). We zullen deze stappen gebruiken om een aantal aspecten van het georganiseerde bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland te behandelen.

Identify:

Natuurlijk beloop

Borstkanker is een kwaadaardige afwijking die ontstaat in de melkklieren en hun afvoergangen. Nu de kennis van het genoom steeds verder reikt, wordt het ook duidelijker dat het op genetisch niveau een heterogene ziekte is. Op dit vlak is er sprake van breed biologisch spectrum, van ongevaarlijk tot zeer agressief. Daarom is het ook belangrijk om het natuurlijk beloop van borstkanker te kennen. Een belangrijk artikel hierover verscheen in 1962 in de British Medical Journal van het beroemde duo Bloom en Richardson. Het betrof 250 vrouwen die zich weigerden te laten behandelen. De uiteindelijke overleving bedroeg 0,8% met een gemiddelde overlevingsduur van 33 maanden. Er werden uitschieters van de overleving gezien tot 18 jaar. Spontane regressie werd niet gezien. Recent is er nog een overzichtsartikel verschenen over overleving in niet-behandelde borstkankerpatiënten met de zelfde boodschap: invasief borstkanker is een zeer ernstige afwijking, en zonder behandeling dodelijk.

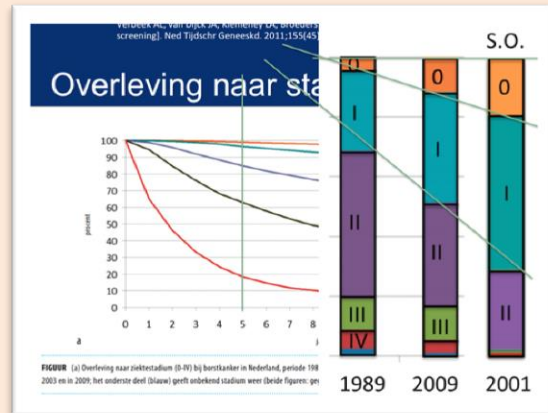
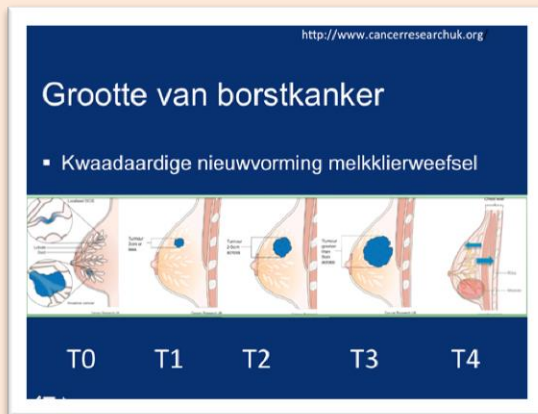


Basisgegevens

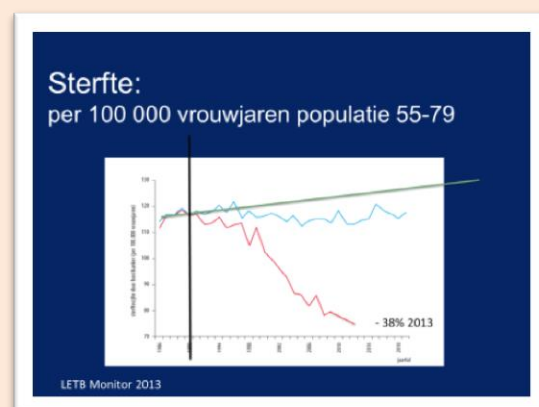
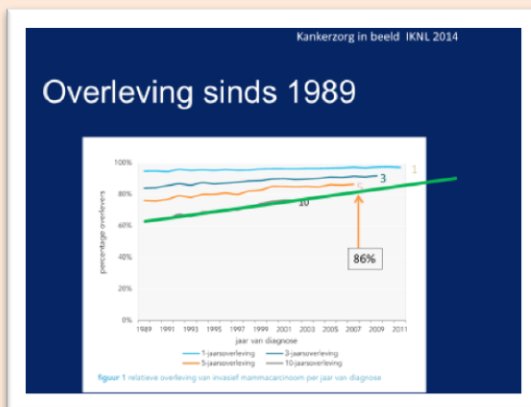
Je kunt rustig spreken over een “epidemie” van borstkanker. Dat merk je vooral als je wat ouder wordt. Zowel binnen als buiten het kader van het bevolkingsonderzoek zien we steeds meer borstkanker. Sinds 1989, een jaar voor de start van het bevolkingsonderzoek werden er (tot 2013) 329 771 nieuwe borstkanker gevallen gevonden in Nederland met een stijging van 1,4% per jaar. 85 232 vrouwen stierven sinds dat jaar aan de ziekte met een constante daling van de sterfte van 1,8% per jaar. Dus meer borstkanker, maar minder sterfte.

De tumorgrootte op het moment van diagnose is een belangrijke voorspeller van de overleving. Op het niveau van de cellen zelf, die de binnenbekleding van het melkklierweefsel vormen, is er een stadium waarin de cellen identiek zijn aan de verschillende andere stadia van borstkanker maar zich nog wel houden aan hun natuurlijke grenzen. Dat noemen we “ductaal carcinoom in situ” meestal afgekort als DCIS. De bepaling van het stadium, waarin een ontdekte tumor zich bevindt, is een getrappt systeem waarin DCIS stadium 0 is omdat zij niet metastaseert. De andere vormen van borstkanker, de stadia I tot en met IV, zijn niet alleen afhankelijk van de grootte maar ook van de aanwezigheid van uitzaaiingen en of er sprake is van doorgroei in huid of andere structuren. Buitengewoon belangrijk is de constatering dat elk stadium een specifieke overleving heeft, waarbij de meest gevorderde stadia III en IV een 10 jaar overleving hebben van respectievelijk 50 en 10%. Deze stadia waren voor de screening duidelijk anders vertegenwoordigd dan 19 jaar na de screening in 2009. Was voor de screening stadium II de grootste groep (ongeveer 50%), 19 jaar na de eerste uitrol van de screening en 15 jaar na het bereiken van de landelijke dekking, waren stadium I en II ongeveer van de zelfde grootte. Als we in deze periode nog eens apart naar de bij de screening gevonden groep kijken dan zien we dat stadium I ongeveer drie keer groter is dan stadium II en worden de stadia III en IV vrijwel niet

gezien. Een dergelijk fenomeen noemen we een “stage shift”, een verschuiving van het aandeel van de stadia ten gunste van de stadia met een betere overleving.



We zien sinds 1989 een steeds doorstijgende lijn in de 10-jaarsoverleving en als we deze lijn doortrekken dan kunnen we voorzichtig schatten dat op dit moment de 10-jaarsoverleving richting 90% gaat. Kijken we nu naar de groep vrouwen tussen de 55 en de 79 jaar, waar we het effect van screening juist verwachten, dan zien we sinds 1989 een daling van 38% (jaar 2013). We moeten ons hierbij realiseren dat deze cijfers niet zijn uitgesplitst naar een gescreende groep en een niet- gescreende groep.



Assess & Analyze

Zouden we onder de huidige omstandigheden een screeningsprogramma overwegen? Een beetje hypothetische vraag omdat de huidige omstandigheden sterk beïnvloed worden door de screening. Je zou deze vraag daarom anders moeten stellen: wat zou er gebeuren als we nu met screening zouden stoppen? Zou het hele bouwwerk van diagnostiek, behandeling en de steeds beter wordende overleving (van de doelgroep) dan instorten? Het historisch verloop van de verbetering van de 10-jaarsoverleving laat zich als volgt samenvatten. Geen behandeling is

geen optie omdat uiteindelijk iedereen sterft. Chirurgie in algemene zin resulteert in een overleving van slechts 50%. Reden om in de jaren tachtig van de vorige eeuw het besluit te nemen tot een preventief diagnostisch programma zoals het bevolkingsonderzoek. Na een voldoende lange periode waarin we de effecten van de screening hebben gemeten, kunnen we stellen dat de hierdoor veroorzaakte verschuiving van tumorstadia, leidt tot een verbetering tot rond de 70%. Nu is men al vanaf de jaren zeventig ook gaan behandelen met chemotherapie en hormonale therapie en werd de radiotherapie ook steeds meer succesvol. De effecten hiervan waren destijds vooral zichtbaar bij de jongere premenopauzale groep vrouwen, en in het dalende aandeel recidief-tumoren, maar de sterfte in de doelgroep van de screening daalde niet duidelijk voor de start van het bevolkingsonderzoek. In de latere jaren werd de behandeling met aanvullende behandelingen verder uitgebreid en meer succesvol. Er wordt wel gesteld op basis van computersimulaties, dat de effecten op de overleving van screening en aanvullende behandeling vergelijkbaar zijn geworden.. Als we er vanuit gaan, dat op dit moment de 10-jaarsoverleving rond de 90% ligt, kunnen we voorzichtig stellen dat boven de 50% van de heilkunde zowel screening als aanvullende behandeling ieder nog weer 20% aan de overleving heeft toegevoegd.



Recent zagen we berichten in de media dat borstkanker een chronische ziekte gaat worden. Hiermee wordt bedoeld dat ten aanzien van de laatste horde, de snel uitgezaaide borstkanker, er hoopvolle berichten zijn. De vraag kan gesteld worden: is screening nog wel nodig nu de behandeling steeds succesvoller is? Helaas is dit een drogredenering, of een hond die in zijn eigen staart bijt. Die overleving is mede zo goed door de screening en is helaas nog steeds minder goed bij mensen die zich niet laten screenen. Wel moeten we ons serieus gaan afvragen of de afname van de sterfte op de langere termijn als belangrijkste uitkomstmaat nog wel de juiste is.

Screening nog nodig??



Een andere vraag die gesteld kan worden: Zouden we de informatievoorziening over de werking van de screening op de zelfde manier inrichten? Ik ben een sterke voorstander van goede voorlichting maar dat is een open deur. Wel verzet ik me tegen de huidige tendens van het oplepelen van de voor- en nadelen van de screening en het verder dan maar aan de vrouw zelf overlaten. Maar hoe bereik je een doelpopulatie van 2,6 miljoen vrouwen die bepaald niet de hele dag met borstkanker bezig zijn? Naar mijn mening is er eigenlijk maar één moment en dat is bij de uitnodiging van de eerste ronde. De vrouwen moeten dan nog de beslissing nemen of ze gaan meedoen en staan meer open voor informatie. Ze hebben vragen over hoe de screening werkt, hun kans op het krijgen van borstkanker, wat de beschermende werking is, hoe betrouwbaar de uitslag is en hoe groot de kans is dat er iets wordt gevonden en ook wordt behandeld waar ze anders nooit last van zouden hebben gehad.

Geïnformeerde keuze?



Gezonde doelpopulatie

Quest.nl

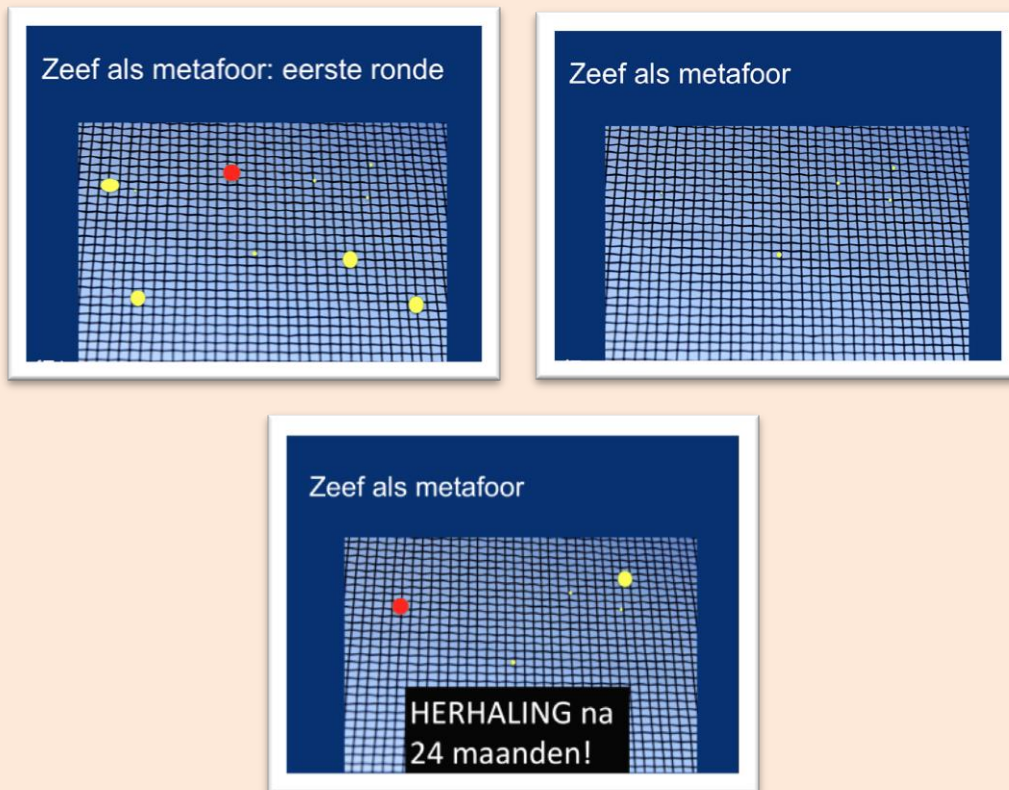


Hoe werkt de screening?

In ieder geval werkt het niet als er onvoldoende vrouwen meedoen. Er is een zekere ondergrens waarbij de overheid zal besluiten het systeem te staken vanwege gebrek aan belangstelling. Vrouwen zullen zich moeten realiseren dat screening een systeem is van een tweejaarlijkse geringe inspanning van velen met grote belangen voor een paar duizend vrouwen. Door de informatievoorziening moet dus zoiets als een wederzijds belang of een biologisch altruïsme worden overgebracht.

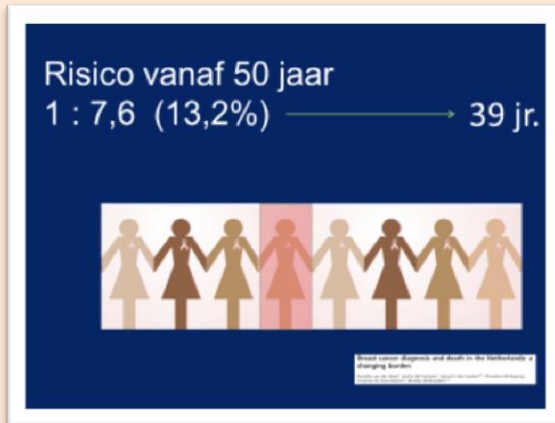


Het werkingsmechanisme zelf laat zich het best illustreren met een zeef of raster (In het Engels: screen). De grens van wat we kunnen (en willen) vinden, wordt bepaald door de maat van de gaatjes. Wat normaal is en wat nog te klein is, valt door die gaatjes. Wat er niet doorheen kan, wordt nader onderzocht. Het gaat hier in principe om afwijkingen bij vrouwen die geen klachten hebben. Stel we gaan een buurt voor de eerste keer screenen. We vinden 20 kandidaat-afwijkingen, waarvan in het ziekenhuis blijkt dat er bij 5 borstkanker gevonden wordt. Slechts 1 van die 5 heeft een hoog risico op snelle doorgroei en uitzaaiingen. Dus de opbrengst in de eerste ronde is relatief beperkt in de zin van een levensreddende ingreep. De groep die meteen, of uiteindelijk, geen borstkanker bleek te hebben, zal na een periode van 24 maanden voor een belangrijk deel terugkeren en is nu beter geschikt voor de vroege opsporing van borstkanker. In die periode ontstaan nieuwe tumoren of komen er tumoren boven de grens dat ze ontdekt kunnen worden. De opbrengst in de vervolgronde is lager dan in de eerste ronde, en we vinden nu in de zelfde buurt een vijftal kandidaat-afwijkingen waarvan er twee borstkanker zijn. Maar deze zijn wel nieuw en mede doordat we het onderzoek hebben kunnen vergelijken met het vorige onderzoek, vaak ook kleiner. De verhouding hoog-risico, lager-risico borstkanker is ook anders. We zien relatief meer hoog-risico afwijkingen waarbij vroegdiagnostiek potentieel levensreddend kan zijn. Het grootste effect zit hem dus in de herhaling. Dus je een keertje laten screenen op borstkanker heeft weinig zin.



Hoe groot is de kans dat ik borstkanker krijg?

Ieder mens heeft zo zijn eigen gevoel voor gevaar of risico en er wordt vaak getracht om zo iets in een getal uit te drukken. En hier komen we dan bij kansberekening en uiteindelijk bij het individu die de ziekte wel of niet krijgt. Het risico is hoog als je weet dat 1 op 6,6 vrouwen de ziekte zullen krijgen. Maar tegenwoordig is de ziekte krijgen, en er aan sterven, niet meer synoniem. De achterliggende sterftcijfers zijn aan veranderingen onderhevig maar het meest recente getal is 4%. Dus 1 op de 25 vrouwen zal sterven aan borstkanker. Het risico vanaf 50 jaar (instapleeftijd screening) is 1 op 7,6 waarbij er nog een levensverwachting is van 39 jaar. Is een dergelijk individueel getal voldoende verontrustend om iets aan risicomanagement te gaan doen? De meeste vrouwen zullen meer om zich heen kijken. Waar zien ze de ziekte, en wie krijgen het en wie stierven er aan? Iedereen kent wel 5 vrouwen rond de 50 jaar in de omgeving. Als deze vrouwen een normale kans hebben op het krijgen van borstkanker, is de kans dat één van deze vrouwen borstkanker zal krijgen meer dan 50%. Als je wat ouder wordt, zie je dat ook om je heen. Borstkanker komt gewoon vaak voor. Je kunt het ook met verkeersveiligheid vergelijken. Er zijn 18 keer meer borstkankerdoden dan vrouwelijke verkeerslachtoffers te betreuren. Wij geven 50 keer meer geld uit aan verkeersveiligheid dan aan de screening. Er is overigens niets mis met het terugdringen van het aantal verkeersdoden door een set aan maatregelen, maar het is dan onzinnig om de vraag te stellen: Zullen we de airbags en de veiligheidsgordels maar verwijderen? Want het probleem is opgelost. Nee, die maatregelen zijn net zoals borstkankerscreening, onderdeel van de oplossing.



In hoeverre ben ik dan beschermd?

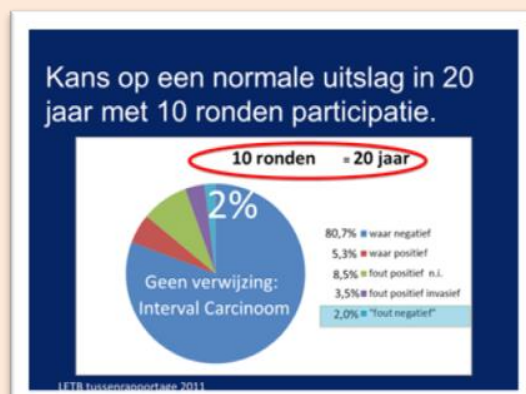
Tegen het krijgen van de ziekte kunnen geen beschermende maatregelen worden genomen anders dan “gezond leven”. Ten aanzien van de gevolgen van de ziekte in de verder gevorderde stadia en de belasting tijdens de behandeling, is meedoen aan het bevolkingsonderzoek zonder meer aan te raden. We screenen één miljoen vrouwen, en 97,5% krijgt de boodschap dat er geen reden is tot actie. Een groep van 25000 wordt nader bekeken in het ziekenhuis. Hiervan kan ongeveer de helft direct terug na een aanvullende foto of een echo. Als we de groep van één miljoen vrouwen na de screening 24 maanden volgen, dan blijken daar 9000 tumoren te zijn gevonden, waarvan 7000 tijdens de screening. De resterende 2000 worden meestal spontaan gevoeld of door mammografie in ziekenhuizen ontdekt. Dit noemen we interval-tumoren. Dit zijn geen fouten of missers, het is zelfs niet een falen van het systeem, maar wordt veroorzaakt door het feit dat je niet dagelijks kan screenen. Dit is ook de reden dat een aantal tumoren, die worden gevonden na de screeningsronde maar nog voor de volgende screeningsronde, agressiever zijn dan die in de screening werden gevonden. Van deze 9000 zijn er 7500 van de doorgroeiende (of invasieve) vorm. Een deel van deze moeten zo snel mogelijk worden verwijderd omdat ze een hoog risico vertegenwoordigen. Als we nu de resultaten van een grote studie die in het Antonie-van-Leeuwenhoekziekenhuis werd uitgevoerd vertalen naar deze groepen dan blijkt dat van deze één miljoen vrouwen 67% van de meest agressieve tumoren door de screening wordt gevonden en 80% van de minder agressieve tumoren. Met ander woorden, U krijgt van de overheid een aanbod om eens in de twee jaar mee te doen aan een test die 5 minuten duurt en die er voor zorgt dat bijna 70% van de groep agressieve tumoren wordt gevonden, en 80% van de tumoren die niet direct levensbedreigend zijn maar dat op de langere termijn, wel gaan worden.

Het is evident dat dit geen 100% controle is. Voor 5 minuten in 24 maanden is dat onmogelijk. Maar het is een maatregel die in verhouding staat tot het te lopen gevaar.



Hoe betrouwbaar is de uitslag?

Hiervoor zullen we het screeningsprogramma als geheel bekijken. Hiermee wordt bedoeld een deelname aan de screening die bijvoorbeeld 10 ronden beslaat, en zich dus over een periode van 20 jaar afspeelt. Dan moeten we eerst afspreken wat voor soort uitslagen je kunt verwachten. In 80% van de gevallen, dus de overgrote meerderheid, krijgen deelnemende vrouwen in die 20 jaar alleen maar normale uitslagen. Als het doel van de screening duidelijk is gecommuniceerd, dan is het vinden van een invasieve of doorgroeiende vorm van borstkanker het belangrijkste. Nu kan de situatie zich voordoen dat er, ondanks een normale uitslag binnen de 24 maanden toch een borstkanker wordt gevonden. De kans daarop is 2% in 20 jaar, of 2% in 10 ronden. Dat wil dus zeggen dat 1 op de 50 vrouwen dat ergens in die periode zal meemaken. In het merendeel was de tumor nog niet aanwezig of nog niet in een detecteerbare vorm aanwezig. Dus de kans op een normale uitslag die blijkt te kloppen is 40 keer zo groot als de kans op een normale uitslag die toch binnen 48 maanden word gevolgd door een intervalcarcinoom. Door deel te nemen, stellen de grote groep vrouwen met een normale uitslag ondanks het feit dat ze er zelf geen voordeel bij hebben, anderen in staat vroeger te worden behandeld. De groep van 1000 vrouwen waarvoor de screening per jaar levensreddend is, krijgen ieder 16 jaar in goede gezondheid aan hun leven toegevoegd. Dit betekent voor elke individuele deelname van 10 ronden 60 toegevoegde dagen, aan het leven van een ander.



Een beperkt aantal vrouwen wordt opgeroepen voor diagnostiek. Het woord zegt het al “diagnostiek”. Dat wil zeggen er moet nog verder worden gekeken en er is nog geen sprake van een behandeling. In de zelfde cyclus van 20 jaar kunnen 13 van de 100 vrouwen het meemaken dat ze naar het ziekenhuis wordt gestuurd waar vervolgens wordt geconstateerd dat er geen borstkanker is. Er is veel geschreven over de stress die dat met zich meebrengt. Stress is een normale fysiologische reactie met stress-hormonen en heeft inderdaad bij langdurig bestaan een negatieve invloed op het welbevinden. Als dat gebeurt, heeft de organisatie van de keten screening, huisarts, ziekenhuis gefaald. Het LRCB heeft daar na onderzoek voorstellen gedaan om dit zo veel mogelijk te voorkomen. Hopelijk zal dit systeem voor het eind van het jaar ingevoerd worden.

Wat is het risico op onnodige behandeling?

Dit wordt door tegenstanders van screening ook wel overdiagnostiek genoemd. Hiermee wordt bedoeld dat na een bezoek aan de screening er een afwijking wordt gevonden waarvoor je wordt behandeld maar, als je niet naar de screening was gegaan, nooit zou hebben opgemerkt. Ik kan hier relatief kort over zijn. Over-diagnostiek in de screening bestaat niet. In de screening wordt een selectie gemaakt om tot een hanteerbare groep te komen waarbij diagnostiek moet plaatsvinden. Deze groep heeft een 226 keer grotere kans dat er iets aan de hand is, hoewel uiteindelijk maar 30 op honderd teruggeroepen vrouwen ook werkelijk borstkanker blijken te hebben. Het is onderdeel van het risicomangement. De radiologen geven zelfs een code mee waarmee ze een indicatie geven van de te verwachten kans dat er ook werkelijk iets aan de hand is. Zelf ben ik van mening dat de vrouwen met het laagste verdenkingsniveau ook niet via de huisarts moet worden doorverwezen maar direct naar een daartoe geaccrediteerde radioloog. Op die manier kan meer dan de helft van die groep binnen 24 uur gerustgesteld worden terugverwezen.

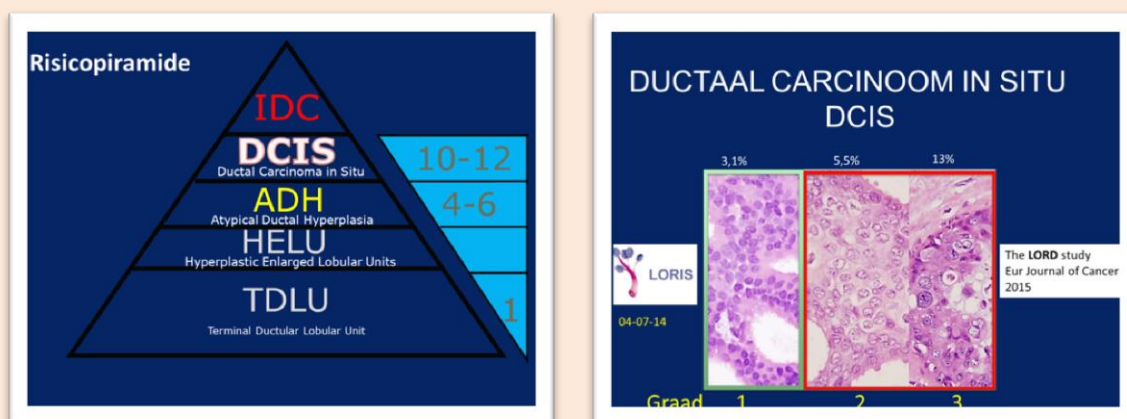


Risicopiramide

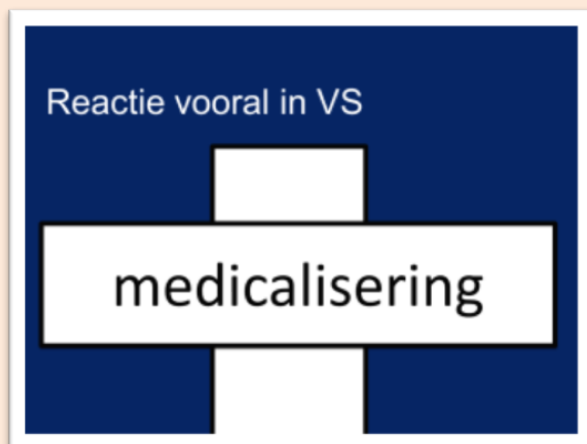
Als bij de vrouw eenmaal in het ziekenhuis is beland, kan het voorkomen dat daar de diagnose Ductaal Carcinoom in Situ wordt gesteld (DCIS). DCIS is de kandidaat om in een invasieve, dus agressieve vorm te ontspreiden. We zien vrijwel altijd DCIS in of rond invasieve doorgroeiende

tumoren, en we zien bij de herbeoordeling van intervalcarcinomen talloze malen dat de voorloper-afwijkingen een paar subtiele spatjes kalk waren op het mammogram. Dit is na de introductie van de mammografie al sinds decennia de reden waarom dergelijke afwijkingen er op basis van voorzorg worden onderzocht. Risicomanagement, en zoals dat gaat bij de behandeling van een risicofactor weet je niet van te voren of de risicofactor ook tot uiting komt, want dan is het geen risicofactor maar een feit. Dus bij de behandeling van deze afwijking zal ongetwijfeld worden overbehandeld.

Er is één vorm van DCIS en dat is de zogenaamde goed gedifferentieerde graad-1-variant waarbij tegenwoordig wel vraagtekens worden gezet of hier geen afwachtend beleid kan worden ingesteld. Er lopen nu in Engeland en Nederland twee onderzoeken, waarbij het enthousiasme om deel te nemen in de eerste studie (LORIS Trial) nog niet bepaald groot genoemd kan worden.



We kunnen stellen dat de cyclisch terugkomende aversie tegen bevolkingsonderzoeken van sommigen te maken heeft met de medicalisering die we soms zien en wat in de medische bladen ook wel “too much medicine” wordt genoemd. Alles wordt dan op één hoop gegooid, van keurig geregelde bevolkingsonderzoeken, tot bezoeken aan een Duits MRI- centrum voor een check-up aan toe.



Plan action & Implement

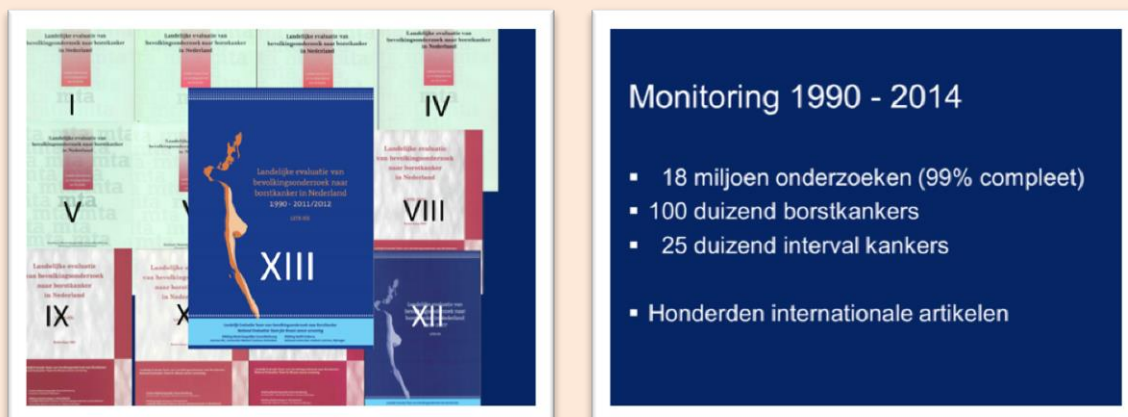
Is er bij de invoering van het bevolkingsonderzoek geen rekening met medicalisering gehouden, zou je je kunnen afvragen. De meeste van ons (op een paar meestal gepensioneerd radiologen en epidemiologen na misschien) weten niet meer hoe het er aan toeging, eind jaren tachtig van de vorige eeuw. De Wilson & Jungner criteria over de “do's and don'ts” in screening” staan nog steeds fier overeind. Maar wie weet dat nog? Men lijkt te denken: “Screening is screening”. Resultaten in een land als de Verenigde Staten, waar een georganiseerde screening niet bestaat, worden achteloos vertaald naar de Nederlandse situatie; dit terwijl het om onvergelykbare systemen gaat. In Nederland wordt met het begrip medicalisering rekening gehouden door middel van een wettelijke inkadering. De hele organisatie en verdeling van taken door onafhankelijke stichtingen is er op gericht om medicalisering te voorkomen. Je test niet, een groep van 1 miljoen gezonde vrouwen, verspreid in een honderdtal ziekenhuizen zoals in veel landen wel gebeurt,. Er is een onafhankelijke stichting die zich bezig houdt met medische en fysieke kwaliteitsbewaking en een groep onafhankelijke epidemiologen die de resultaten verzamelen en beoordelen en die jaarlijks rapporteert. De screeningsuitvoeringsorganisaties, zijn onafhankelijke stichtingen, en hebben een eigen verantwoordelijkheid. Kortom er is sprake van een scheiding der machten. Per ronde komt 97,5% überhaupt niet verder in aanraking met de gezondheidszorg. Zelfs de 2,5%, die wordt doorverwezen, gaat eerst langs de huisarts. Hierna is het eerste contact meestal met een radioloog en, als die het nodig vindt om te prikken, vindt er analyse op weefselniveau van de vermeende afwijking plaats. Daarna zal uitslag worden besproken in een multidisciplinair team. Dit team heeft zich te houden aan landelijke richtlijnen. Als dit systeem significante hoeveelheden overbehandelingen zou opleveren is dit meer een probleem voor de geneeskunde in het algemeen. Overigens is behandeling in algemene zin ook een vorm van risicomangement en worden er heel veel ziekten overbehandeld, maar we weten alleen niet welke patiënt bij welke ziekte werd over behandeld.



Measure Control Improve

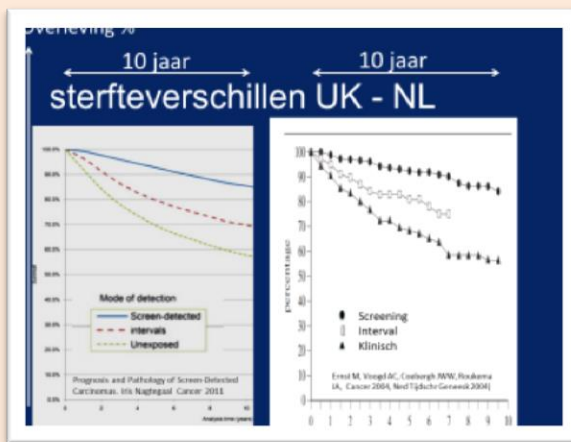
Monitoring

Hoe kan men een dergelijk massaal systeem in de hand houden? Het gevaar is dat er automatismen insluipen die niet zijn bedoeld. Het antwoord hierop is: Door zeer nauwkeurig en continu de resultaten te volgen. Dit gebeurt door het Landelijk Evaluatie Team (LETB) met behulp van de door de screeningsorganisaties aangedragen vervolggegevens. Dit is een enorme hoeveelheid werk maar absoluut noodzakelijk. Sinds de start van de screening in 1989 zijn er 29 rapporten gemaakt waarvan er 13 zeer gedetailleerde informatie geven. We kunnen niet voldoende onderstrepen hoe cruciaal deze informatie is om te kunnen vast stellen of het programma doet wat het moet doen en of er redenen zijn om iets aan te passen of te verbeteren. Gegevens over 24 jaar screening bevatten 18 miljoen onderzoeken, waarin 100 000 borstkankers zijn gevonden en 25 000 intervalkankers zijn geïdentificeerd. Op deelgebieden zijn deze gegevens gedeeld met de internationale gemeenschap door middel van honderden internationale artikelen. Alleen het LRCB rapporteerde meer dan 100 internationale artikelen de laatste 5 jaar, vaak in samenwerking met Eindhoven, Rotterdam en Nijmegen.



Voor de start van het screeningsprogramma was sterftedaling het ultieme doel. De evaluatierapporten van het Landelijk Evaluatie Team zijn op dit punt soms lastig te duiden omdat ze bijna altijd informatie geven over de gehele doelpopulatie, de niet-gescreende vrouwen inclus. Gescheiden informatie over borstkankersterfte in de gescreende- en de niet-gescreende groep is zeker gezien de telkens oplaaiende discussies over de effectiviteit van screening van groot belang. De meest simpele oplossing hiervoor zou zijn een jaarlijkse update via het CBS van de sterfte in de gescreende en niet gescreende groep apart. Als zoals nu wel eens wordt beweerd, dit niet zou kunnen vanwege privacyregels, is het de hoogste tijd om die regels aan te passen. Voorlopig moeten we het doen met incidentele regionale koppelingen uit de zuidelijke screeningsregio. De inmiddels gedateerde resultaten laten zien dat er een duidelijk verschil is in 10 jaar overleving van de in de screening ontdekte groep, intervalcarcinomen en de klinisch gevonden tumoren. De laatste groep doet het verreweg het slechts met een 10-jaarsoverleving

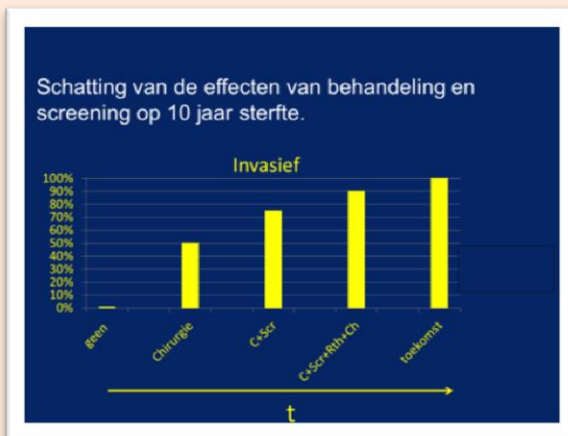
die nauwelijks boven de 50% uitkomt. Soortgelijke maar meer recente getallen zien we uit Engeland. Als de behandelresultaten zo goed beginnen te worden als nu wordt geclaimd dan moet deze overlevingscurves naar elkaar toe groeien. Een andere manier om het sterfteverschil te kwantificeren is controleonderzoek waarbij de door het bevolkingsonderzoek uitgenodigde en aan borstkanker overleden patiënten worden vergeleken op screeningshistorie met niet-overleden patiënten. Na correctie voor zelfselectie, bleek dat de kans om te sterven aan borstkanker als je deelneemt aan de screening wordt gehalveerd. Maar ook deze methode is uiterst lastig om in te voeren als continue monitor. Zoals eerder gesteld zouden de jaarlijkse CBS statistieken over sterfte, moeten ook jaarlijks worden gekoppeld aan het informatiesysteem van de screening.



Wat ook binnen de monitoring valt zijn de kosten. Er zijn verschillende berekeningen die redelijk met elkaar te vergelijken zijn en de te constateren verschillen hangen af van de gekozen rentevoet en indexering. Een veel gebruikt getal is 1600 € per gewonnen levensjaar in goede gezondheid. Gezien de enorme stijging van de detectie de laatste jaren, kan nu in 2015 redelijkerwijs worden uitgegaan van ongeveer 1000 vrouwen bij wie sterfte aan gemetastaseerde borstkanker werd voorkomen door de screening. Per vermeden sterfgeval wordt vervolgens totaal 16 jaar in goede gezondheid aan het leven toegevoegd, wat dus neerkomt op jaarlijks 16 000 jaren voor de gehele screening.



Maar ten aanzien van de verbetering van de overleving zijn we wellicht op enige termijn, toe aan een nieuwe benadering, afgaande op enthousiaste berichten over succesvolle behandeling van geavanceerde stadia in de pers en televisie. Als sterfte minder en minder voorkomt zal de screening zich meer in de diepte moeten gaan vastbijten in de uitkomstgegevens zoals: metastase- en recidiefvrije overleving, en zwaarte en effecten van de behandeling. Dus meer kwalitatieve gegevens in plaats van kwantitatieve gegevens. Dit vraagt een andere benadering met extra werk, maar zal de meerwaarde van de vroege detectie opnieuw aantonen.



Digitalisering

In het ochtendsymposium is uitgebreid aandacht geschonken aan het omvangrijke project van de digitalisering van het bevolkingsonderzoek. Dit project ging niet alleen over het screenen met digitale foto's maar over een volledige digitale infrastructuur. Tijdens de overgang van de regiefunctie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker van het CVZ naar het RIVM, werd na een risicoanalyse in 2005 een "Task Force" opgericht waar ik deel van mocht uitmaken en waarbij voor mij een droom uitkwam om nog een keer helemaal opnieuw met een digitaliseringsproject te kunnen beginnen. Nu is overheid en automatisering een weinig gelukkig huwelijk gebleken, maar dit project is succesvol afgerond, binnen budget en op tijd. Ik ga er niet heel erg diep op in, maar zonder onbescheiden te willen zijn, was het goed dat er iemand uit het veld mee kon kijken en beslissen. De omvang van dit project laat zich het best vergelijken met

CVZ

2005

Eindrapport Task Force Digitalisering
Bevolkingsonderzoek Borstkanker

DIGIBOB

72 miljoen €

Bevolkingsonderzoek Borstkanker Nederland

The image shows the front cover of The New England Journal of Medicine, dated October 27, 2005. The cover is white with a blue border. At the top, the title 'The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE' is printed in a serif font, with 'NEW ENGLAND' in red and 'JOURNAL of MEDICINE' in blue. Below the title, the date 'OCTOBER 27, 2005' is printed in blue. The main article title, 'Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening', is printed in blue. Below the title, the authors' names are listed: 'Eric S. Ryan, M.D., Constance Gertzel, Ph.D., Edward Hendrick, Ph.D., Martin Saff, Ph.D., Janet S. Baum, M.D., Joëlle A. Kohn, Ph.D., Lynn F. Cunniff, M.D., Lauren L. Fingersh, M.D., Lawrence Bassett, M.D., Carl D'Orsi, M.D., Robert J. Berg, M.D., and Murray Rosen, M.D., for the Digital Mammography Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group'. Below the authors' names, the word 'ABSTRACT' is printed in blue. At the bottom left, the word 'DISCUSSION' is printed in blue.

DMIST Trial 2005

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

OCTOBER 27, 2005

Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography
for Breast-Cancer Screening

Eric S. Ryan, M.D., Constance Gertzel, Ph.D., Edward Hendrick, Ph.D., Martin Saff, Ph.D.,
Janet S. Baum, M.D., Joëlle A. Kohn, Ph.D., Lynn F. Cunniff, M.D., Lauren L. Fingersh, M.D.,
Lawrence Bassett, M.D., Carl D'Orsi, M.D., Robert J. Berg, M.D., and Murray Rosen, M.D.,
for the Digital Mammography Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group

ABSTRACT

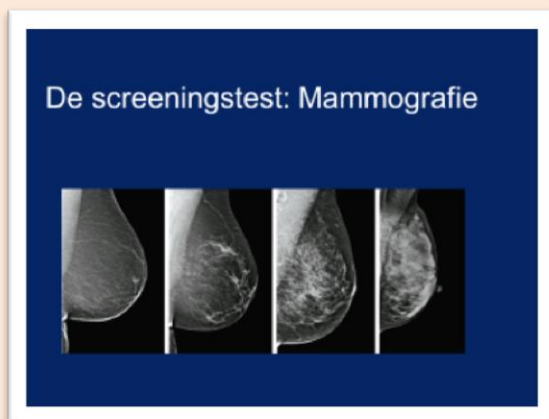
DISCUSSION

2015: Betere performance in jongere groep!
(49-60 jr.)

Innovatie

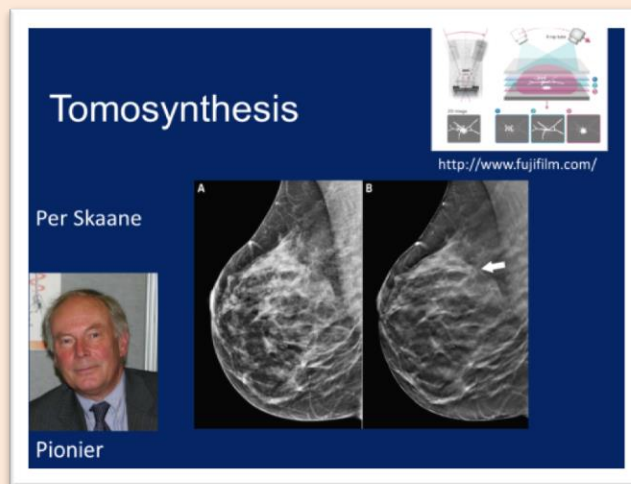
Een van de belangrijkste initiatieven voor de ultieme vorm van innovatie is het Prisma project van Mireille Broeders, waar zij binnen de screening onderzoek doet naar individuele risicofactoren. Dergelijk onderzoek wordt ook in Engeland en Zweden gedaan maar door de geoliede machine van de Nederlandse screening zou dit wel eens een doorbraak kunnen worden, vanwege de massaliteit en de hoge deelnamegraad. Deze laatste ligt rond de 50%. Er wordt DNA verzameld, de dichtheid op het mammogram wordt gemeten en er worden lange vragenlijsten ingevuld. Dit om tot een meer individueel risicoprofiel te komen waar het beleid aan kan worden aangepast. Mammografie

Gezien de laagdrempeligheid en de hoeveelheid informatie die je in een oogopslag krijgt, blijft de mammografie eigenlijk een uitstekende screeningstest. Mammografie heeft ten onrechte de naam van een wat verouderde test, maar heeft wel een test-gevoeligheid van 90%. De hele focus op enkele nieuwe screeningstesten richt zich (zonder dat men zich dat realiseert) op een paar procent detectiewinst, dit tegen meestal aanzienlijk hogere kosten. Soms is het nog erger en worden er testen voorgesteld waarbij je van te voren al weet dat ze bij één miljoen vrouwen onuitvoerbaar zijn. Claims worden er al gelegd na haalbaarheidsstudies met 36 patiënten. Wat we voor de screening moeten weten is, hoe een test zich onder screeningsomstandigheden houdt. Kan het even snel? Moeten we het met meer personeel doen? Maar het allerbelangrijkste is: hoe veel beter is de nieuwe test in de vervolgrondes. U kunt zich dat het beste voorstellen als u uw oude grasmaaier gaat vervangen voor een nieuwe. De nieuwe grasmaaier maait wat lager en haalt de eerste ronde aanzienlijk meer gras op. De leverancier zal vervolgens claimen dat het nieuwe apparaat veel meer gras ophaalt. Maar dat is uiteraard afhankelijk van de periode tussen de maaibeurten, omdat het gras niet harder gaat groeien. Wat er dus structureel overblijft van de meeropbrengst weten we meestal niet. Een dergelijk fenomeen noemen we een “eerste ronde effect” en hebben we kunnen waarnemen bij de eerste ronde digitale screening in de regio Leiden. Hier was een éénmalige piek van DCIS was te constateren. Het uiteindelijke effect van de screening is vooral gebaseerd op de vervolgrondes.



Tomosynthese

Tomosynthese, een nieuwe naam voor een oude techniek met nieuwe patenthouders en mensen die claimen dit te hebben uitgevonden. Een techniek met veel beloftes omdat het tot op zeker hoogte een aantal problemen oplost die we met de mammografie hebben, zoals maskeren van structuren door overliggend weefsel. Per Skaane, de absolute pionier op het gebied van digitale mammografie en tomosynthese, heeft vanochtend hierover gesproken op het symposium, en zal hopelijk na de zomer met de resultaten in de vervolgronden komen. Het is zeker een aanwinst en we kunnen met deze machines ook gewoon nog conventionele digitale mammografie blijven doen en het zal dus wel doordringen tot de Nederlandse screening. En misschien is het tegen die tijd wel duidelijk hoe en wanneer we tomosynthese moeten inzetten en tegelijkertijd het systeem werkende te houden binnen de huidige kaders.



“Compressie”

Mammografie is wereldwijd een hele industrie geworden waarbij we schatten dat er 150 miljoen onderzoeken per jaar worden uitgevoerd. Dat zijn 600 miljoen foto's en in 24 uur per dag betekent dat 19 per seconde. Er bestaan wereldwijd ernstige misverstanden over de noodzaak om de borst voor elke opname voor de röntgenbundel meer homogeen te maken en stil te leggen om bewegingsonscherpte te voorkomen. Dit wordt per abuis ook wel compressie van de borst genoemd, terwijl een borst in letterlijke zin niet te comprimeren is. Zij is te vervormen maar niet kleiner te maken. De compressie wordt uitgevoerd door een soort plastic bak die door een motor naar de behuizing van de beeldontvanger wordt gebracht. Belangrijk is dat deze “compressie” onder de huidige manier van werken niet is te standaardiseren. Het was Kees Grimbergen die mij op de onvolkomenheid in het ontwerp van de mammografische machine wees waarna bij ons het besef ontstond dat dit wel eens de enorme bron van klachten over “compressie” zou kunnen betekenen. De machine kent alleen de tegenkracht die het ontvangt van de borst, maar kent het oppervlak niet waarover die kracht wordt verdeeld. Aangezien er alleen maar werkafspraken bestaan op basis van die tegenkracht en op basis van zeer

subjectieve criteria zoals de strakheid van de huid, krijgen vrouwen volstrekt onvoorspelbare hoeveelheden druk op de borst: kracht gedeeld door contactoppervlak van de borst met de plastic bak. De mate van onvoorspelbaarheid hebben we door middel van bepaalde software kunnen onderzoeken, en is bijna niet te geloven. Met eigen onderzoek hebben we kunnen aantonen dat 75 mmHg (minder dan de helft van bloeddruk meting met een manchet) voldoende is, maar we zagen dat vrouwen in Nederland tot wel 500 mmHg ontvangen en in Azië is recent gebleken gaan ze door een verkeerde interpretatie van de Europese richtlijn wel door tot bij 1000 mmHg.



"Compressie"

2007 International Symposium

Prof dr. Ir. C.A. Grimbergen
Biomedical Engineering & Physics

Bloeddrukmeting
190 mmHg

Normaal bij mammografie: 75 mmHg

Uitschieters Nederland: 500 mmHg

Uitschieters Azië: 975 mmHg

5 jaar geleden legde Kees en ondergetekende een eerste patent vast via het AMC, dat daarna uitgroeide tot het Spin-out bedrijf SIGMASCREEING. Met vreugde kan ik vertellen dat het eerste commerciële verkrijgbare product, een druk-gevoelig plastic aandruk bak inmiddels CE geaccrediteerd is en daarmee te koop is. 5 jaar zoeken naar de achtergronden van het aandrukken van de borst heeft op 24 juni (een dag voor deze rede) een fraai proefschrift opgeleverd, verdedigd door Jerry de Groot, nu dr. J. de Groot.

amc

Sigmascreening 5 jaar

Pressure-standardized breast compression in mammography

Proefschrift

Jerry de Groot
24 juni 2015
Agnieten Kapel
Amsterdam

Life Science Fund Amsterdam
PPM Oost

HV participaties
De Friesland Participatiefonds

Compressie op maat

CE Certificering

Ik ben bij het einde van mijn betoog aangeland en men heeft mij verzocht om in plaats van de meestal wat obligate conclusies te komen met een wensenlijstje voor de screening. Dat wil ik graag doen:

1. Een intake bij de eerste ronde met expliciet informed-consent. Dit heeft als bijkomend voordeel (maar hierboven niet besproken), dat het de mogelijkheid biedt om ook oude foto's op te vragen, wat veel verwijzingen zal voorkomen.
2. Bij de monitoring ook kwalitatieve informatie verzamelen.
3. Jaarlijks koppelen van het screeningsinformatiesysteem en CBS-borstkankersterftegegevens, ten einde te weten of de overlevingscijfers in de gescreende en niet-gescreende groep elkaar naderen
4. Voer het systeem van verwezen vrouwen, met een lage verdenking dit jaar nog in: BI-RADS 0 eerst naar radioloog.
5. Heropen de discussie over screening onder de 50 jaar.
6. Stop de extremen bij "compressie"!

Ik heb gezegd

Na de rede zijn vele personen bedankt die tijdens het werkzame deel van mijn leven belangrijk zijn geweest.

Ten aanzien van deze gedrukte versie wil ik graag nog drie mensen in het bijzonder bedanken: **Mireille Broeders** voor het helpen bij het maken van keuzes in de vele onderwerpen die voor de hand lagen, maar niet allemaal aan de orde konden komen. **Kees Grimbergen** voor zijn intelligente en precieze verbeteringen, en **Harmien Zonderland** voor de uiterst nuttige opmerkingen en aanwijzingen om "jargon" te vermijden.







Prof. dr. G. J. (Ard) den Heeten (14 juli 1950)

Vanwege het bereiken van de 65 jarige leeftijd legde Prof. dr. G.J. den Heeten op 1 juli 2015 zijn functie neer, als collegiaal voorzitter van de Raad van Bestuur van het Landelijke Referentie Centrum voor het Bevolkingsonderzoek (LRCB) in Nijmegen. Op 14 oktober 2015 ging hij met emeritaat als hoogleraar radiologie vanwege het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd.

Hij werd opgeleid tot radioloog in Groningen. Hierna vestigde hij zich in 1987 in Tilburg als algemeen radioloog in het St Elisabeth Ziekenhuis. Op 1 januari 1998 werd hij in het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam (AMC/UvA) samen met Prof. dr. J.S. Lameris tot hoogleraar benoemd. Hij heeft vele functies bekleed binnen en buiten de radiologie, waaronder het voorzitterschap van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie. In het AMC was hij onder meer verantwoordelijk voor de patiëntenzorg van de afdeling radiologie, interim-hoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde, vicevoorzitter van het Onderwijs Instituut Geneeskunde, en voorzitter Onderwijs Instituut Medische informatiekunde.

In 2005 startte hij zijn werkzaamheden voor het LRCB te Nijmegen met continuering van het AMC dienstverband. In 2007 deelde hij het voorzitterschap van de Raad van Bestuur van het LRCB met drs. P.J.F. van Kalken. Hij bekleedde uit hoofde van deze taak meerdere landelijke functies.