

de mos

Jaargang 25
April/Mei 2009

ISSN 0169-1473

Een uitgave van het
Nederlands
Interdisciplinair
Demografisch
Instituut

Bulletin
over
Bevolking
en
Samenleving

4

NID1

inhoud

- 1 **Prostaatkankerscreening**
- 5 **Postkoloniale immigranten**
- 5 Levensverwachting
- 7 Dalende vruchtbaarheid in Brazilië
- 9 **VN-bevolkingsprognose 2008**
- 9 Abortus in de VS
- 11 **Pensioenmigranten op zoek naar het Zwitserleven**
- 12 Immigratie en emigratie 2010-2050



Foto: stock.xchng/ZoofyTheJ

Prostaatkankerscreening

LUC BONNEUX

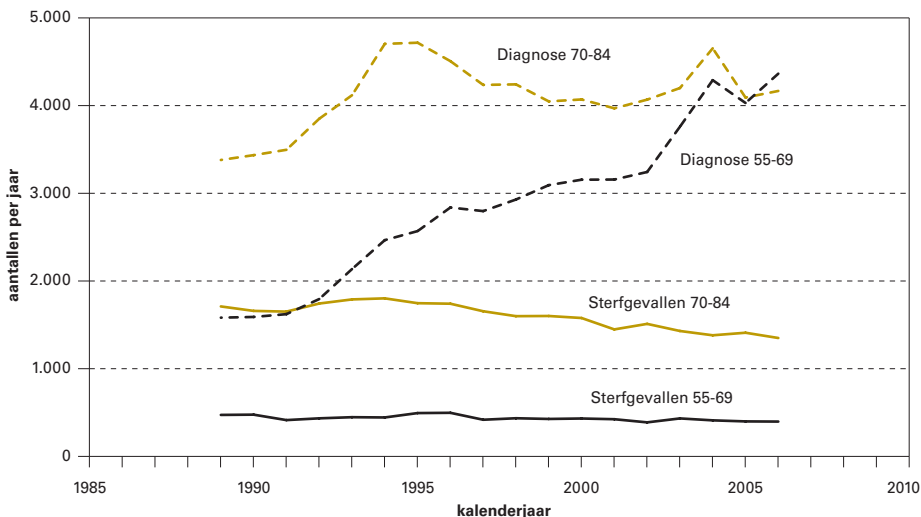
Grote schade, kleine baten

Onlangs verschenen twee grote studies over prostaatkankerscreening in het gerenommeerde New England Journal of Medicine. Een grote Amerikaanse studie onder 76.700 mannen toonde geen effect van screening op sterfte. Een nog grotere Europese multicenter studie onder 182.000 mannen concludeerde dat de prostaatkankersterfte na screening met 20 procent daalde, maar ten koste van veel overdiagnose en overbehandeling. Hier wordt de prostaatkankerscreening-controverse samengevat en wordt getoond wat een daling van de prostaatkankersterfte met 20 procent betekent in de levensloop.

Er zijn weinig onderwerpen die zoveel onenigheid veroorzaken als prostaatkankerscreening. In de Verenigde Staten raadt de American Urological Association deze screening aan voor gezonde mannen vanaf 50 jaar, de door de federale staat gefinancierde US Preventive Services Task Force raadt prostaatkankerscreening af, en het American College of Preventive Medicine adviseert mannen om zich volledig te informeren over de voor- en nadelen van prostaatkankerscreening en zich vervolgens een eigen mening te vormen. Terwijl urologen, epidemiologen en specialisten op het gebied van de volksgezondheid het niet met elkaar eens worden, mogen medische leken de synthese maken.

Bij iedere vorm van kankerscreening geldt dat de baten voor de volksgezondheid beperkt blijven, omdat een gezond persoon weinig risico loopt om te overlijden aan de kanker van het bepaalde type waarop wordt gescreend, terwijl de kans op schade door toegenomen diagnose van onschadelijke letsels relatief groot is. Evidence based medicine (EBM) is een wetenschappelijke beweging, ontstaan in de jaren 1980, die medische beslissingen wil onderbouwen met de best mogelijke empirische gegevens. Om de patiënt te kunnen betrekken in deze beslissingen, vertaalt EBM deze gegevens in transparante taal: aantallen mensen die moeten worden behandeld om voor één persoon voordeel te behalen (het number needed to treat), en aantallen mensen die daarbij worden geschaad (het number needed to harm). Op 26 maart verschenen twee grote studies over prostaatkankerscreening in het New England Journal of Medicine, het meest gerenommeerde medisch wetenschappelijke tijdschrift. Een grote Amerikaanse studie (de Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian can-

Aantal diagnoses (stippellijn) van en sterfgevallen (volle lijn) door prostaatkanker in twee leeftijdsgroepen (55-69 en 70-84 jaar) naar kalenderperiode. De cijfers zijn gestandaardiseerd naar de Nederlandse bevolking van 2004-2006



Noot: De stijging in de leeftijdsgroep 55-69 jaar werd veroorzaakt door toegenomen detectie van vroege prostaatkanker. Het aantal kankergevallen in deze leeftijdsgroepen is toegenomen met 3.500 per jaar in de periode 2004-2006, het aantal sterfgevallen is afgenomen met 350 vergeleken met 1989-1991 (als de bevolkingsopbouw in 1989-1991 identiek was aan die van 2004-2006).

Bron: Kennisnetwerk integrale kankercentra, <http://www.ikcnet.nl/>.

cer screening study (PLCO)) onder 76.700 mannen toonde geen effect van screening op sterfte en een nog grotere Europese multicenter studie, de European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) onder 182.000 mannen concludeerde dat de prostaatkankersterfte na screening met 20 procent daalde, maar ten koste van veel overdiagnose en overbehandeling. De twee artikelen in het New England Journal of Medicine geven goede informatie volgens deze principes van evidence based medicine. In een levensloop valt er echter nog meer te zeggen over de balans van voor- en nadelen: de kost gaat voor de baat uit. Door de trage groei van prostaatkanker betekent dit dat de kosten optreden bij mannen op middelbare leeftijd en de baten bij mannen op hoge leeftijd,

Foto: stock.xchng/Falaschini



waar ze moeten afrekenen met hoge concurrerende sterfte.

Screeningsepidemiologie

Er is weinig zo verraderlijk als de epidemiologie van kankerscreening. Als klachtenvrije personen systematisch worden gescreend, treden systematisch verstoringen op die de interventie voordeliger doen lijken dan ze is. Het proces van screening gaat gepaard met vals positieve resultaten in iedere fase (overdiagnose), wat de prognose aanzienlijk verbetert: genezing van wie niet ziek is, is gemakkelijk.

Kanker is een systeemaandoening. Kanker-gezwellen of tumoren ontstaan doordat cellen zich onttrekken aan de systeemcontrole (ontaarden), en doorgroeien in gezonde weefsels en/of uitzaaïen langs bloed- of lymfevaten (metastasiëring). Op die manier ontstaat er een groot aantal cellen met kwaadaardig potentieel. Veel daarvan worden vernietigd of ingedijkt door suppressie door het eigen afweersysteem. De uiteindelijk fatale kanker is de kanker die alle afweersystemen heeft weten te omzeilen of te slopen. Petr Skrabanek, een criticus van slordig denken in de geneeskunde, vat dit samen als "een grote tumor is ooit klein geweest, maar een kleine tumor wordt daarom niet groot". Het stellen van de diagnose kanker bij niet succesvolle kleine gezwellen heet pseudodiagnose. Hoe slechter de screeningstest onderscheid kan maken tussen ziek en niet ziek, hoe beter de prognose wordt na screening. Dat wil niet zeggen dat er één fataal geval van kanker is voorkomen, maar enkel dat veel mensen onterecht de diagnose kankerpatiënt hebben gekregen.

Bij een imperfecte test is de kans op een vals positief resultaat hoog, bij kankerscreening typisch heel wat hoger dan de kans op een waar positief resultaat. Vals positieve resultaten worden afgewogen tegen vals negatieve testresultaten. Wie het aantal vals positieve testresultaten laag wil houden, doet dat ten koste van veel vals negatieve testresultaten. Vals negatieve testresultaten stellen de ware kankerpatiënt onterecht gerust en kunnen leiden tot gevaarlijk uitstel van de diagnose. Ook vandaag nog kun je in illustere medische tijdschriften lezen dat vroegere diagnose de overleving verbetert. Dat is een tautologie. Iemand die in Rotterdam op de trein naar Antwerpen stapt, overleeft een flink uur in de trein, iemand die in Den Haag opstapt, overleeft anderhalf uur, maar komt wel op hetzelfde moment in dezelfde trein aan en is enkel vroeger ingestapt. Tijd zonder kankerdiagnose wordt omgezet in tijd met kankerdiagnose. Tegelijkertijd met deze verlenging van overleving door vervroeging ('lead time bias') treedt een meer sluipende maar zeer krachtige verstoring op, vertekening door duurtijd ('length time bias'). De agressiviteit van tumoren is zeer variabel, waarbij de agressieve snel groeit en de goedaardige traag. Hoe langer een asymptomatische tumor (zie woordenlijst pag. 4) detecteerbaar is, hoe groter de kans dat screening deze vindt, maar hoe meer kans dat dit gezwel traag groeit en weinig agressief is. Hoe korter de duur dat dit gezwel aanwezig en detecteerbaar is, hoe minder kans dat hij wordt gevonden, hoe agres-

siever hij is. Screening selecteert op duurtijd, vindt de goedaardige trage tumor maar mist de kwaadaardige snelle killer.

De schade door overdiagnose

Overdiagnose en overbehandeling van ten onrechte als kankerpatiënt gelabelde gezonde mensen is een intrinsiek onderdeel van iedere vorm van kankerscreening. Bij prostaatkanker is dit probleem zeer groot. Prostaatkankerscreening kwam in een stroomversnelling door het ontwikkelen van een simpele biochemische test in het bloed, de zogenoemde PSA-test (zie kader). Het is eenvoudig om deze test aan te kruisen op het blad met aanvragen voor onderzoek, maar dat is het mogelijk begin van veel ellende. PSA is geen goede screeningstest. Driekwart van de mannen met een positief testresultaat heeft geen kanker, één op de zes mannen met een negatief testresultaat heeft wel kanker. Dit leidt tot het steeds verder verlagen van de drempel waarbij een PSA-test als positief wordt beschouwd, met steeds meer vals positieve signalen. Meestal is er bij een verhoogde PSA geen duidelijke haard in de prostaat te identificeren met palpatie of beeldvorming (zie woordenlijst). Dan worden in het wilde weg bipten genomen: zes cylinders prostaatweefsel worden uitgeboord, zonder anatomische aanwijzing van letsel. Deze blinde biopsie als test ter bevestiging of uitsluiting van kanker is evenmin een goede test. Tien procent van deze bipten is vals negatief, wat leidt tot het vermenigvuldigen van deze blinde biopsieën.

Een positieve biopsie betekent niet dat de patiënt ook fatale prostaatkanker heeft. Prostaatkanker kan worden aangetoond bij 30 tot 40 procent van de 60-jarige mannen, zonder enig klinisch gevolg. Prostaatkanker verloopt traag en op hoge leeftijd: er zijn meer mannen die overlijden mét prostaatkanker dan er overlijden dóór de ziekte. De hoge concurrerende sterfte op de gevorderde leeftijd van de gemiddelde man met prostaatkanker voorkomt veel kankersterfte. Terwijl vroege prostaatkanker niet vaak ernstige gevolgen heeft, kan dat niet worden gezegd van de ingrepen. De chirurgische behandelingen gaan gepaard met veel impotentie en incontinentie, de radiotherapie met stralingsschade aan de dikke darm. Vergelijkend onderzoek toonde dat vergeleken met een afwachtend beleid prostaatamputatie voor vroege prostaatkanker één op drie patiënten schaadde door incontinentie en impotentie. Afwachtend beleid schaadde minder. In de Scandinavische landen, die ook de beste kankerregisters hadden, was een afwachtend beleid de standaard, niet de interventie. Prostaatkanker groeit heel traag bij oude mannen.

In het Nederlandse onderdeel van de ERSPC-trial werden 17.400 mannen gescreend met gemiddeld twee testen per deelnemer (34.500 testen). Van deze testen was 22 procent positief, wat aanleiding gaf tot 6.930 bipten (zonder dubbeltellingen 40 procent van de deelnemers). Van de deelnemers kreeg tien procent de diagnose prostaatkanker, in de controlegroep was dit vier procent. Dit voorkwam sterfte bij 0,07 procent van de deelnemers. In Nederland zou-



Foto: stock.xchng/Vierdrie

den nu jaarlijks meer dan 100.000 mannen van 55 jaar bij een vierjarig bevolkingsonderzoek bloot staan aan een half miljoen testen. Bovenstaande cijfers geven een idee van de aantallen bipten, diagnoses, behandelingen en urologen die nodig zijn voor een bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker.

De baten door sterftereductie

In de PLCO-trial werd geen daling van de sterfte door prostaatkankerscreening gevonden, in de ERSPC-trial wel. Het verschil kan mogelijk worden verklaard door de hoge 'contaminatie' in de PLCO-trial. Contaminatie betekent dat veel deelnemers in de controlegroep zich toch lieten screenen. In de liberale VS is opportunistische PSA-screening een groot volksgezondheidsprobleem. Amerikaanse en ook Australische mannen worden overspoeld door advertenties voor PSA-testen, prostate awareness days en populaire artikelen die prostaatkankerscreening promoten.

In de Europese ERSPC werd wel een daling van de prostaatkankersterfte gevonden van 20 procent. Prostaatkanker evolueert traag. Er is daarom theoretisch ruimte voor een langdurige periode waarin prostaatkanker zich in een detecteerbare en behandelbare fase bevindt. Maar wat betekent dat? De auteurs van de ERSPC geven de baten en schade weer als absolute aantallen: 1.410 mannen moesten worden gescreend om één sterfgeval te voorkomen. Daarvoor werden 48 additionele kankerdiagnosen gesteld, 218 bipten genomen en kregen 242 mannen een positieve PSA-test. Vanuit het standpunt van de levensloop is de balans tussen baten en schade nog onevenwichtiger. De kost gaat voor de baat uit: bij prostaatkanker wordt de schade aangericht op middelbare leeftijd en volgen de baten op hoge leeftijd. Het artikel in het New England Journal of Medicine toont dat de screening pas na tien jaar vruchten begint af te werpen. Dat komt, zoals verwacht,

PSA-TEST

De PSA-test meet de hoeveelheid Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) in uw bloed. PSA (een eiwit dat in de prostaat wordt gemaakt) komt normaal gesproken in kleine hoeveelheden voor in het bloed. Een PSA-test geeft een risico weer, maar geeft geen uitsluitsel of er nu al dan niet kanker aanwezig is. Wat te hoog is, en wat normaal is daarom vatbaar voor interpretatie. In het ERSPC-onderzoek in Rotterdam had 22 procent van de mannen een verhoogde PSA-waarde. Die verhoogde waarde kán op prostaatkanker wijzen, maar komt ook voor bij een goedaardige prostaatvergroting, een urineweginfectie of een prostaatontsteking. Daarom is bij een verhoogde PSA-waarde aanvullend onderzoek nodig. Hoe hoger de PSA-waarde is, des te aannemelijker het is dat er sprake is van prostaatkanker.

Van de mannen van 50 jaar en ouder heeft 78 procent een normale (niet verhoogde) PSA-waarde. Toch kan iemand met een normale uitslag (beginnende) prostaatkanker hebben. In Rotterdam kwam dat bij 0,8 procent van de mannen met een normale test voor.



Foto: stock.xchng/Crunchcrea

WOORDENBOEK

Afwachtend beleid

Omdat kleine prostaatkankers erg traag groeien, wordt er bij oudere mannen of mannen die anderszins een kortere levensverwachting hebben niet ingegrepen, maar de evolutie gevolgd.

Asymptotisch

Een **asymptotische** tumor is een tumor die geen tekenen of symptomen veroorzaakt. Hij kan enkel worden opgespoord met een diagnostische methode tijdens screening.

Beeldvorming

Kankerweefsel is anders van structuur dan gezond weefsel, en kan in beeld worden gebracht door beeldvormende technieken, meestal een echografie. De door PSA (zie kader pag. 3) ontdekte tumoren zijn vaak te klein om in beeld te worden gebracht.

Biopsie

De uroloog neemt een stukje weefsel weg om het te laten onderzoeken onder een microscoop. Als de uroloog niet weet waar te prikken, omdat de tumor te klein is om te voelen of te zien, spreekt men van een **blinde biopsie**.

Palpatie

De prostaat is met de vinger goed te bereiken langs de aars. Een wat grotere prostaattumor kan zo met de vinger worden gevoeld: dat is een **palpabele** tumor.

door de trage evolutie van prostaatkanker. Bij borstkankerscreening moeten we gemiddeld acht jaar wachten op de sterftereductie, bij behandeling van vroege, maar palpabele prostaattumoren is dit eveneens acht jaar. Prostaatkanker groeit trager dan borstkanker. Door screening gedetecteerde prostaatkanker is nog kleiner dan een palpabele tumor. Concreet betekent dit dat als mannen van 55 tot 69 jaar worden gescreend, de sterftereductie optreedt na de leeftijd van 65 jaar. De prostaatkankersterfte bij mannen tussen de 65 en 80 jaar is in de orde van grootte van drie procent. Een relatieve daling van de prostaatkankersterfte met 20 procent in de leeftijdsgroep 65-79 jaar betekent een absolute daling van het sterftecijfer met 0,6 procent, of zo'n 200 doden per jaar in de Nederlandse bevolking. De sterftereductie door prostaatkankerscreening is in de orde van grootte van de sterftereductie door borstkankerscreening. De sterftedaling door borstkankerscreening treedt echter wel op bij vrouwen die gemiddeld 15 jaar jonger zijn, per voorkomen sterfgeval worden meer levensjaren gewonnen. In een recente sterftetafel (2000-2004) betekent een dergelijke sterftedaling van prostaatkanker een stijging van de levensverwachting in de gescreende bevolking met zes dagen. Deze geringe stijging wordt veroorzaakt door de hoge concurrerende sterfte: bij mannen van 75 jaar is de jaarlijkse sterftetekans al opgelopen tot vijf procent per jaar.

Besluit

De ERSPC- en de PLCO-trial toonden overtuigend bewijs van schade door prostaatkankerscreening en weinig overtuigend bewijs van de baten. De eenvoudige PSA-test zet daarbij een cascade van biopsieën in gang, die leidden tot kankerdiagnosen en vervolgens tot agressieve behandelingen, waardoor een groot aantal mannen problemen krijgt met incontinentie en impotentie.

Het gezondheidsbeleid heeft tot nog toe geen goed antwoord gevonden op de 'epidemie' van prostaatkanker, ontstaan door toegenomen diagnose van goedaardige letsels door PSA-testen. Kankerscreening wordt vaak voorgesteld als een gezonde levenswijze, maar is een dure technologie met veel nadelen.

Bij iedere PSA-test bij een klachtenvrij persoon hoort correcte informatie over de absolute kansen op schade en op baten. Ook de Lancet sluit zich officieel aan bij de behoefte aan onafhankelijke informatieverstrekking over kankerscreening. Het doel van informatie hoort niet het lokken van klanten te zijn, maar het correct informeren van de consument over voor- en nadelen van participatie.

De wetenschap vordert traag, maar gestaag. De eerlijke voorstelling van de schade en de baten van prostaatkankerscreening in het New England Journal of Medicine is een hoopvol teken. Deze eerlijke informatie moet nu nog doorstromen naar de consument. De gezonde consument heeft evenals de patiënt recht op bescherming. Als dit prostaatkankerscreeningonderzoek daar aan bijdraagt, is het lijden van meer dan 1.000 Nederlandse mannen met een schijn-diagnose van prostaatkanker niet voor niets geweest.

LITERATUUR:

- Andriole, G.L., R.L. Grubb, 3rd, et al. (2009), Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine*, 360(13), pp. 1310-1319.
- Bill-Axelsson, A., L. Holmberg, et al. (2005), Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 352(19), pp. 1977-1984.
- Black, W.C. and H.G. Welch (1993), Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *New England Journal of Medicine*, 328(17), pp. 1237-1243.

- Cole, P.H. and A.S. Morrison (1980), Basic issues in population screening for cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 64, pp. 1263-1272.
- Editorial (2009), The trouble with screening. *Lancet*, 373(9671), p. 1223.
- Ferriman, A. (2002), Advocates of PSA testing campaign to silence critics. *British Medical Journal*, 324, p. 255.
- Gotzsche, P.C., O.J. Hartling, et al. (2009), Breast screening: the facts--or maybe not. *British Medical Journal*, 338, p. b86.
- Holmberg, L., A. Bill-Axelson, et al. (2002), A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(11), pp. 781-789.
- Maanen, H. van (2002), Eenzijdige voorlichting voor vrouwen over het bevolkingsonderzoek naar borstkanker maakt geïnformeerde en weloverwogen keuze onwaarschijnlijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 146, pp. 1026-1028.
- MacKenzie, R., S. Chapman, et al. (2007), 'A matter of faith, not science': analysis of media coverage of prostate cancer screening in Australian news media 2003-2006. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 100(11), pp. 513-521.

- Schroder, F.H., J. Hugosson, et al. (2009), Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England Journal of Medicine*, 360(13), pp. 1320-1328.
- Steineck, G., F. Helgesen, et al. (2002), Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *New England Journal of Medicine*, 347(11), pp. 790-796.
- Thompson, I.M., D.K. Pauler, et al. (2004), Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*, 350(22), pp. 2239-2246.

Dr. L. Bonneux, NIDI. E-mail: bonneux@nidi.nl

demodata

LEVENSVERWACHTING

Wereldwijd stijgt de levensverwachting bij de geboorte naar verwachting van 68 jaar in de periode 2005-2010 naar 76 jaar in de periode 2045-2050. In de meer ontwikkelde regio's stijgt deze van 77 naar 83 jaar, in de minst ontwikkelde regio's van 66 naar 74 jaar. Van de meer ontwikkelde regio's heeft Oost-Europa de laagste levensverwachting. De levensverwachting bij de geboorte is daar sinds het eind van de jaren tachtig teruggelopen. Over de periode 2005-2010 neemt de levensverwachting iets toe, maar met 69,2 jaar was deze lager dan die in de periode 1965-1970 (69,6 jaren). Ondanks enig herstel sinds het eind van de jaren negentig hebben Moldavië, de Russische Federatie en Oekraïne van alle meer ontwikkelde regio's momenteel de laagste levensverwachting (onder de 70 jaar) (VN-bevolkingsprognose 2008).