

Hoe kanker voorkomen ?

Hoe zwaar weegt secundaire
preventie hierbij?

Wat is screening?

- Secundaire preventie
- Doelgroep: uiterlijk gezonde vrijwilligers uit de algemene bevolking
- Doel: diegenen die *waarschijnlijk* de ziekte hebben, onderscheiden van diegenen die *waarschijnlijk* de ziekte niet hebben
- Initiatief gaat uit van de gezondheidsinstanties

Wat is screening?

- Slechts een beperkt aantal kankers komt in aanmerking voor screening
- Screening is ingewikkeld, moeilijk en gevaarlijk omdat het zich richt op gezonde personen'
- Baten zijn gering, schade is potentieel groot
- Enkel een perfecte organisatie kan batig zijn
- Dwingende kwaliteitsbewaking is noodzakelijk maar botst met medische cultuur in België

Problemen met screening

- Kennen we de juiste “drempel” tussen ziek en niet ziek ?
- Is er een echt effectieve behandeling beschikbaar voor de gevonden ziekte ?
- Is die behandeling meer effectief bij de gescreenden dan bij de niet-gescreenden ?
- Wat zijn de bijwerkingen van het screeningsproces ?
- Hoe effectief is de screening ? Maw hoeveel mensen moeten gescreend worden om één geval te ontdekken ?

Nadelen van screening?

- Nadelen bij vals-positiviteit:
 - Psychologische nadelen: onnodige ongerustheid, angst
 - Fysieke nadelen: overbodige invasieve diagnostiek en operaties
 - Financiële consequenties
- Nadelen bij vals-negativiteit:
 - Valse geruststelling

Criteria van Wilson en Jungner

Voorwaarden voor het uitvoeren van
een screeningsprogramma en het
organiseren van bevolkingsonderzoek

Voorwaarden voor het uitvoeren van een screeningsprogramma

- 1. De ziekte is een belangrijk gezondheidsprobleem
- 2. Er moet een goede behandeling zijn voor de mensen die gediagnosticeerd worden
- 3. De faciliteiten voor diagnose en behandeling moeten beschikbaar zijn.
 - *Het is onethisch te screenen voor een bepaalde aandoening als je vervolgens geen behandeling kunt aanbieden*

Voorwaarden voor het uitvoeren van een screeningsprogramma (vervolg)

- 4. Er moet een duidelijk latent of vroegtijdig stadium bestaan waarin de ziekte herkend kan worden en behandeld.

Indien vroegtijdige detectie geen verschil uitmaakt voor de uiteindelijke overleving is er geen voordeel aan screening.

Voorwaarden voor het uitvoeren van een screeningsprogramma (vervolg)

5. Er is een geschikte test met voldoende sensitiviteit en specificiteit om nieuwe casussen correct te identificeren.
6. De test is aanvaardbaar voor de bevolking

Voorwaarden voor het uitvoeren van een screeningsprogramma (vervolg)

- 7. Het natuurlijk verloop van de ziekte , alsook de ontwikkeling van latente aandoeningen die als “ziekte” worden gediagnosteerd, moet volledig gekend en begrepen zijn.
- 8. Er moet een duidelijke consensus zijn over wie al dan niet behandeld moet worden en op welke wijze.

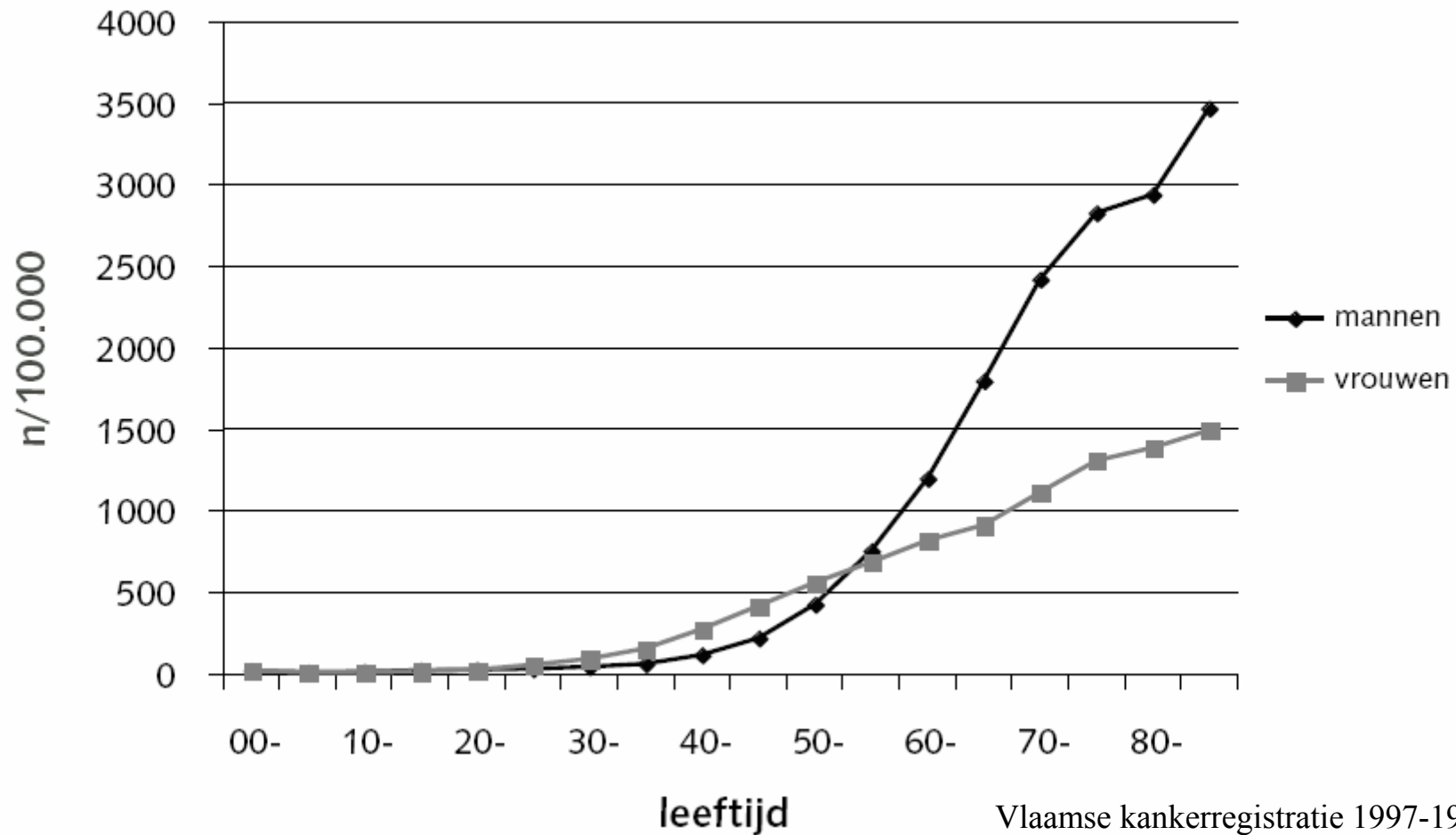
Voorwaarden voor het uitvoeren van een screeningsprogramma (vervolg)

- 9. De kosten voor het vinden van een nieuw geval moeten gezondheidseconomisch haalbaar zijn in de globale context van de gezondheidsuitgaven.
- 10. Behandeling van de ziekte in een vroeg stadium moet het beloop en de prognose van de ziekte gunstig beïnvloeden

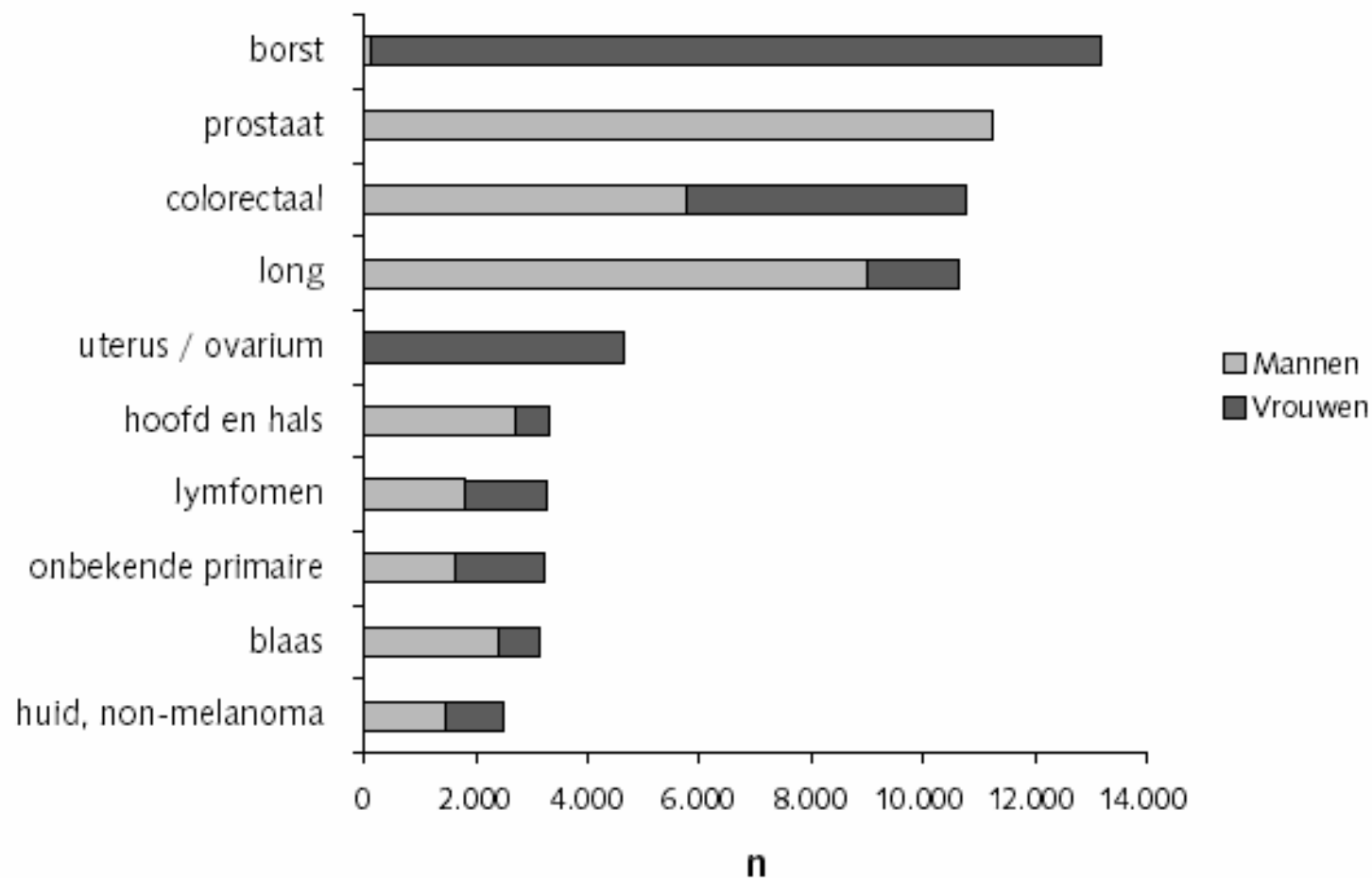
Criteria 1

De ziekte is een belangrijk
gezondheidsprobleem

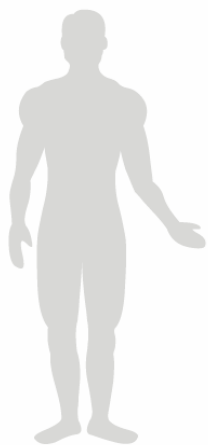
Invasieve tumoren (exclusief non-melanoma huidkanker):
leeftijdsspecifieke incidentie (n/100.000)
per geslacht,



10 meest voorkomende maligniteiten in Vlaanderen 1997-1999



Meest voorkomende kankers in Vlaanderen 2000

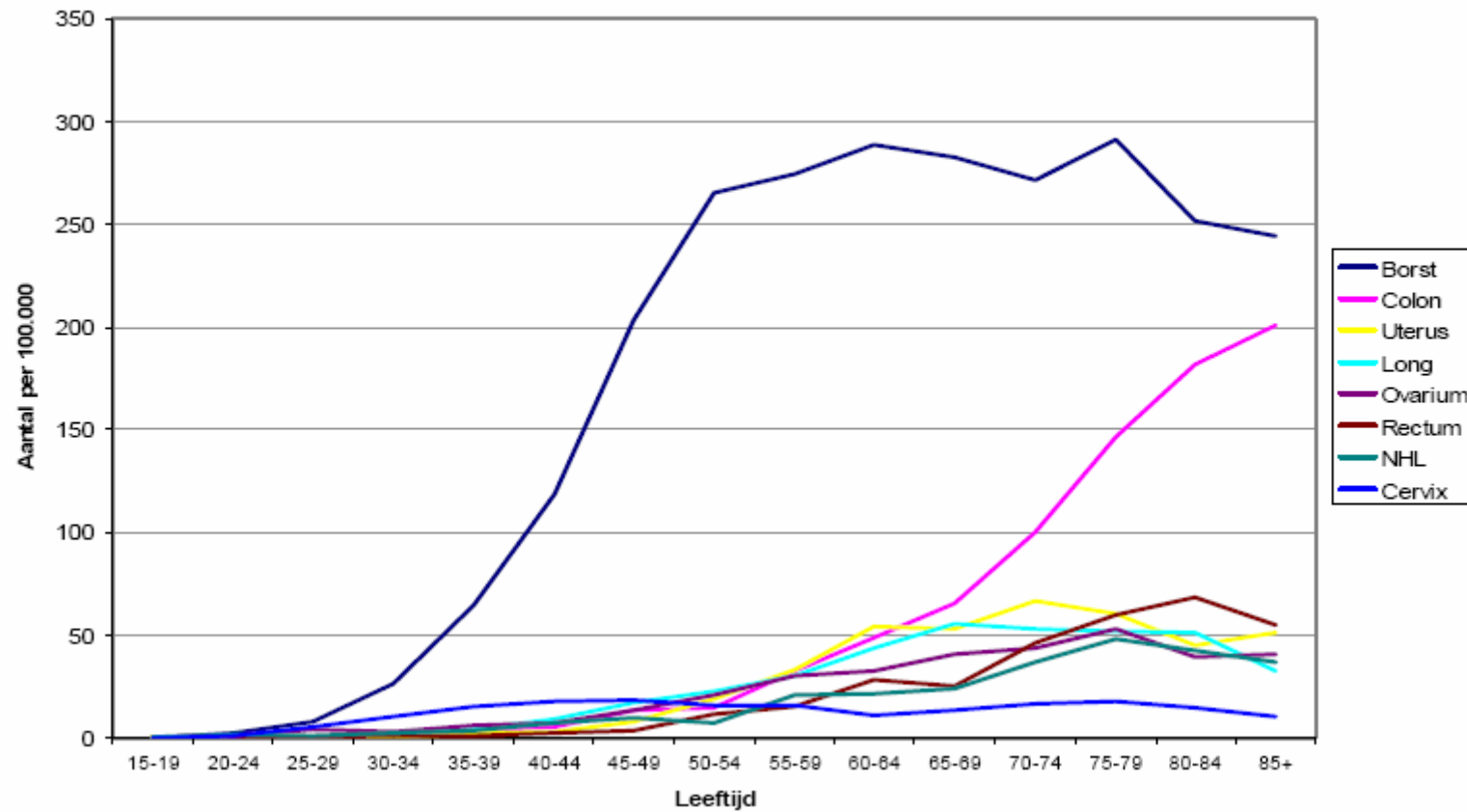


1. Prostaat (28,6 %)
2. Long (17,9%)
3. Colon (13,6%)
4. Urinewegen (5,9%)
5. Hoofd & Hals (5,7%)

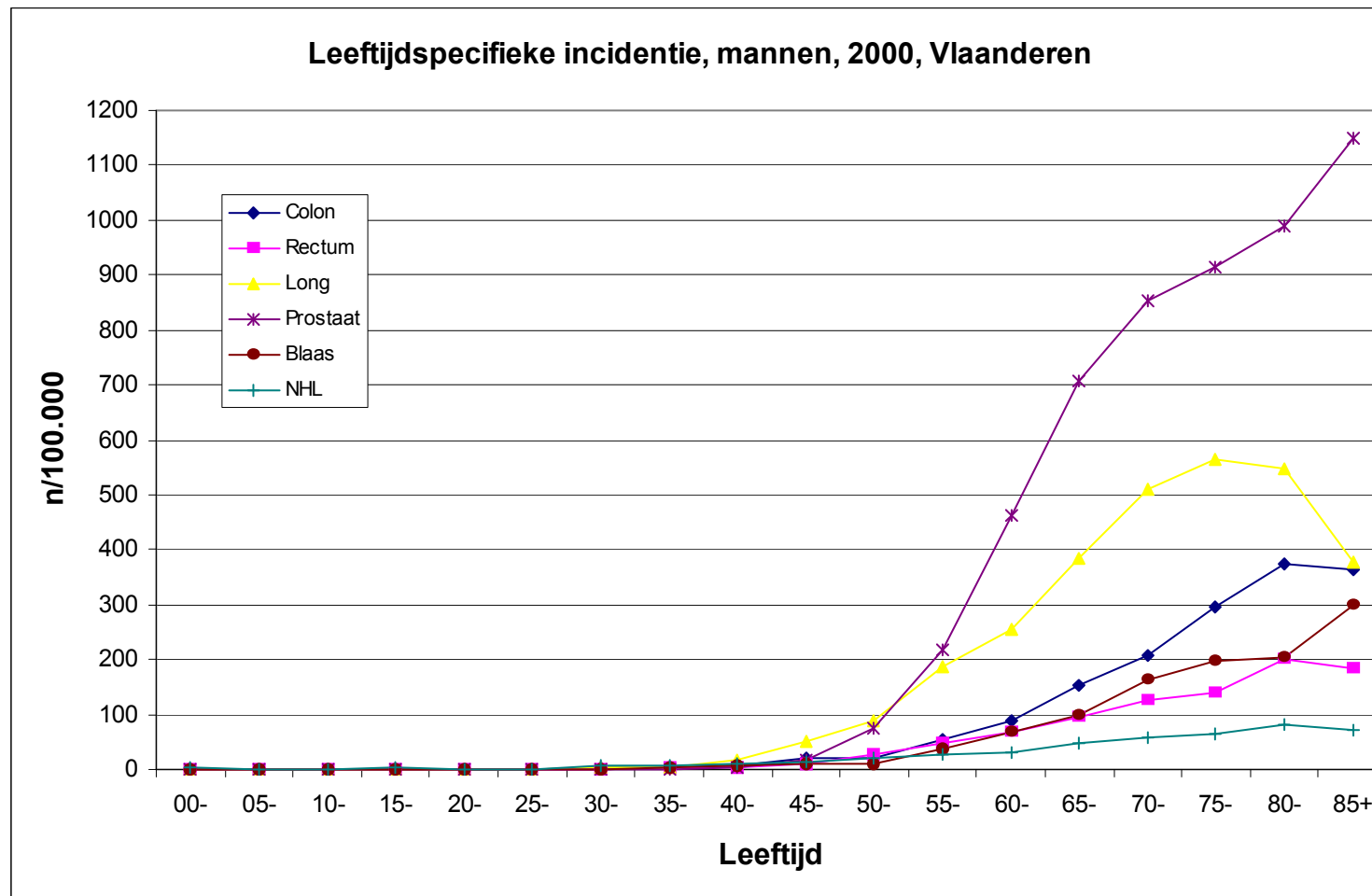


1. Borst (35,5%)
2. Colon (13,9%)
3. Uterus (5,4%)
4. Ovarium (4,6%)
5. Long (4,1%)

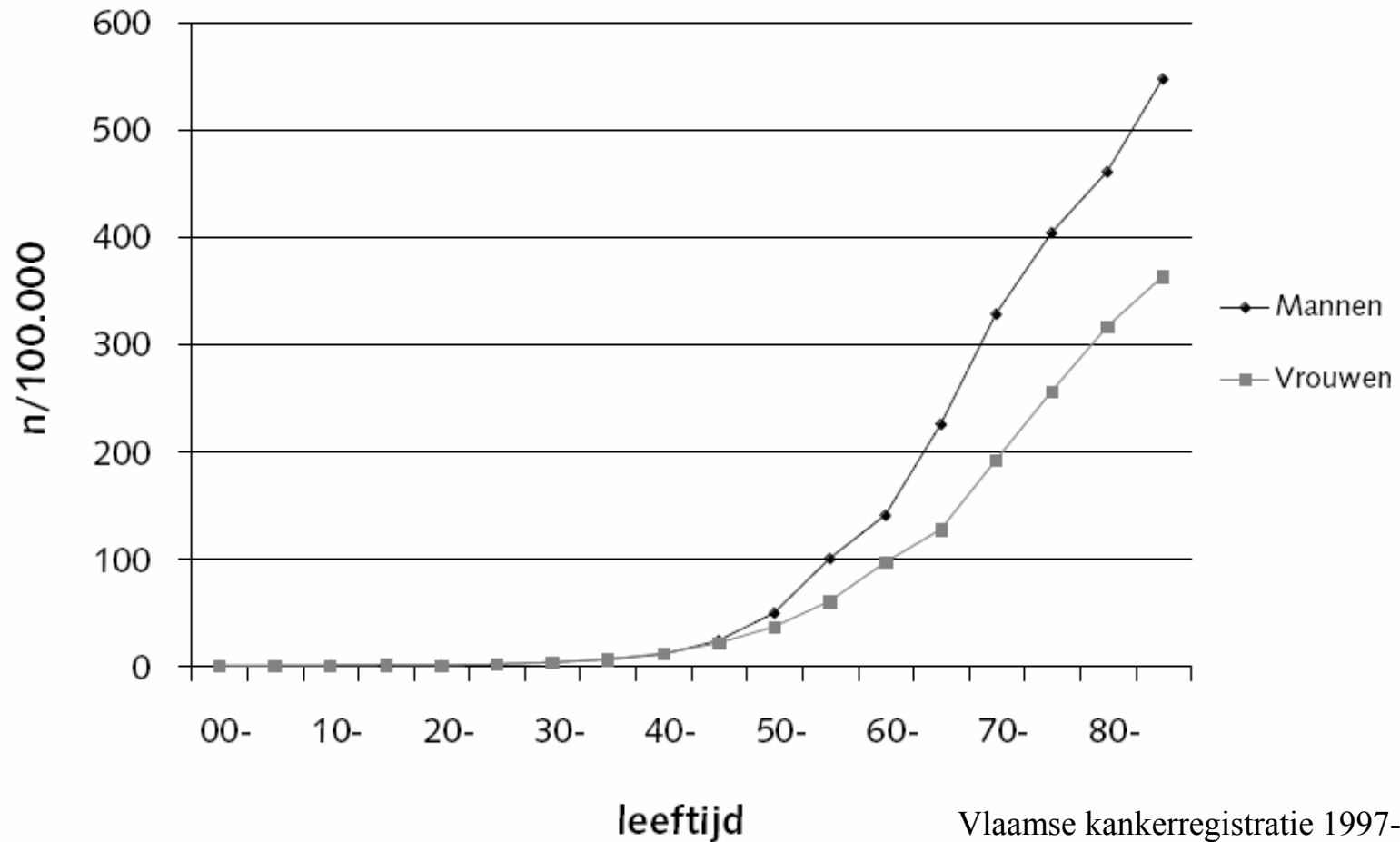
Incidentie kanker bij vrouwen



Incidentie kanker bij mannen

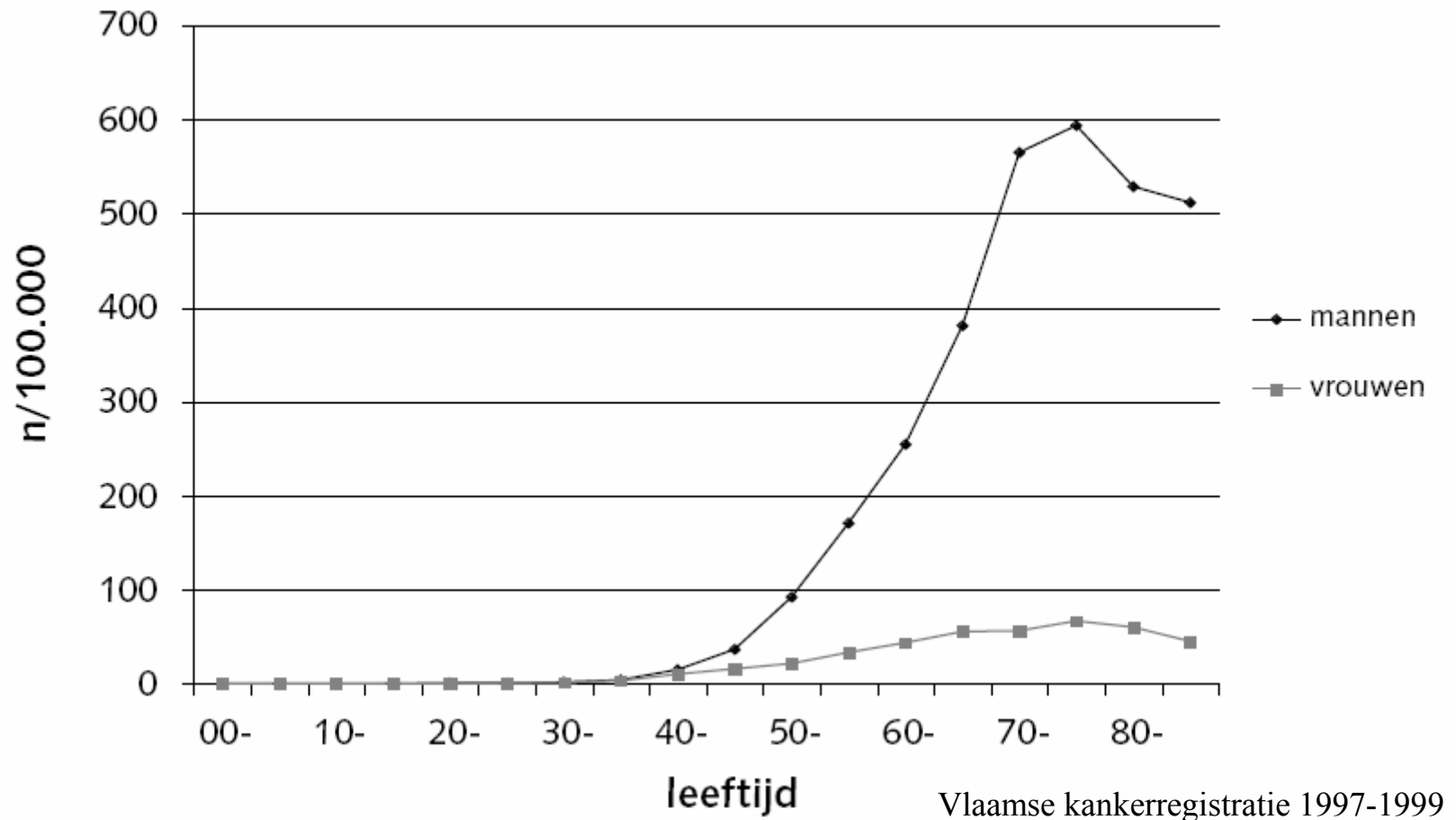


Invasieve colorectale tumoren: leeftijdsspecifieke incidentie per geslacht,

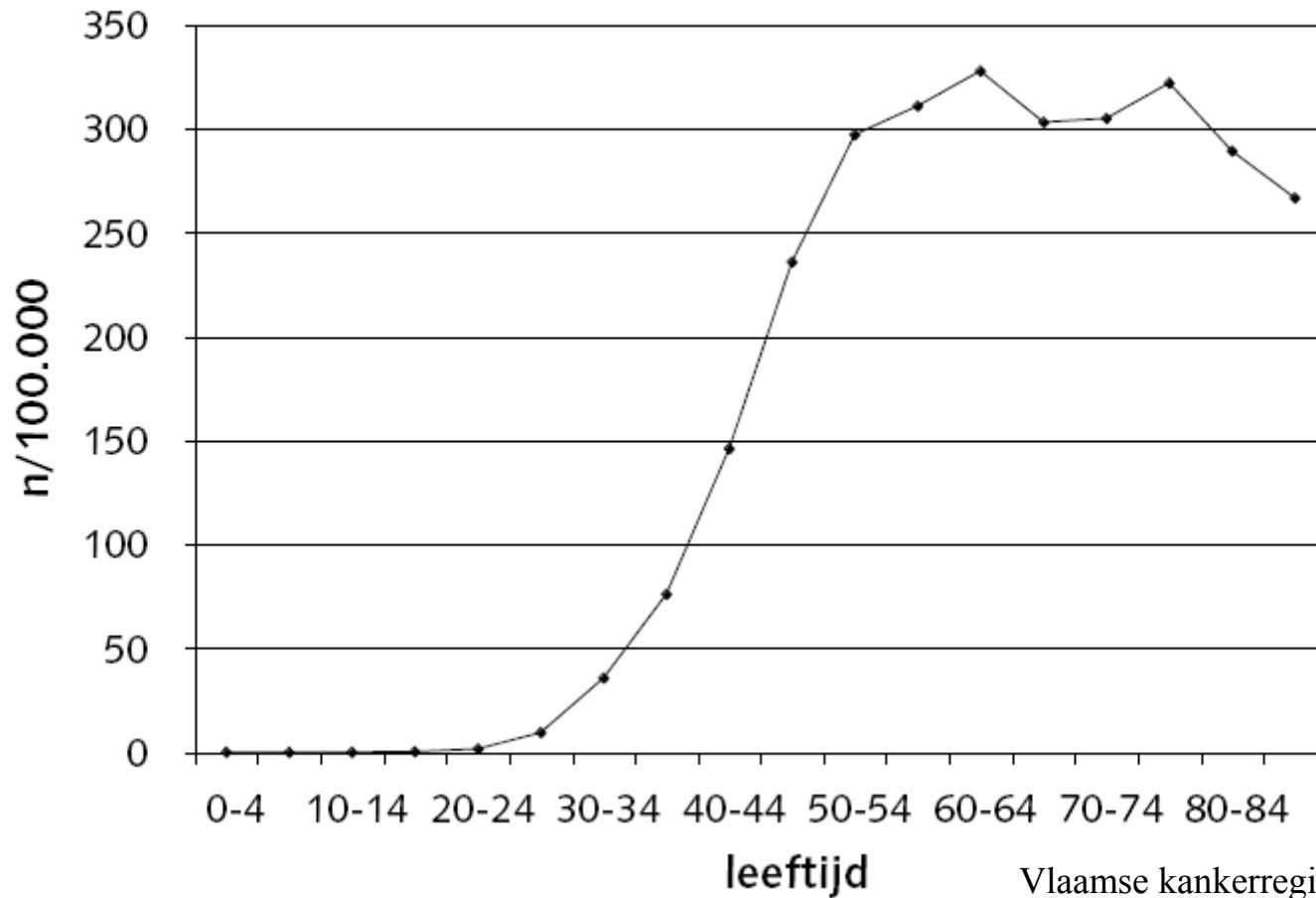


Invasieve longkanker

leeftijdsspecifieke incidentie per geslacht,

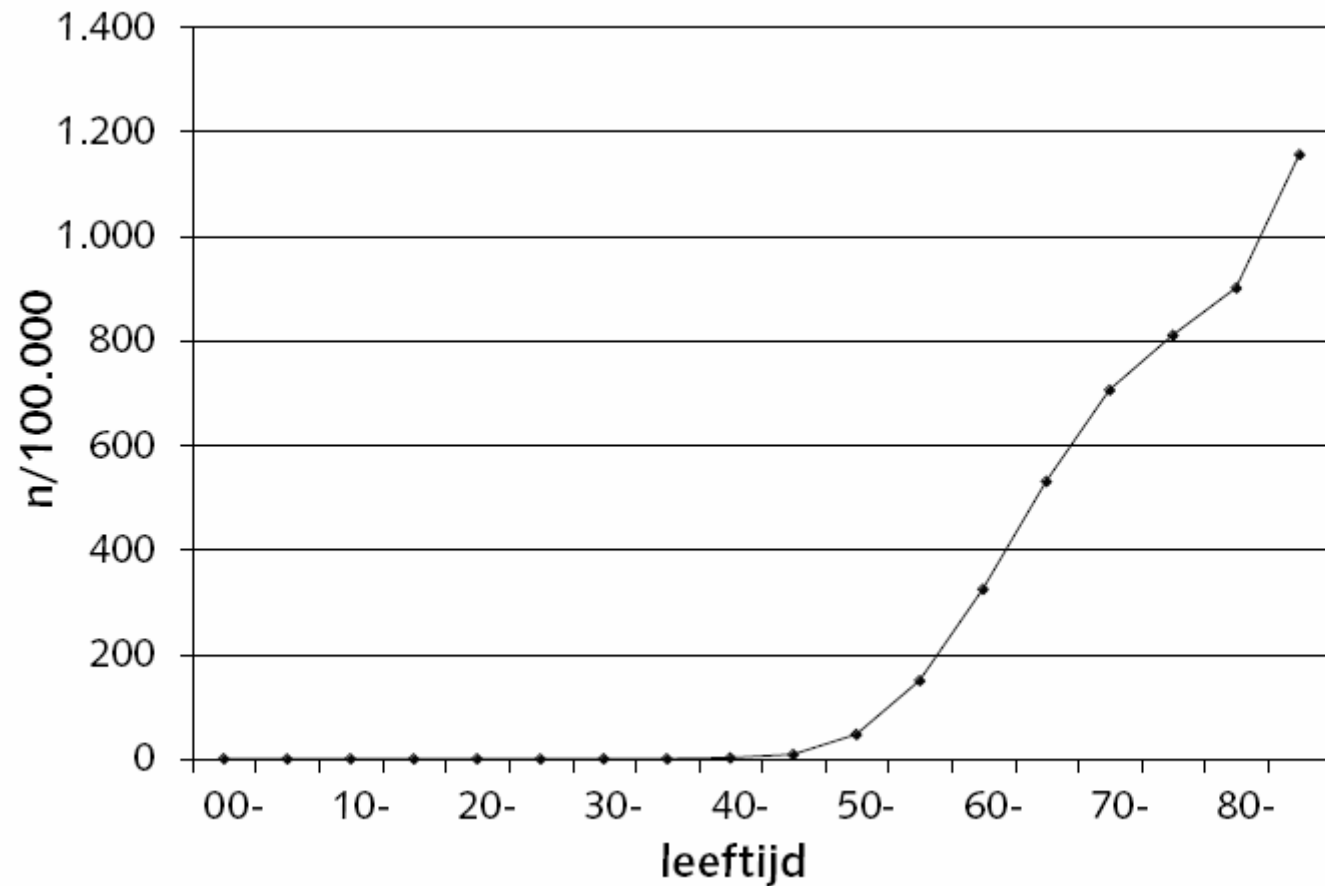


Invasieve borstkanker leeftijdsspecifieke incidentie bij vrouwen

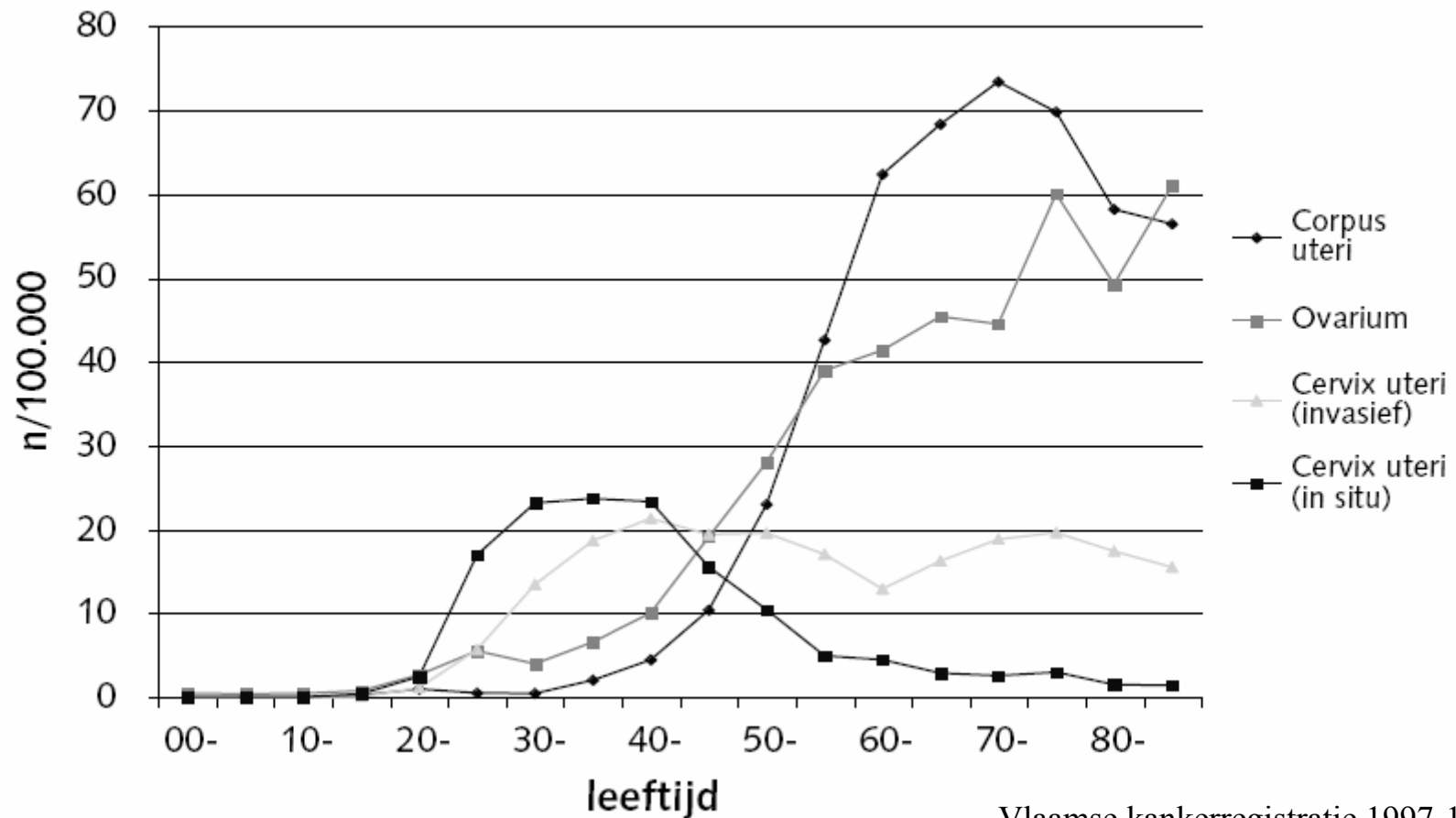


Vlaamse kankerregistratie 1997-1999

Invasieve prostaatkanker leeftijdsspecifieke incidentie bij mannen



Invasieve tumoren van cervix uteri (invasief en in situ), corpus uteri en ovarium leeftijdsspecifieke incidentie,



Sterfte aan kanker in Vlaanderen

	Totaal	% alle kankers
Borst	1298	20,7
Colorectaal	842	13,4
Long	652	10,4
Lever, Gal, Pancreas	570	9,1
Lymfoide en Bloedvormende Weefsels	546	8,7
Bovenste Spijsverteringswegen	389	6,2
Uterus en Cervix	267	4,3

Verloren potentiële levensjaren

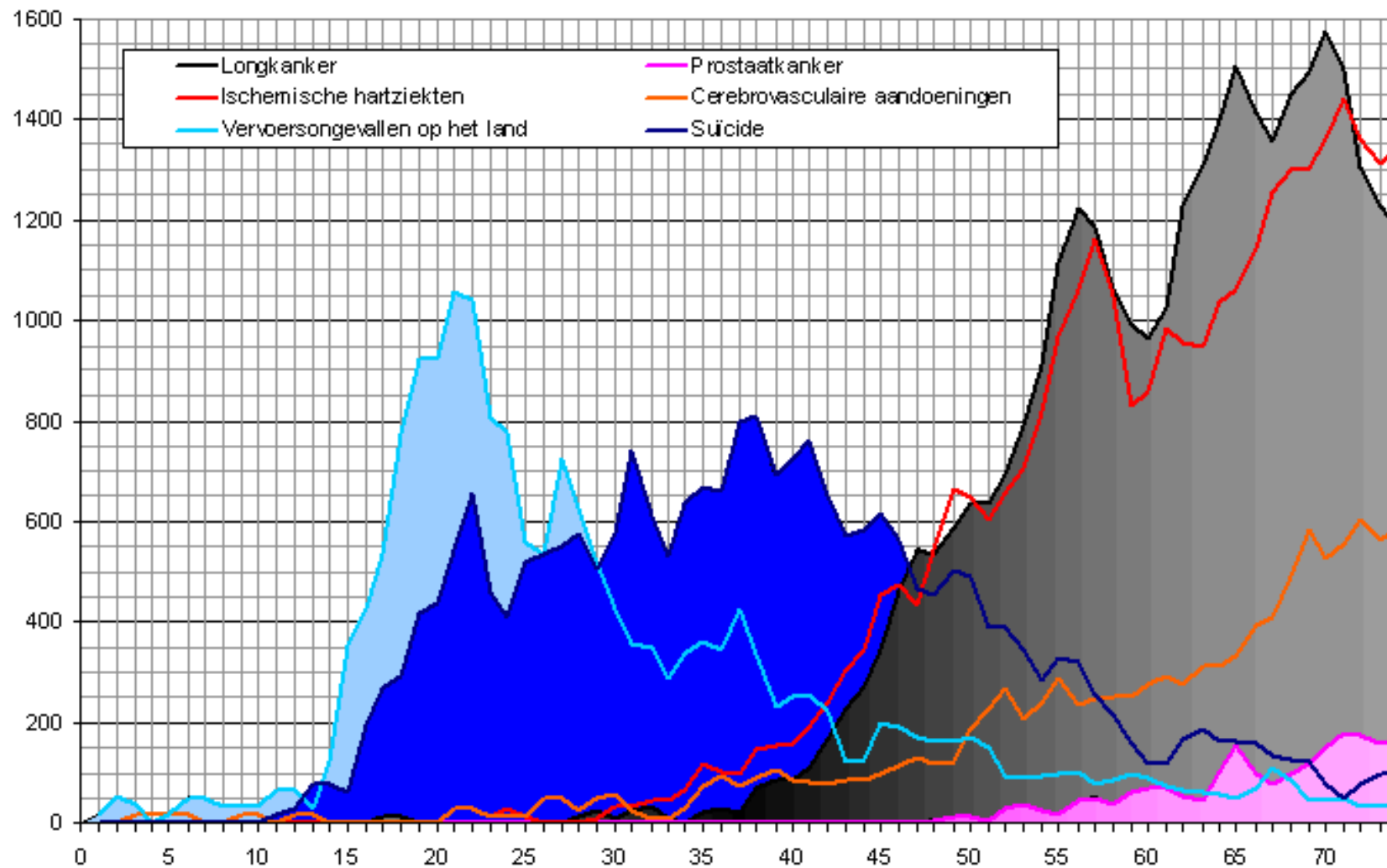
- Onder verloren potentiële levensjaren (VPJ) wordt het totaal aantal jaren verstaan dat in een bevolking verloren is gegaan door voortijdige sterfte.
- Het berekenen van de verloren potentiële levensjaren per doodsoorzaak laat toe het belang van die doodsoorzaak af te wegen.

Verloren potentiële levensjaren

	Per 1000 jaren	%
Borstkanker	7,17	11,9
Ischemische Hartziekten	4,63	7,7
Cerebrovasculaire Aandoeningen	3,67	6,1
Longkanker	3,64	6,0
Zelfmoord	3,51	5,8
Colorectale Kanker	2,27	3,8
Vervoersongevallen (Te Land)	1,94	3,2

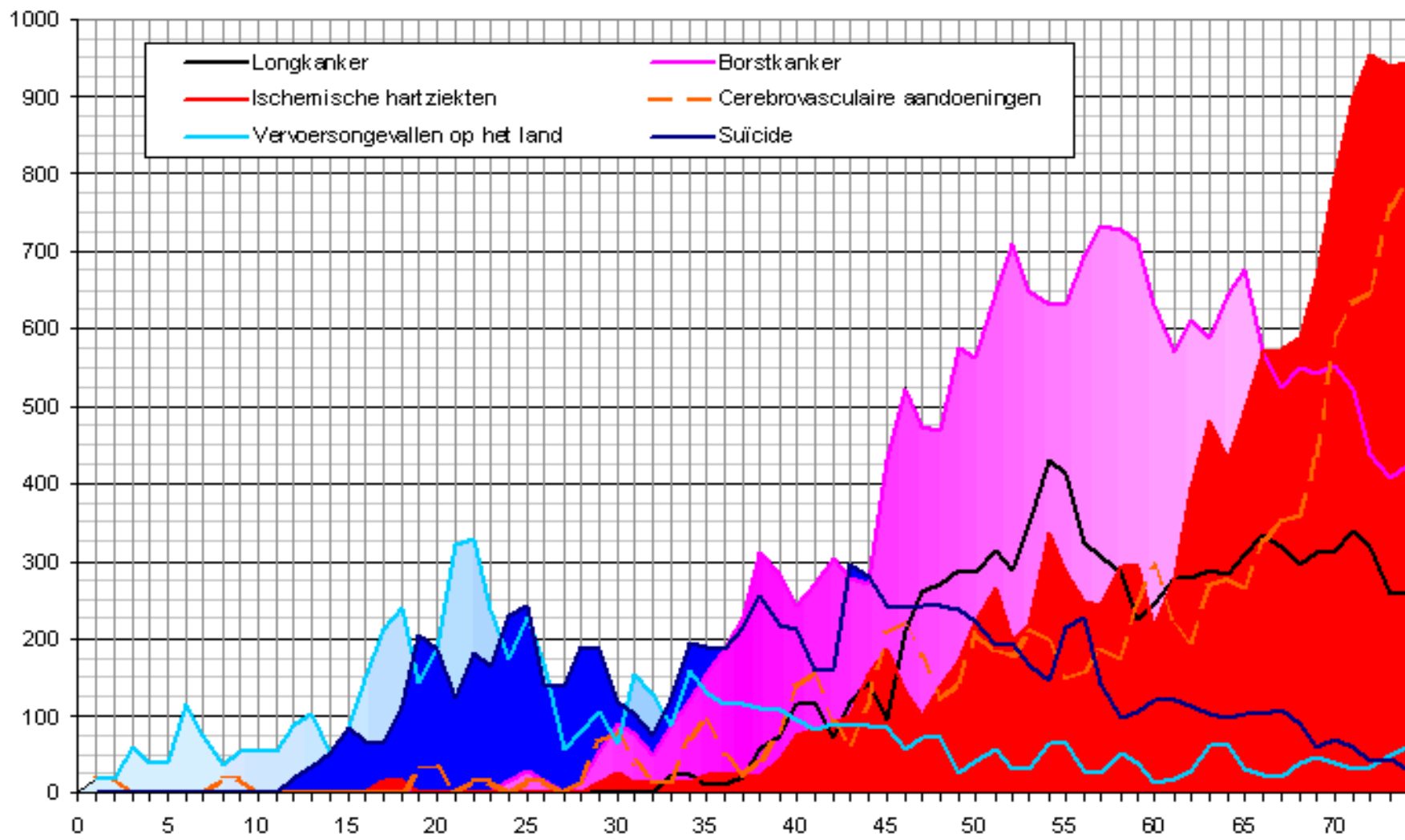
Gemiddelde leeftijdsspecifieke Verloren Potentiële Jaren

Gemiddelde leeftijdsspecifieke Verloren Potentiële Jaren (VPJ), leeftijdsgroep 1-74 jaar, mannen, Vlaams Gewest, 2002-2003, berekening t.o.v. levensverwachting



Overlijdenscertificaten Vlaams Gewest 2003

Gemiddelde leeftijdsspecifieke Verloren Potentiële Jaren (VPJ) , leeftijdsgroep 1-74 jaar, vrouwen, Vlaams Gewest, 2002-2003, berekening t.o.v. levensverwachting



Overlijdenscertificaten Vlaams Gewest 2003

Belangrijkste kankers

- Borstkanker bij vrouwen
- Prostaatkanker bij mannen
- Colonkanker
- Longkanker

Criteria 2

Er moet een goede behandeling zijn
voor de mensen die gediagnosteerd
worden

2.1 Borstkanker

Overleving borstkanker

Size	Grade	Lymfen invasie	metastasen	10-jaar overleving
<2 cm	1-2	-	-	85-89
<2 cm	3	-	-	70-78
<2 cm	1	+4	-	70-78
<2cm	2	<4	-	70-78
2-7	1	<4	-	70-78

Overleving borstkanker

Size	Grade	Lymfen invasie	metastasen	10-jaar overleving
<2cm	2	+4	-	50-64
<2cm	3	<4	-	50-64
2-7 cm	1	+4	-	50-64
2-7 cm	2	<4	-	50-64
2-7 cm	2	+4	-	20-42
2-7 cm	2	<4	-	20-42
+7 cm	3	+4	-	20-42

Overleving borstkanker

- 5 % heeft metastasen op afstand bij diagnose
- 5 jaar overleving : <20 %
- 10 jaar overleving : < 4%

Mammografie : diagnose in vroegtijdiger stadium

	<50 jaar	>50 jaar
DCIS	+143%	+280%
I	+58%	+117%
II-IV	-13%	-15%
Samen	+14%	+36%

*SEER Cancer Statistics Review, 1996

Effect screening op mortaliteit : Mortaliteitsreductie 50-69 jaar

- Gerandomiseerde gecontroleerde studies (\pm 40 jaar lopende)
 - studie van effect van UITNODIGING tot screening

Malmö. BMJ 1988; 297:943–948

HIP. J Natl Cancer Inst 1988; 80:1125–1132

Swedish Two-County. Radiol Clin N Am 2000;38:625-652

Stockholm. Breast Cancer Res Treat 1997;45:263–270

Edinburgh. Lancet 1999;353:1903–1908

Canada (CNBSS-2). J Natl Cancer Inst 2000;92:1490-1499

Gothenburg. Cancer 2003;97:2387-2396

[Shapiro S. Cancer 1994;74(Suppl 1):231-238]

Mortaliteitsreductie 50-69 jaar

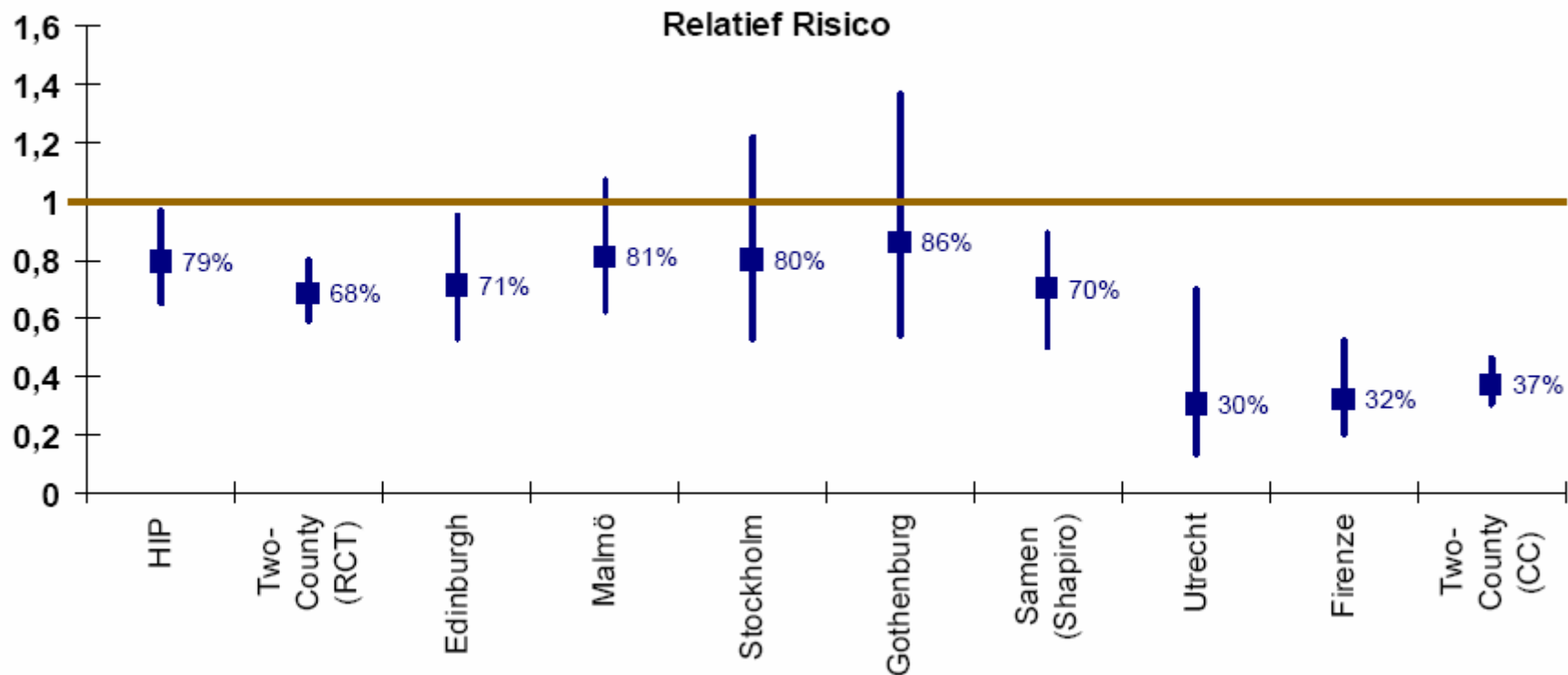
- Case-control studies
 - studie van effect van EFFECTIEF
UITGEVOERDE screening

Utrecht. Lancet 1984;1:1224-1226

Firenze. Int J Cancer 1986;38:501-504

Swedish Two-County. Cancer 2001;91:1724-1731

Mortaliteitsreductie 50-69 jaar



Mortaliteitsreductie 50-69 jaar

- Gerandomiseerde gecontroleerde studies: gemiddelde mortaliteitsdaling 30%
- Case-control studies: gemiddelde mortaliteitsdaling > 60%

2.2 Prostaatkanker

Behandeling lokale prostaatkanker

- 2 gebruikelijke behandelingen
 - Radicale prostatectomie
 - Curatieve radiotherapie

Of deze behandelingen algemeen aanvaard zijn valt te betwisten, aangezien ze gepaard gaan met een aanzienlijke kans op incontinentie en impotentie (vooral radicale prostatectomie)

Behandeling lokale prostaatkanker

- Uit verschillende observationele onderzoeken blijkt dat slechts een gering deel van de mannen met goed of matig gedifferentieerde tumoren aan prostaatkanker overlijdt
- De tienjaarsoverleving wordt geschat op 87 %

Chodak GW, Thisted RA et al : Recent results of conservative management of clinically localised prostatic cancer. N Engl J Med 1994;330-242

Overleving prostaatkanker

- Laag risico — klinische stadium T1c of T2a, serum PSA concentratie <10 ng/mL, en biopie Gleason score 6 of minder.
- Mannen met een laag risico hebben meer dan 85 percent kans om kankervrij te zijn 5 jaar na behandeling door chirurgie of radiotherapie.

Overleving prostaatkanker

- Gemiddeld risico — klinische stadium T2b, serum PSA 10 tot 20 ng/mL, en biopsy Gleason score van 7.
- Mannen met gemiddeld risico hebben ongeveer 50% kans om kankervrij te zijn 5 jaar na behandeling met chirurgie of radiotherapie.

Overleving prostaatkanker

- Hoog risico — klinisch stadium ge T2c , serum PSA >20 ng/mL, en biopsie Gleason score 8 or meer.
- Mannen met hoog risico prostaat kanker hebben ongeveer 33 % kans om kankervrij te zijn 5 jaar na behandeling.



Overleving prostaatkanker

	5 jaar overleving	10 jaar overleving	15 jaar overleving
Kanker in prostaat	99%	92%	61%
Kanker uit prostaat	35%		

Behandeling prostaatkanker

- Van goed gedifferentieerde tumoren is aangetoond dat ze geen effect hebben op de levensverwachting zelfs na een observatieperiode van 15 jaar
- Matig gedifferentieerde tumoren hebben wel de potentie om de levensverwachting te bekorten en dit geldt zeker voor slecht gedifferentieerde tumoren (tienjaarsoverleving ongeveer 34%)

Behandeling prostaatkanker

- In een recente RCT werd aangetoond dat radicale prostatectomie de oorzaaksspecifieke sterfte deed dalen maar er was geen verschil met watchful waiting wat betreft de totale overleving

Holmberg L, Bill-Axelsson A et al : A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchfull waiting in early prostate cancer : N Eng J Med 2002, 781-789.

Oorzaaksspecifieke mortaliteit

Variable	Watchful waiting (n=348)	Radical Prostatectomy (n=347)	Difference
Total no. Of events	31	16	
Mean follow up - yr	6.1	6.2	
Five years of follow-up -% (95%CI)	4.6 (2.1 to 7.2)	2.6 (0.7 to 4.6)	2.0 (-0.8 to 4.8)
Eight years of follow-up -% (95%CI)	13.6 (7.9 to 19.7)	7.1 (3.03 to 11.0)	6.6 (2.1 to 11.1)
Relative hazard			0.50 (0.27 to 0.91)
P-value by log rank test			0.02

Totale mortaliteit

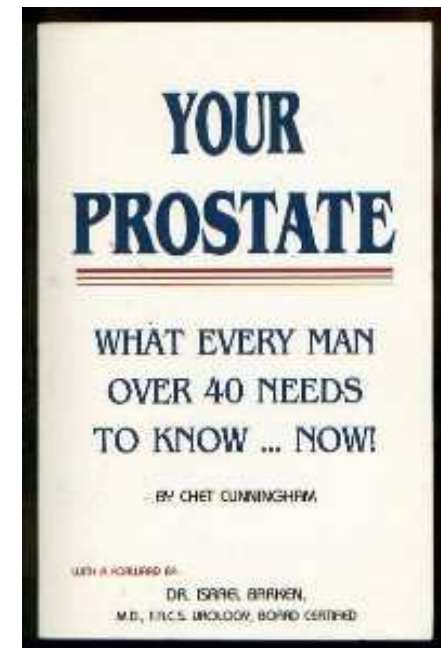
Variable	Watchful waiting (n=348)	Radical Prostatectomy (n=347)	Difference
Total no. Of events	62	53	
Mean follow up - yr	6.1	6.2	
Five years of follow-up -% (95%CI)	10.3 (6.6 to 14.0)	8.7 (5.3-12.2)	1.5 (-2.8 to 5.9)
Eight years of follow-up -% (95%CI)	28.3 (20.2 to 37.1)	22.0 (15.3 to 29.1)	6.3 (-0.2 to 12.7)
Relative hazard			0.83 (0.57 to 1.2)
P-value by log rank test			0.31

Natuurlijk verloop op lange termijn

- 17% van “early-stage” (T0-T2 NX M0) gediagnosteerd tumoren ontwikkelen veralgemeende prostaatkanker
- De meeste tumoren blijven 10 tot 15 jaar sluimeren
- Bij verdere follow-up 15 tot 20 jaar
 - Daalt progressievrije overleving van 45% tot 36%
 - Daalt overleving zonder metastase van 78.7% tot 54.4%
 - Stijgt prostaatkanker mortaliteit van 15 per 1000 persoonsjaren tot 44 per 1000 persoonsjaren

Besluit : Waarde van de behandeling bij symptoomloze mensen

- Vergelijking “watchful waiting” met radicale prostatectomie en radiotherapie
- Voordelen en nadelen
- Wellicht heb je voordeel aan een behandeling als je nog 15 jaar leeft
- Mogelijke bias



Overleving Colonkanker

Colon cancer survival rates*

Stage	5 year Survival Rate
I	93%
IIA	85%
IIB	72%
IIIA	83%
IIIB	64%
IIIC	44%
IV	8%

* Based on the AJCC staging system which divides stages II and III into sub-stages.

Effect screening op mortaliteit

Bij populatie waar gescreend word naar colonkanker daalt de **oorzaakspecifieke mortaliteit** met 16%. Dit wil zeggen dat 1 overlijden op 6 t.g.v. CRC kan voorkomen worden.

Deze positieve effecten werden bereikt door de onderzoeken regelmatig uit te voeren en dit gedurende een periode van minstens 5 jaar.

Effect screening op mortaliteit

- The Canadian Task Force on Preventive Health Care berekende dat 1173 mensen gedurende 10 jaar moeten gescreend worden om 1 dode door CRC te voorkomen

Overleving longkanker

Stage	5-year Survival Rate
I	47%
II	26%
III	8%
IV	2%

Small Cell Lung Cancer Survival by Stage

Stage	5-year Survival Rate
Limited	10% to 15%
Extensive	1% to 2%

Criteria 3

De faciliteiten voor diagnose en
behandeling moeten beschikbaar zijn.

3. De faciliteiten voor diagnose en behandeling moeten beschikbaar zijn.

- Dit zou in principe te realiseren zijn hoewel men de gevolgen van het opzetten van een screeningsprogramma voor het gezondheidszorg-systeem niet mag onderschatten !!!

Criteria 4

Er moet een duidelijk latent of vroegtijdig stadium bestaan waarin de ziekte herkend kan worden en behandeld

4. Er moet een herkenbaar latent of vroegsymptomatisch stadium zijn

- Bij vroege diagnostiek van prostaatkanker of borstkanker poogt men om het carcinoom in een vroeg stadium op te sporen en dus niet het voorstadium van het carcinoom
- Wel kan men hierbij de tumor opsporen voordat er symptomen optreden en op een ogenblik dat genezing mogelijk is.

4. Er moet een herkenbaar latent of vroegsymptomatisch stadium zijn

- Bij colonkanker kan men het voorstadium van het carcinoom opsporen met haemocult en colonoscopie
- Bij lonkanker zal radiografie de tumor niet kunnen opsporen in een latent stadium waarbij de genezing kan beïnvloed worden door snellere behandeling.

Criteria 5

Er is een geschikte test met voldoende sensitiviteit en specificiteit om nieuwe casussen correct te identificeren.

Geschikte test

- “Er bestaan geen gezonde mensen, er bestaan enkel mensen die niet genoeg zijn onderzocht ...”

Jules Romains,
Knock



Geschikte test

Validiteit is de mogelijkheid om op basis van een test uit te maken wie ziek is en wie gezond is.

Sensitiviteit : de kracht van een test om zieke mensen correct te identificeren. Een test met een hoge sensitiviteit heeft weinig “*vals negatieve*” resultaten

Specificiteit : de kracht van een test om gezonde mensen correct te identificeren. Een test met een hoge specificiteit heeft weinig “*vals positieve*” resultaten.

Geschikte test

Calculating Measures of Validity

Test Result	True Diagnosis		Total
	Disease	No Disease	
Positive	a	b	a+b
Negative	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Sensitiviteit = $a/(a+c)$; de kans om een positieve test te hebben als je effectief ziek bent.

Specificiteit = $d/(b+d)$; de kans om een negatieve test te hebben als je gezond bent.

Positieve Predictieve Waarde = $a/(a+b)$; de kans dat je effectief ziek bent als de test positief is.





Negatieve Predictieve Waarde = $d/(c+d)$; De kans dat je gezond bent als de test negatief is.

Prevalentie = $(a+c)/(a+b+c+d)$: het aantal mensen in de populatie die de ziekte hebben.

Accuracy = $(a+d)/(a+b+c+d)$ = efficiëntie van de test

5.1 Borstkanker

Screening naar borstkanker

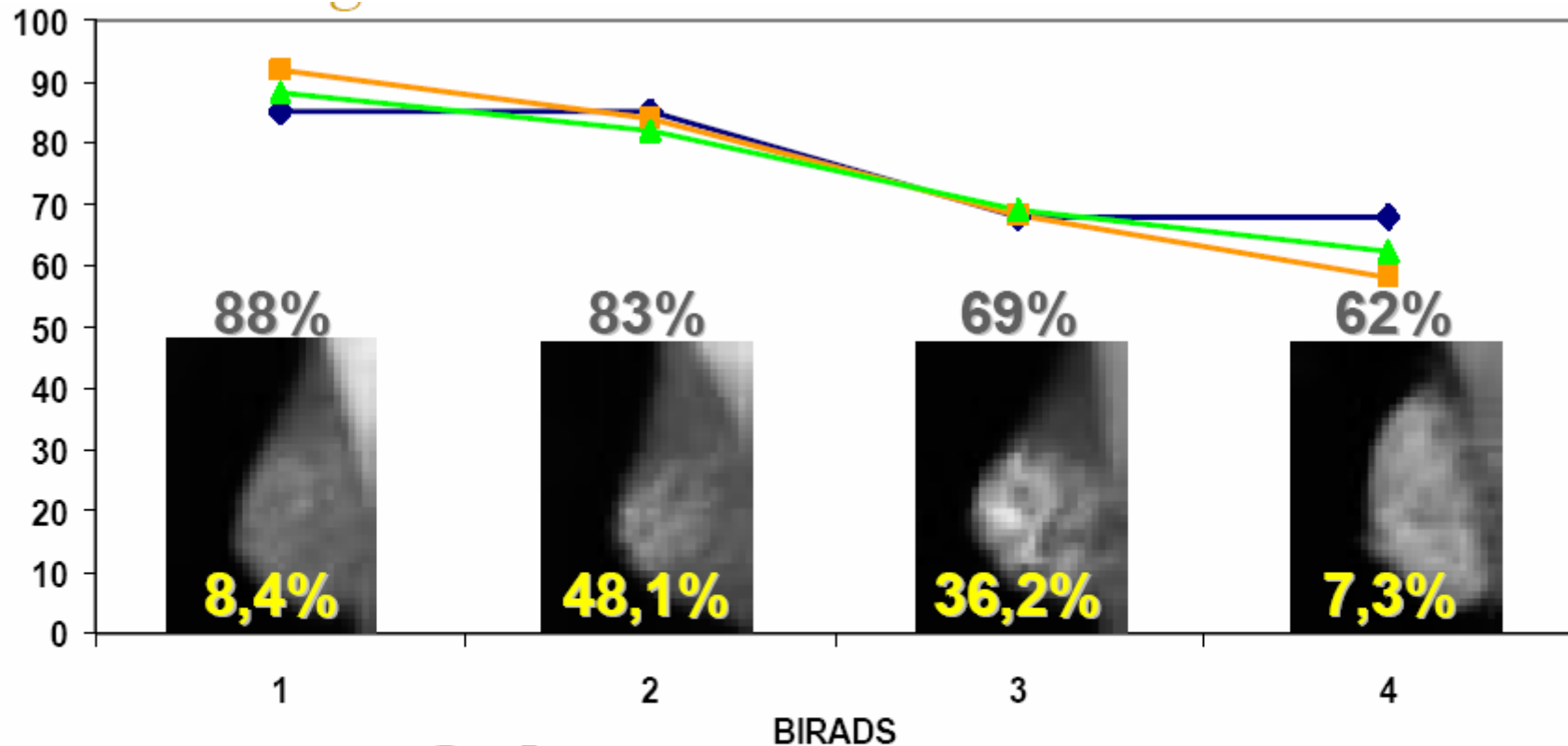
-  ■ Klinisch onderzoek
-  ■ Mammografie
-  ■ Mammografie + Echografie
-  ■ Magnetische Resonantie

Screeningsparameters mammografie

- Gevoeligheid van mammografie
 - 60-90%, naargelang borstdensiteit

*Rosenberg RD. Radiology 1998;209:511-518
Yankaskas. Am J Roentgenol 2001;177:543
Carney. Ann Intern Med 2003;138:168

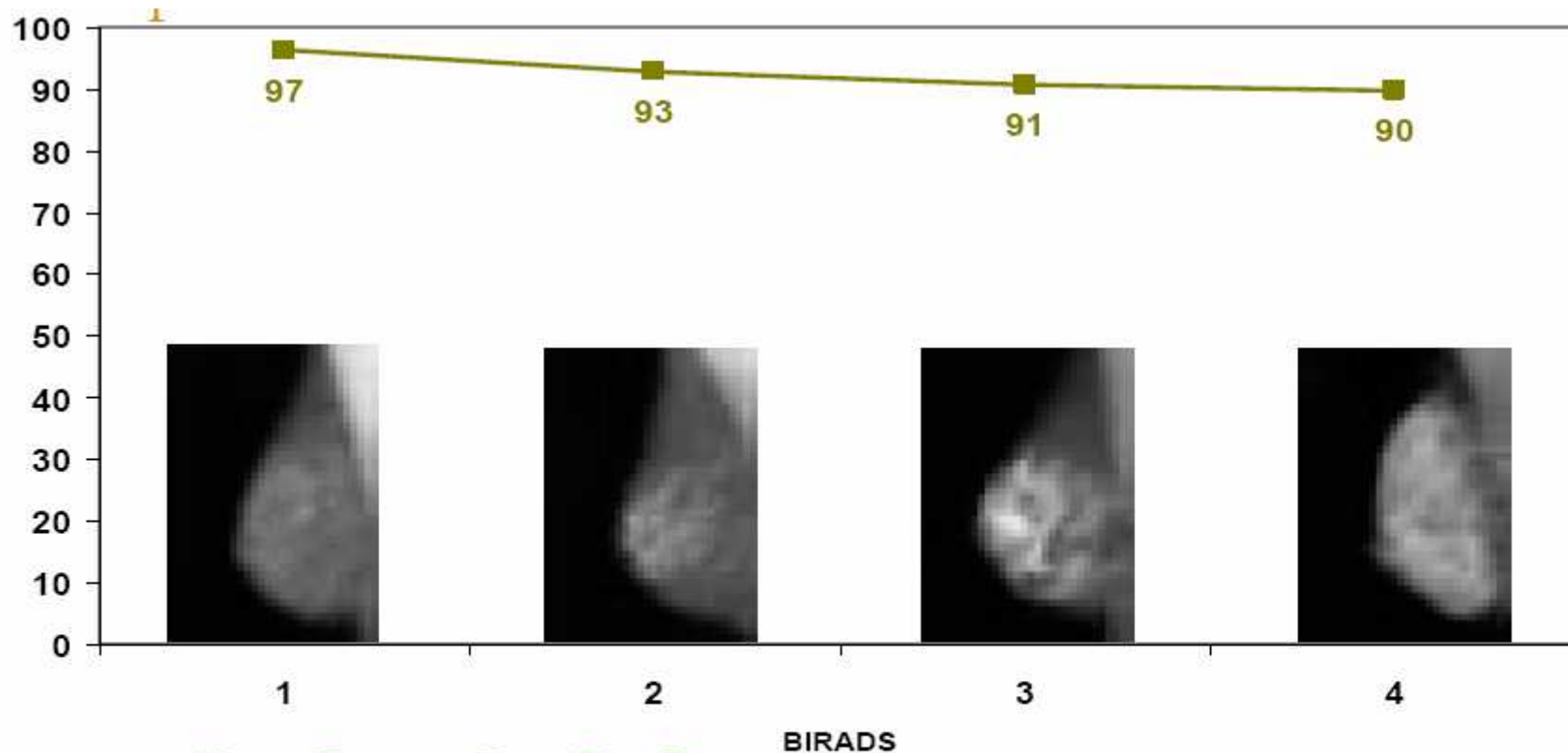
Mammo : sensifciteit



77%

*Rosenberg RD. Radiology 1998;209:511-518
Yankaskas. Am J Roentgenol 2001;177:543
Carney. Ann Intern Med 2003;138:168

Mammo : specificiteit



92,3%

*Carney, Ann Intern Med 2003;138:168

5.2 Prostaatkanker

Prostaat Specifiek Antigeen

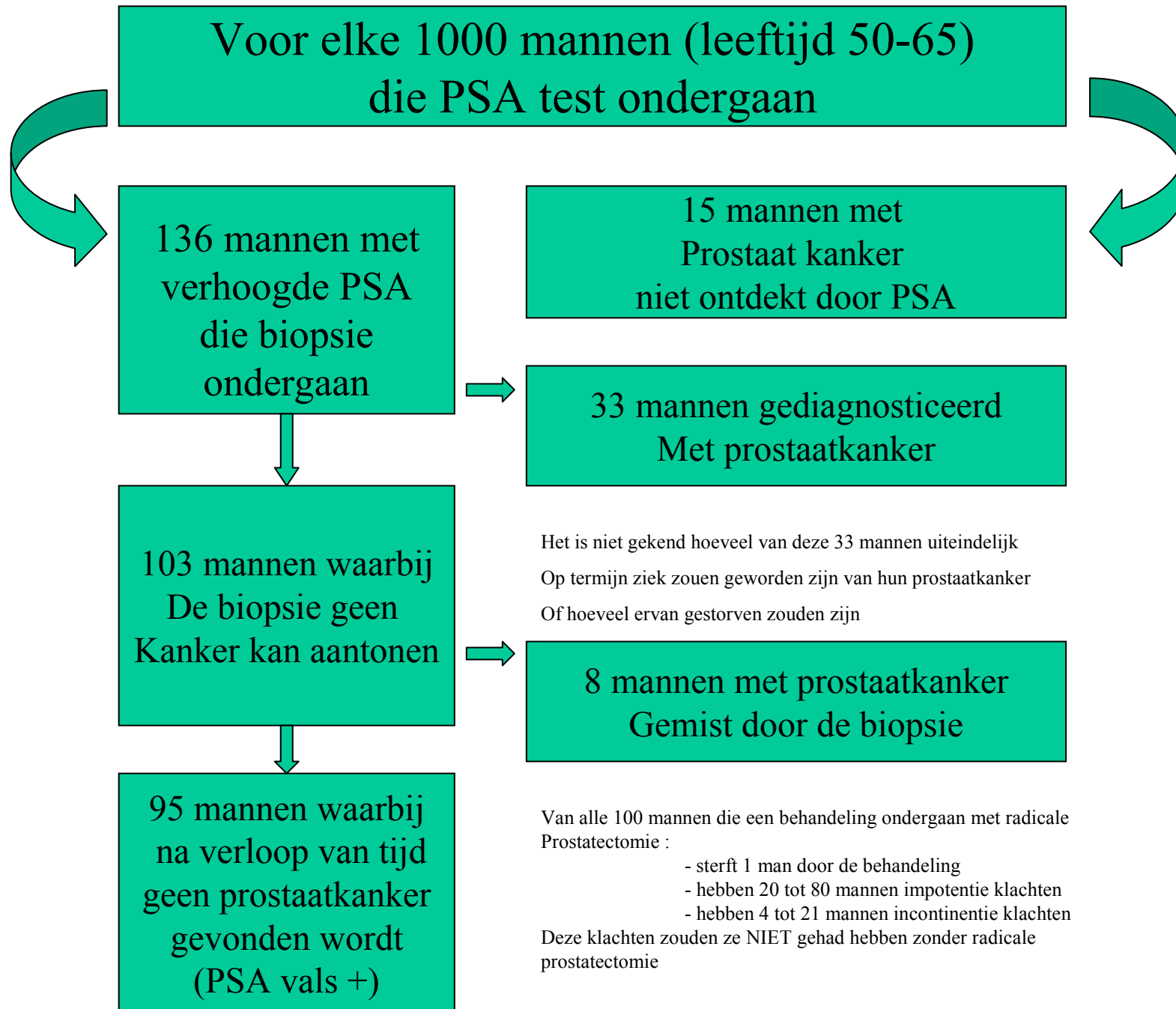
- Prostaatspecifiek : NIET kankerspecifiek
- Protease dat coagulum (ejaculaat) oplost
- Overmaat productie (BPH/CAP) in bloedbaan → geïnactiveerd door alpha 1 antichymotrypsine (ACT-PA)
- Gedeelte blijft vrij (laagmoleculair)

Screening parameters van PSA

Reference	Populaton Size	Pop with PSA > 4 ng/ml %	Positive predictive value %	Sensitivity %	Specificity %
Bangma et al	1726	10.31	30.90		
Brett	211	9.5		66.67	18.00
Bretton	1017	13.0	27.91	92.31	
Gustafsson et al	1782	17.17	17.00	80.00	
Higahsirari et al	701	11.27	24.00	92.30	63.10
Horniger et al	21078	8.88	25.32		
Horniger et al	21078	12.50	22.18	73.33	
Imai et al	1680	4.46	27.50	80.40	99.75
Imai ei al	3276	5.13	45.10	100.00	
Jubehrer et al	142	12.60	30.00		100.00
Maatanen et al	5053	8.47	27.00		
Reissigl et al	2272	10.74	18.00		
Stenman et al	7204		57.00	97.00	
Tsukamoto et al	1639	4.30	23.20	88.90	
Pooled results	47791	10.10	25.10	72.10	93.20

PSA : sensitiviteit & specificiteit

- Sensitiviteit goed : 72 % mannen met klinische CPA heeft PSA > 4 ng/ml
- Specificiteit : +90 %
- PPW : slecht 25% van mannen met abnormaal PSA hebben CAP
- VALS positieven dus groot probleem !
- Gebrek aan standaardisering



Verhouding totaal/vrij PSA

- Nested Case-Control onderzoek
Physicians Health Study
- 22071 artsen van 40 to 84 jaar
- Bij aanvang 14916 serumstalen ingevroren op
-70°C
- Na 12 jaar follow-up includeerde men 430
mannen met prostaatkanker en 1642 zonder
prostaatkanker
- Gemiddelde leeftijd 60.5 jaar, 92 % ouder dan 50
jaar

Aantal terecht positieven en vals-positieven bij verschillende screeningsstrategieën

	Aantal terecht positieven na 12 jaar	Aantal terecht positieven na 9 jaar	Aantal onnodige biopsieën	% daling van het aantal vals-positieven
Aantal patiënten	430	229	1642	
Totaal PSA > 4 ng/ml	149	97	144	
Totaal PSA 4-10 ng/ml Met % vrij PSA < 25%	140	92	117	19
24%	140	92	113	22
23%	139	92	103	28
22%	137	92	99	31
20%	133	91	83	42
18%	128	88	66	54
Totaal PSA > 3 ng/ml	189	116	239	
Totaal PSA 3-10 ng/ml Met % vrij PSA < 25%	179	111	176	26
24%	177	111	169	29
23%	174	110	153	36
22%	171	110	143	40
20%	164	108	126	47
18%	151	103	102	57

Testeigenschappen totaal PSA

Prostaatkanker in 12 jaar follow-up

	Aanwezig	Afwezig	Totaal
Positief op totaal PSA	149	1898	2047
Negatief op totaal PSA	281	19743	20024
Totaal	430	21614	22071

Sensitiviteit van totaal PSA : 34.6 %

Specificiteit van totaal PSA : 91.2%

Voorspellende waarde van positieve test : 7.3%

Gann PH, Ma J et al : Strategies combining total and percent free PSA for detecting prostate cancer J.Urol 2002; 167 : 2427-34

Weyler : duiding bij Gann PH, Ma J et al : Minerva 2003 106-109

Testeigenschappen totaal PSA gecombineerd met vrij PSA

Prostaatkanker in 12 jaar follow-up

	Aanwezig	Afwezig	Totaal
Positief op totaal PSA + vrij PSA	133	1094	1227
Neg. op totaal PSA + vrij PSA	297	20547	20844
Totaal	430	21641	22071

Sensitiviteit van totaal PSA+vrij PSA : 30.9 %

Specificiteit van totaal PSA + vrij PSA: 94.9 %

Voorspellende waarde van positieve test : 10.8%

Gann PH, Ma J et al : Strategies combining total and percent free PSA for detecting prostate cancer J.Urol 2002; 167 : 2427-34

Weyler : duiding bij Gann PH, Ma J et al : Minerva 2003 106-109

Verhouding f-PSA/t-PSA

- PSA tussen 4 en 10 ng/ml
- Als verhouding f-PSA/t-PSA $< 25\%$
→ specificiteit stijgt
- 1/5de van negatieve biopsies vermeden
- Bepaling binnen 3 uur na afname en bloed onmiddellijk koel bewaren

Wat bij uitgebreide screening :

- In USA was er de eerste 10 jaar na de introductie van PSA een goede maar geen fantastische correlatie tussen serum PSA en prostaatkankervolume (20 jaar geleden)
- Deze relatie is nu verdwenen
- De laatste 5 jaar is er enkel een relatie tussen BPH en serum PSA

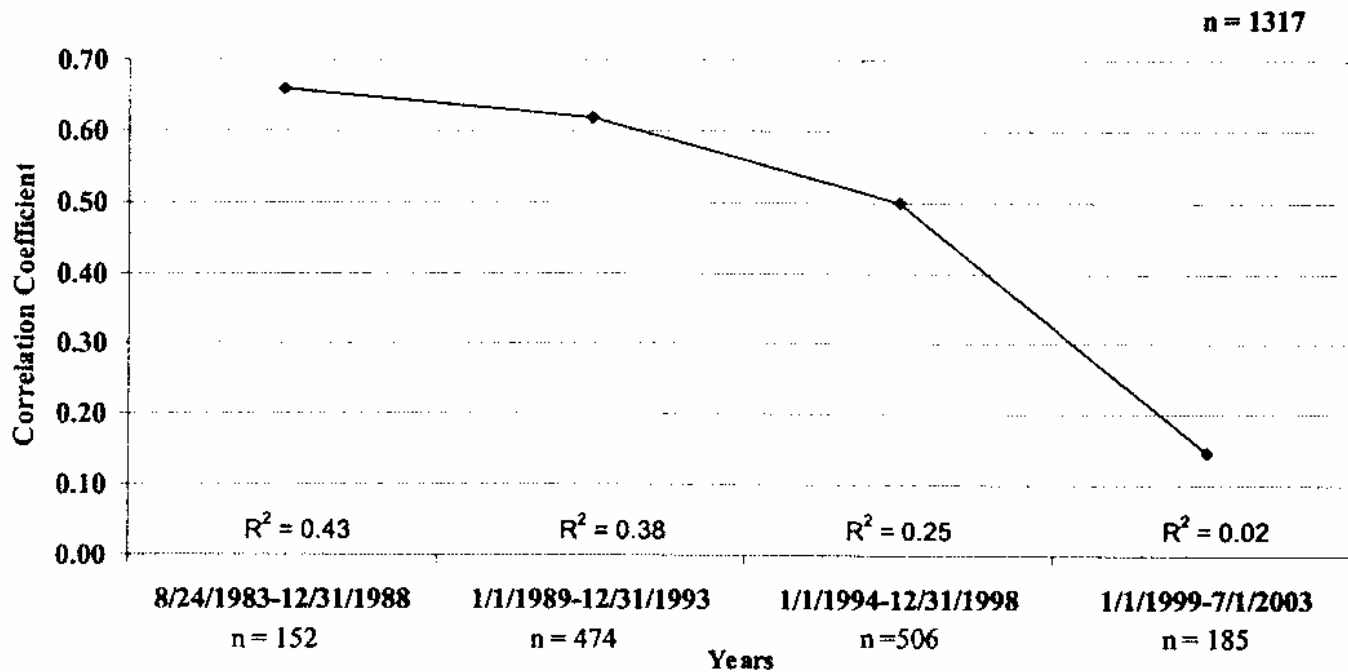


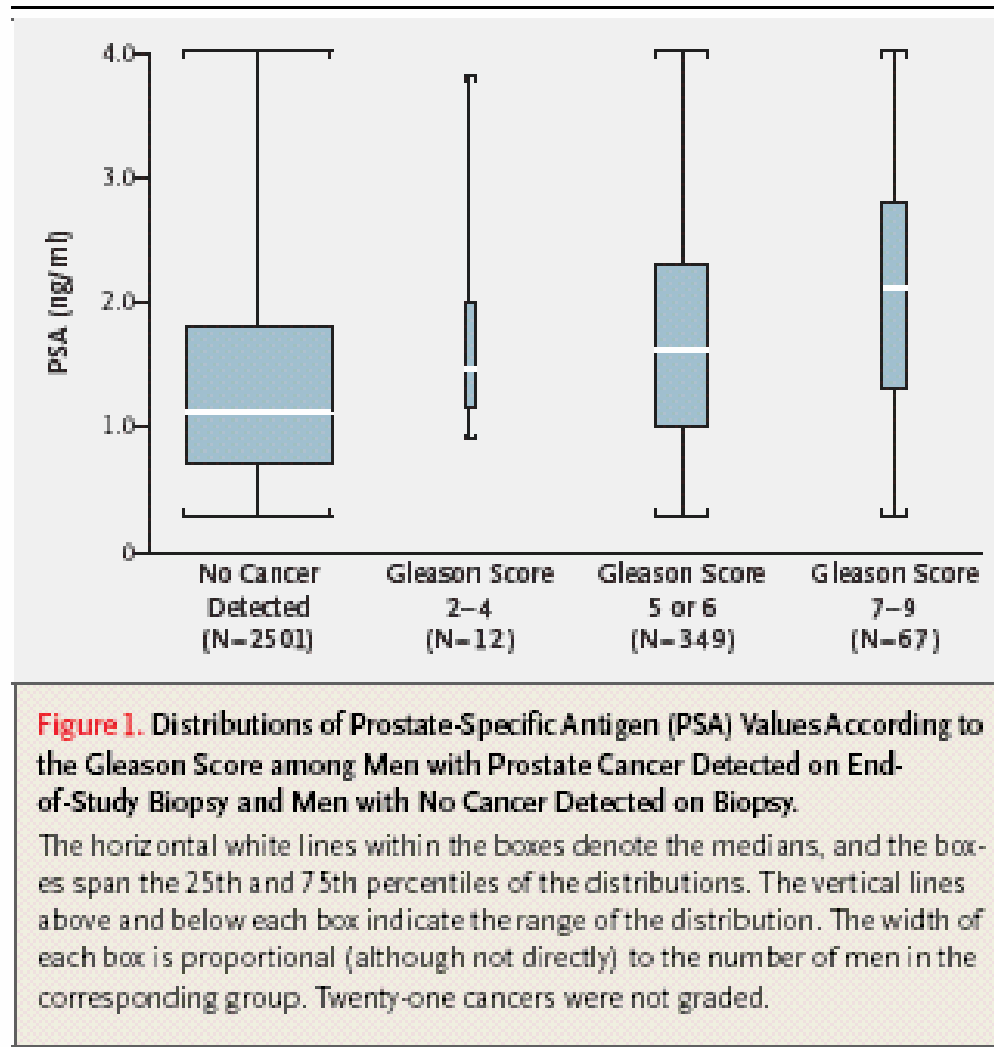
FIG. 5. Pearson correlation coefficients for serum PSA and index (largest) cancer volume in 1,095 radical prostatectomies for preoperative serum PSA and index cancer volume in peripheral and transition zone cancers at 4 consecutive 5-year intervals.

Stamey T, Caldwell M et al : The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer : what happend in the last 20 years ? 2004 Journ Urol 1297-1301

Wat bij uitgebreide screening

- Recente publicatie meldt dat een prostaattumor ontdekt bij biopsie niet zeldzaam is bij mannen met een PSA < 4 ng/ml
- 15% van de mannen met normale PSA hebben een prostaatkanker

Thompson I.M, Palar D.K et al : Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific Antigen level < 4,0 ng per Milliliter : N Eng J Med 2004 2239-2246



Thompson I.M, Palar D.K et al : Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific Antigen level < 4,0 ng per Milliliter : N Eng J Med 2004 2239-2246

Besluit PSA

- Waarde als tumormarker ???, in combinatie PPA
- Geen standaard ASSAY : grenswaarden ?
- Verfijning f-PSA: t-PSA : nog niet veel soelaas
- Meer opsporing ja maar vermindering morbiditeit / mortaliteit ???
- Geen PSA à la demande zoals cholesterol

Wat is het nut van PPA als screeningstest ?

- Met PPA vind je kankers die je niet met PSA kan vinden en omgekeerd.
- Sensitiviteit 33-83%
- Specificiteit 83-99%
- PPV: 28%



"Relaxez, c'est juste l'examen de la prostate !"

Beluit : bestaat er een geschikte test met voldoende sensitiviteit en specificiteit om nieuwe casussen correct te identificeren ?

- Meer vragen dan antwoorden
- Prostaatkanker begint bij mannen vanaf 20 jarige leeftijd en neemt langzaam toe bij elke 10 jaar totdat meer dan 80% van de mannen van 70 jaar een microscopische kanker vertonen
- Dit betekent dat elk excuus om een biopsie te nemen van de prostaat een excellente leeftijdsafhankelijke kans geeft op een positieve biopsie voor prostaatkanker.



5.3 Colonkanker

Sensitiviteit FOBT

- De **sensitiviteit** van de feacaal occult bloed test ligt tussen 46% en de 92%.
- Indien de test éénmalig wordt uitgevoerd is de sensitiviteit 50%, maar deze stijgt als de test jaarlijks of tweejaarlijks wordt uitgevoerd gedurende een langere periode (8-13 jaar).
- Towler B, Irwig I, Glasziou P, Kewenter J, Weeler J, Sigaly C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. Hemoccult. *BMJ* 1998; 317: 559-565.
- Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemoccult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value. Long-term follow-up in a large group practice setting. *Ann Intern Med* 1990 Mar 1;112(5):328-33

Specificiteit FOBT

- Screenen met de niet-gerehydrateerde FOBT resulteerde in een percentage positieve testen van 0,8%-2,4% en een **PPV** voor CRC van 5,6%-17,7%
- Bij de gerehydrateerde test waren er 4,8%-9,8% positieve testen en de PPV bedroeg 2,2%-4,2%.
- towler B, Irwig I, Glasziou P, Kewenter J, Weeler J, Sigaly C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. Hemocult. *BMJ* 1998; 317: 559-565.
-

Specificiteit FOBT

- Door de test te rehydrateren worden veel meer mensen onderworpen aan onnodig bijkomend onderzoek; er zijn meer vals positieven, de specificiteit van de gerehydrateerde test daalt.
- **specificiteit** afhankelijk van studie tussen 87 en 98%

Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians. Ann Intern Med 1997 May 15;126(10):811-22.

•Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemoccult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value. Long-term follow-up in a large group practice setting. Ann Intern Med 1990 Mar 1;112(5):328-33.

Welke FOBT test ?

- Greenberg et al onderzochten in een multicenterstudie of een (combinatie van) nieuwe FOBT's de sensitiviteit en specificiteit van de hemoccult konden overtreffen.
- Zij concludeerden dat de combinatie van de HemocultSensa (een guaiac test met een hogere sensitiviteit) met een immunochemische test (zoals de HemeSelect) de sensitiviteit lichtjes deed dalen maar significant minder vals-positieve resultaten (hogere specificiteit) had dan elke test apart.
- De studiepopulatie in dit onderzoek bestond uit patiënten waarvoor reeds een indicatie voor colonoscopie aanwezig was.

Vergelijking verschillende testen

Test	Sensitiviteit	Specificiteit	+LR %*	-LR%*	Kostprijs US \$ †
Hemoccult II	37	98	18,5	0,6	3,31
Hemoccult SENSA	79	87	6,1	0,3	3,82
HemeSelect	69	94	11,5	0,4	19,23
Hemoccult SENSA + HemeSelect	66	97	22	0,3	23,05

*+LR = likelihood ratio voor aanwezigheid ziekte als test positief; -LR = likelihood ratio als de test negatief is

†kostprijs voor 3 stalen

Welke FOBT test ?

- Momenteel is er geen goede FOBT beschikbaar die aan de noden van de hele doelpopulatie wereldwijd voldoet.
- In de keuze van de FOBT moet men rekening houden met de compliantie voor de dieetrestricties en de mogelijkheden voor colonoscopisch onderzoek.
- De meer sensitieve testen kunnen enkel gebruikt worden als de dieetrestricties goed worden opgevolgd (i.g.v. guaiac testen).
- Bij het gebruik van de immunochemische testen zijn dieet-en medicatierestricties niet nodig.
- Deze testen zijn meer geschikt voor een gestandaardiseerde ontwikkeling en kwaliteitscontrole, maar zijn een stuk duurder

Besluit

- Prospectief onderzoek naar de prestaties van deze tests in de doelgroep voor screening moet uitgevoerd worden vooraleer deze tests kunnen aanbevolen worden
- In de klinische studies met positief effect op mortaliteit en incidentie werden de testen uitgevoerd en afgelezen in één centraal laboratorium.
- Op dit ogenblik bestaat dit in Vlaanderen niet.

Colonscopie

- Er zijn geen studies die het effect van de sreeningscolonoscopie evalueren op de mortaliteit of de incidentie van CRC bij personen zonder verhoogd risico.
- Colonoscopie is de **gouden standaard**, maar is arbeidsintensief en duur. De adenoma detectiegraad is afhankelijk van de voorbereiding en de endoscopist en wordt bepaald door:
 - 1) het onderzoek van het proximale deel van plooien en kleppen,
 - 2) de reiniging en suctie,
 - 3) de graad van distentie,
 - 4) de tijd besteed aan het onderzoek.

Colonoscopie

- In Vlaanderen zijn nog geen kwaliteitscriteria vooropgesteld; er is een sterke variatie in de kostprijs afhankelijk van de voorbereiding en de hospitalisatieduur. En, niet onbelangrijk, werkende mensen zullen minimum een halve dag afwezig zijn op de arbeidsplaats.
- De colonoscopie op zich heeft enkele **complicaties** : perforatie of bloeding bij 0,2% van de gevallen, ademhalingsdepressie door de sedatie bij 0,5% en 1-3/10000 mensen sterven t.g.v. het onderzoek. Dit is een belangrijke handicap voor het systematisch aanbieden aan grote groepen gezonde mensen.
- Een groot **voordeel** van de colonoscopie is dat screening en resectie van poliepen tegelijkertijd kunnen gebeuren.
- Het is het eerste keus onderzoek voor de opvolging van hoogrisico groepen

Criteria 6

De test is aanvaardbaar voor
de bevolking

Aanvaardbaarheid test

Test	Aanvaard	Risico bijwerking
mammografie	++	+ (pijn/ straling)
PSA	++	-(vals+)
FOBT	+	- (vals+ of-)
colonoscopie	--	+ (perforatie)

Criteria 7

Het natuurlijk verloop van de ziekte ,
alsook de ontwikkeling van latente
aandoeningen die als “ziekte” worden
gediagnosteerd, moet volledig gekend
en begrepen zijn.

Natuurlijk verloop gekend

	Natuurlijk Verloop gekend	Opmerkingen
Borstkanker	++	DCIS ?
Prostaatcancer	- -	Vooraf van de meest voorkomende groep : de matig gedifferentieerde tumoren, kan men het beloop slecht voorspellen
Colonkanker	++	
Longkanker	++	Enkel primaire preventie heeft effect

Criteria 8

Er moet een duidelijke consensus zijn
over wie al dan niet behandeld moet
worden en op welke wijze

Consensus behandeling

	Consensus behandeling	Opmerkingen
Borstkanker	++	DCIS ?
Prostaatanker	- -	Moeten patiënten met goed gedifferentieerde tumoren wel of niet als patiënt beschouwd worden ?
Colonkanker	++	
Longkanker	+	

Criteria 9

De kosten voor het vinden van een
nieuw geval moeten
gezondheidseconomisch haalbaar zijn
in de globale context van de
gezondheidsuitgaven

Kostprijs per gewonnen levensjaar

	Kostprijs	Opmerkingen
Borstkanker	Gekend	8000-12000 euro
Prostaatcancer	?	>25000 euro
Colonkanker	Gekend	2500-4000 euro
Longkanker	--	

Criteria 10

Behandeling van de ziekte in een vroeg stadium moet het beloop en de prognose van de ziekte gunstig beïnvloeden

Beïnvloeding overlijden

- Een gerandomiseerde trial om het effect van een screeningsprogramma te beoordelen wordt uitgevoerd.
- De interventiegroep krijgt screening , de controle groep wordt overgelaten aan het natuurlijk verloop.

Beïnvloeding overlijden

- Na vijf jaar stelt men vast dat
 - Er meer gevallen van de ziekte gevonden worden bij de gescreeende groep
 - Deze gevallen gevonden worden in een veel vroeger stadium dan in de niet gescreeende groep.
 - De vijf jaar overleving significant hoger ligt bij de mensen met kanker in de gescreeende groep.
- Mogen we op basis van deze gegevens besluiten dat dit screeningsprogramma effectief is ?

Beïnvloeding overlijden

- Neen het programma is niet noodzakelijk effectief
- De klaarblijkelijke voordelen kunnen enkel het effect aantonen van de zogenaamde LEAD-TIME Bias of de LENGTH-Bias

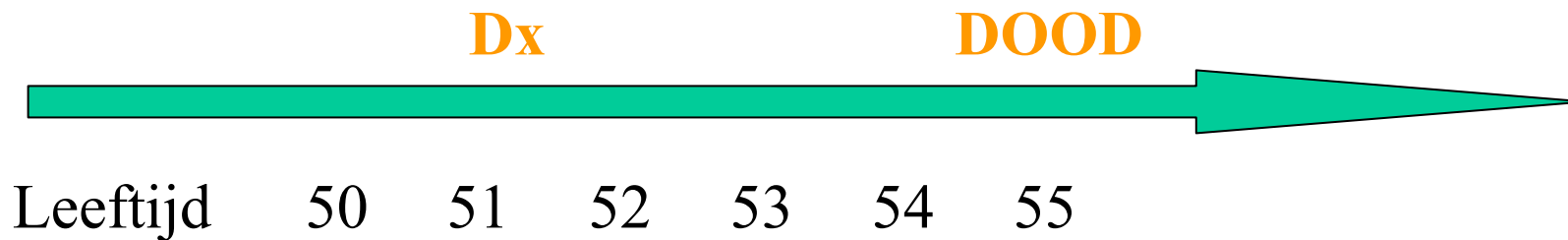
Lead Time Bias

- Het is mogelijk om een ziekte eerder te vinden, zonder dat de overleving daarom verbeterd wordt.
- Het screeningsprogramma heeft een over-representatie van vroegtijdig gediagnosteerd personen bij wie de overleving toeneemt met exact de hoeveelheid tijd dat ze eerder werden gediagnosteerd.
- De zogezegde “betere overleving” die wordt waargenomen bij de gescreende populatie, heeft dus niets te maken met het feit dat deze mensen langer leven, maar alles met het feit dat ze vroeger gediagnosteerd werden in een vroeger stadium van het natuurlijk verloop van de ziekte.

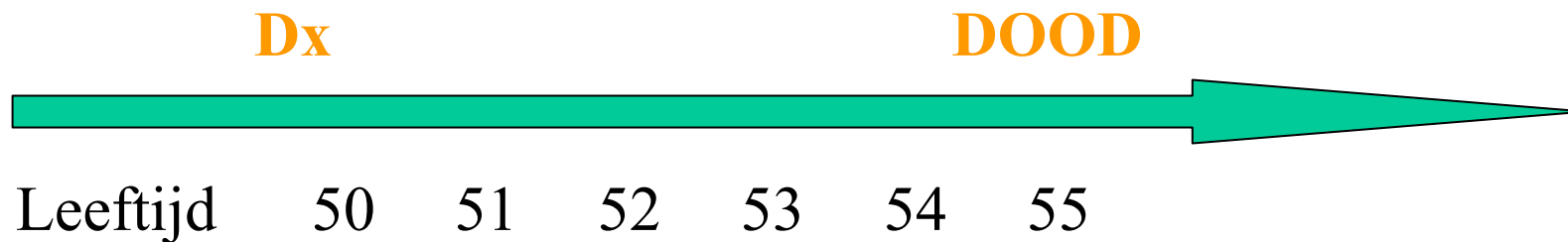
Lead Time Bias

Kijk hoe het moment van diagnose opschuift door de screening in het onderstaand scenario :

Ongescreende groep



Gescreende groep



Length Bias

- De meeste chronische ziekten, vooral kankers, zijn niet even progressief en evolueren niet bij iedereen even snel.
- In elke groep van “zieken” zijn er mensen bij wie de ziekte snel evolueert en mensen waarbij de ziekte traag evolueert.
- Screening identificeert selectief deze patiënten met een lange preklinische en klinische fase die traag evolueren. Zij hebben meer kans om op tijd “gescreend” te worden.
- Het zijn net deze patiënten die zo wie zo een betere prognose hebben los van een eventueel screeningsprogramma

Beïnvloeding overlijden

- In het vermelde voorbeeld , is de incidentie van de ziekte initieel HOGER, de diagnose wordt VROEGER gesteld. Het stadium van diagnose is VROEGER, en de overleving vanaf het moment van diagnose is LANGER.
- Al deze bevindingen geven de indruk dat screenen voordelen biedt
- Nochtans heeft de patiënt geen enkel voordeel aan deze screening omdat de dood niet wordt uitgesteld.
- De patiënt leeft niet langer , hij weet alleen eerder dat hij dood gaat !!!

Beïnvloeding overlijden

- Het enige sluitende bewijs van de effectiviteit van een screeningsprogramma is de reductie van de totale leeftijds-specifieke mortaliteit of morbiditeit, idealiter aangetoond in een gerandomiseerde trial.

RCT bewijs daling mortaliteit

	Bewijs door RCT	Opmerkingen
Borstkanker	+++	
Prostaatanker	- /+	European study for screening Prostate ERSCP (Amsterdam/Antwerpen, 190.000 mannen)
Colonkanker	+	Prostate/lung/colrectal and ovarian cancer screening trial (PLCO) USA : 150.000 mannen)
Longkanker	--	

Algemeen besluit : bevolkingsonderzoek zinvol

	Zinvol	Opmerkingen
Borstkanker	+++	Wordt reeds uitgevoerd
Prostaatcancer	-	Betere screeningstest en afwachten RCT
Colonkanker	-/+	Zeker bij risicogroepen
Longkanker	--	Alle aandacht naar primaire preventie