
Wet bevolkingsonderzoek: CT-screening op longkanker

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: CT-screening op longkanker'
Uw kenmerk : GZB/GZ 2095512
Ons kenmerk : U2583/WvV/iv/272/045
Bijlagen : 1
Datum : 22 november 2000

Op 2 augustus 2000 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (VWS nr Z-2085517). Deze aanvraag heeft betrekking op een gerandomiseerd experiment onder 24 000 rokers en ex-rokers tussen 50 en 75 jaar, gericht op het effect van screening met low-dose spiraal-computertomografie op de sterfte aan longkanker

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

prof. dr JJ Sixma

Wet bevolkingsonderzoek: CT-screening op longkanker

aan

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2000/04WBO, Den Haag, 22 november 2000

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

Dit advies kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: CT-screening op longkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/04WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-344-9

Inhoud

1	Inleiding	9
2	Prealabele kwesties	11
3	Belang van de volksgezondheid	13
4	Toetsing	17
4.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	17
4.2	Wettelijke regels voor het medisch handelen	19
4.3	Nut en risico's	20
5	Conclusies	25
	Literatuur	27
	Bijlage	31
A	De commissie	33

Inleiding

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking (Sta96). De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel.

Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is verboden zonder vergunning van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de Voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in, hierna te noemen: de commissie. De samenstelling ervan is vermeld in bijlage A.

Voor de werkingssfeer van de WBO zijn twee zaken bepalend. De wet kan alleen van toepassing zijn op ‘bevolkingsonderzoek’, maar heeft pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Bevolkingsonderzoek is in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

Vergunningplichtig is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek waaraan ioniserende straling te pas komt (artikel 2, eerste lid, WBO).

Een vergunning wordt verleend (artikel 7, eerste lid, WBO) mits:

- het onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is
- het in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek opweegt tegen de risico's ervan voor de gezondheid.

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt bovendien dat een vergunning kan worden geweigerd als “het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert” (artikel 7, tweede lid, WBO).

Op 2 augustus 2000 vroeg de minister advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (brief GZB/GZ 2 095 512). De aanvraag heeft betrekking op een wetenschappelijk onderzoek in de regio's Rotterdam en Utrecht, getiteld ‘Rotterdam randomised trial for lung cancer screening in high risk subjects’. Screening heeft plaats met ‘low-dose’ spiraal-CT-scanning.

Op haar verzoek kreeg de commissie aanvullende schriftelijke informatie van de aanvrager. Deze is mondeling toegelicht tijdens een hoorzitting. Daarnaast raadpleegde de commissie een deskundige die niet betrokken is bij het beoogde project. Tot slot becommentarieerde zij het voorlichtingsmateriaal en het toestemmingsformulier voor deelnemers aan het experiment.

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie de vraag of het bedoelde project bevolkingsonderzoek in de zin van de wet is. In het dan volgende hoofdstuk komt aan de orde of het belang van de volksgezondheid dit project “vordert”. In hoofdstuk 4 wordt de adviesaanvraag getoetst aan de overige vereisten van de wet. Tot slot volgen de conclusies.

Prealabele kwesties

Het project waarvoor vergunning wordt gevraagd, is een gerandomiseerd onderzoek naar de doeltreffendheid en doelmatigheid van jaarlijkse screening op longkanker via spiraal-computertomografie (CT). Aan het project zullen 24 000 rokers en ex-rokers meedoen. Eerst worden op grond van gegevens van de Gemeentelijke Basis Administratie (GBA) 250 000 personen tussen de 50 en 75 jaar in de regio's Rotterdam en Utrecht schriftelijk benaderd met het verzoek een vragenlijst ingevuld te retourneren. Degenen die volgens de vragenlijst voldoen aan de insluitcriteria krijgen een uitnodiging om aan het project deel te nemen en het toestemmingsformulier te ondertekenen. De deelnemers worden willekeurig toegewezen aan de experimentele groep of de controlegroep. De leden van de experimentele groep krijgen drie jaar lang jaarlijks een uitnodiging voor de screening en informatie over stoppen met roken. De deelnemers die in de controlegroep terechtkomen ontvangen daarover schriftelijk bericht. Zij krijgen géén uitnodiging voor de screening maar wel informatie over stoppen met roken.

Er is volgens de commissie sprake van “aanbod” in de zin van de WBO, omdat het initiatief uitgaat van de onderzoeksgroep. Het onderzoeksaanbod vloeit niet voort uit een hulpvraag (GR00).

Een ander belangrijk criterium in de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek vormen de woorden “(mede) ten behoeve van”. Daarvan is sprake als de deelnemers zelf (ook) belang hebben bij het geneeskundig onderzoek. Het gaat hier niet om de uitkomst van het wetenschappelijk onderzoek in algemene zin, maar om uitkomsten die de deelnemers persoonlijk aangaan. Het belang van de deelnemers bij de screening, al is het

maar geruststelling door een ‘negatieve’ (gunstige) uitslag, is voldoende om te kunnen spreken van “(mede) ten behoeve van” (Mvt89, p 17).

De informatiebrochure voor deelnemers is duidelijk over het beoogde belang van het onderzoek voor de betrokkenen zelf. Onder het kopje “uw voordelen” staat in de brochure: “Door deel te nemen aan dit onderzoek kunt u van de mogelijkheid gebruik maken om longkanker in een zeer vroeg stadium te laten opsporen en behandelen. Daardoor is de kans op genezing mogelijk groter”. De deelnemers aan de experimentele groep ontvangen de uitkomst van de jaarlijkse screening. Dit betekent dat voldaan wordt aan het criterium “(mede) ten behoeve van”.

De commissie concludeert dat het bedoelde project voldoet aan de wettelijke criteria “(mede) ten behoeve van” en “aanbod” en dat er sprake is van bevolkingsonderzoek. Dit bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig omdat het op kanker gericht is en bovendien omdat CT-screening de deelnemers blootstelt aan ioniserende straling.

Belang van de volksgezondheid

Het project is bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is als bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Voor deze combinatie geldt dat de vergunning kan worden geweigerd “als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert”. Gezien het onderstaande ziet de commissie geen reden voor weigering van de gevraagde vergunning op deze grond.

De kans om voor het 75ste jaar longkanker te krijgen is in Nederland voor mannen 1:13 en voor vrouwen ruim 1:50 (Vis00). De ziekte wordt jaarlijks vastgesteld bij ongeveer 7000 mannen en 2000 vrouwen (Vis00). Het incidentiecijfer onder mannen daalt al jarenlang, maar is in vergelijking met andere landen nog hoog, vooral door een hoog percentage rokers tussen 1950 en 1975 (95 procent in 1960) (Coe95, Jan98, Vis00). Bij vrouwen stijgt het aantal nieuwe gevallen van longkanker sinds eind jaren zestig. Het absolute aantal onder vrouwen was in 1996 anderhalf maal zo groot als in 1989 (Vis00). Minder dan een op de vier patiënten met niet-kleincellige longkanker kan worden geopereerd met de hoop dat de tumor geheel te verwijderen is (Jan98 p55).

In Nederland sterven meer mensen aan longkanker dan in totaal aan dikkedarm-, borst- en baarmoederhalskanker. In 1998 overleden bijna 6700 mannen en 2000 vrouwen aan longkanker (CBS00). In de afgelopen decennia is de overlevingskans van patiënten met longkanker nauwelijks verbeterd (Jan98). De vijfjaarsoverlevingskans, gecorrigeerd voor het effect van sterfte aan andere doodsoorzaken dan longkanker, ligt in Nederland hoger dan in de meeste andere Europese landen, maar niet ver boven de tien procent (Coe95). Als men longkanker echter vroeg vaststelt, is die kans veel groter. Als

de tumor nog niet buiten de longen doorgroeid is en nog niet uitgezaaid (stadium I), is de vijfjaarsoverlevingskans 70 procent (Fle92, Sob92).

Negen van de tien gevallen van longkanker zijn door primaire preventie (niet roken) te voorkomen. In de praktijk blijkt dit niet meteen in die mate te lukken. Effect laat lang op zich wachten. Als het jonge mensen lukt om niet te gaan roken, heeft dit pas na tientallen jaren invloed op de sterftcijfers. Sneller valt effect te verwachten als mensen die al roken daarmee stoppen. Er zijn doeltreffende methoden om mensen daarbij te helpen (Lan00). Het risico van longkanker is vijf tot tien jaar na het stoppen gedaald tot de helft van het risico voor degenen die blijven roken (Pat86, Pet00).

Naast primaire preventie is er mogelijk plaats voor screening. Ruim de helft van het aantal nieuwe gevallen van longkanker doet zich voor bij ex-rokers (Pet00a). Over de effectiviteit van screening bestaat echter al jarenlang discussie. In Nederland besloot de regering in 1982 geen gevolg te geven aan het advies van de Gezondheidsraad om de effectiviteit van röntgenologische screening op longkanker te onderzoeken (GR81, TK82). Een argument was de lage gevoeligheid van röntgenologische screening voor longkanker in een vroeg stadium. In die tijd liepen er in de Verenigde Staten drie gerandomiseerde onderzoeken naar screening op longkanker, gecoördineerd door het *National Cancer Institute* (NCI), en een vierde in het toenmalige Tsjechoslowakije. Het ging hierbij om intensieve screening — met röntgen- en sputumonderzoek enkele keren per jaar — onder zware rokers. De uitkomsten lieten geen vermindering van de sterfte aan longkanker zien (UICC84). Dat geldt ook voor een onlangs uitgevoerde nieuwe analyse van een van de Amerikaanse experimenten, het *Mayo Lung Project*, nu met een vervolgduur van ruim twintig jaar en meer dan 150 000 persoonsjaren omvattend (Mar00).

Verscheidene onderzoekers sluiten niet uit dat via röntgenologische screening de sterfte aan longkanker wèl kan worden verminderd (Sma93). Om dit te toetsen begon het NCI in 1993 opnieuw een gerandomiseerd experimenteel bevolkingsonderzoek, de zogenoemde PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer*) –trial (Smi93). Hoewel de uitkomsten van dit onderzoek nog niet bekend zijn, heeft in verschillende landen, onder meer in Japan en Hongarije, op grote schaal röntgenologische screening op longkanker plaats (Aik99, Kan96, Kaw99, Mor97, Sob92).

Een nieuwe techniek, spiraal-computertomografie (CT), heeft een veel grotere gevoeligheid voor longkanker dan röntgenologische screening (Kan96). Deze methode werd aanvankelijk alleen in tweede instantie gebruikt, ter bevestiging of uitsluiting van de verdenking op longkanker bij mensen met een afwijkende uitkomst bij röntgenologische screening (Mor97). In 1993 is voor het eerst gerapporteerd over toepassing van spiraal-CT als primaire screeningsmethode (Son00). Er zijn nu ongeveer 20 000 mensen gescreend in zeven centra over de hele wereld. In vergelijkend onderzoek

wordt met CT-screening vier tot vijf maal zo vaak longkanker ontdekt als met een thoraxfoto (Hen99, Kan96, Son98, Son00). Bovendien wordt longkanker met CT-screening vaker in een vroeg stadium ontdekt (zie 4.1.2).

Er lopen verschillende observationele onderzoeken naar screening met spiraal-CT in de Verenigde Staten, Japan, Israël en Duitsland (Hen99, Son98) maar — voor zover bekend — geen gerandomiseerd experiment, zoals het beoogde project.

In het Verenigd Koninkrijk wordt een gerandomiseerd experiment voorbereid (Dob00). Najaar 2000 begint het Amerikaanse NCI een onderzoek naar de haalbaarheid van een groot gerandomiseerd experiment, de *Lung Screening Study* (Hut00). Het gaat hier om een vergelijking van de effectiviteit van CT-screening en röntgenologische screening, zonder controlegroep die géén screening krijgt aangeboden. Zo'n controlegroep is wel voorzien in een gerandomiseerd onderzoek naar de doeltreffendheid van CT-screening dat in Europees verband, gecoördineerd vanuit Heidelberg, wordt overwogen. Net als in de *Lung Screening Study*, is hier geen sprake van klassiek bevolkingsonderzoek, in een omschreven gebied, maar van onderzoek onder vrijwilligers benaderd via de media, niet via persoonlijke uitnodiging op grond van gegevens uit bevolkingsregisters.

Het beoogde Nederlandse project is wél zo'n klassiek bevolkingsonderzoek, met een controlegroep die géén screening op longkanker krijgt aangeboden. De experimentele opzet dient ertoe om de werkzaamheid van CT-screening zonder vertekening te kunnen vaststellen. Uniek aan het project is ook de combinatie van een gerandomiseerd experiment en een doelmatigheidsanalyse. Een voordeel daarvan is dat met goed gevalideerde modelberekeningen eerder betrouwbare uitspraken te doen zijn over de werkzaamheid van CT-screening zodat het project eventueel eerder beëindigd kan worden.

Toetsing

4.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

4.1.1 Doelgroep, omvang van het project

De doelgroep bestaat uit 24 000 personen tussen de 50 en 75 jaar, onder wie 4500 vrouwen. Er worden 8 000 personen in de experimentele groep ingeloot en 16 000 in de controlegroep. Alle proefpersonen hebben ten minste twintig pak-jaren gerookt. Dit wil zeggen: 20 jaar lang een pakje sigaretten per dag of bijvoorbeeld 40 jaar een half pakje per dag. De ex-rokers mogen niet langer dan vijf jaar tevoren gestopt zijn met roken bij het begin van het project.

Bij de berekening van de benodigde steekproefomvang is onder meer uitgegaan van een tien jaar durend onderzoek (na drie jaar screening zeven jaar observatie) en een vermindering van de sterfte aan longkanker met 20 procent.

4.1.2 Testeigenschappen

Met CT-screening kan longkanker vijf- tot zesmaal zo vaak vroeg (in stadium I) worden ontdekt als met een thoraxfoto (Hen99, Son00). Negen van de tien via CT-screening ontdekte tumoren hebben een diameter van twee centimeter of kleiner en zijn langs chirurgische weg te verwijderen (Hen99, Kan96, Son98, Son00). Dit *kan* van groot belang zijn voor de gezondheidswinst. Als longkanker wordt ontdekt in stadium I, is de vijfjaarsoverlevingskans veel groter na operatie (80 procent) dan na bestraling (31

procent na standaard curatieve radiotherapie, 50 procent na hoge dosis radiotherapie) (Sib98).

De sensitiviteit van spiraal-CT als screeningstest op longkanker kan worden geschat aan de hand van het aantal bij screening vastgestelde longtumoren en de som van dit aantal plus de zogenoemde intervalcarcinomen. Dat zijn de gevallen van longkanker die worden vastgesteld tijdens het interval tussen twee screeningsronden na een 'negatieve' uitkomst bij de eerste ronde. Deze schatting is nu echter nog niet mogelijk omdat er geen gegevens zijn over het optreden van intervalkanker.

De sensitiviteit van CT-screening valt ook te schatten door te screenen met spiraal-CT en daarnaast met andere methoden (cytologisch sputumonderzoek, röntgenologische screening met een thoraxfoto). Als gouden standaard geldt dan het totale aantal personen bij wie longkanker wordt vastgesteld, ongeacht de screeningsmethode.

Men neemt aan dat ongeveer 15 procent van de gevallen van longkanker door hun centrale ligging niet zichtbaar is op een CT-scan en alleen met sputumonderzoek is op te sporen. Mogelijk is dit percentage lager. Als proefpersonen zowel CT-screening als sputumonderzoek ondergaan, wordt gemiddeld zeven procent van de gevonden longtumoren uitsluitend via sputumonderzoek ontdekt (Kan96, Mid00, Son98). Daarop afgaande zou de sensitiviteit van CT-screening 92 procent (spreiding 83 tot 100 procent) bedragen.

De specificiteit van CT-screening lijkt matig tot slecht (Kan96). In een Amerikaans onderzoek — het *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP) — onder 1000 rokers en ex-rokers (ten minste 10 pak-jaren) van 60 jaar of ouder moest bijna één op de vier (233 deelnemers) wegens longafwijkingen bij screening nader worden onderzocht (Hen99). Van hen hadden er 27 longkanker. Dit betekent dat een 'positieve' screeningsuitkomst een voorspellende waarde had van 12 procent (27:233) en dus vaak fout-positief bleek bij nader onderzoek.

Een bevolkingsonderzoek onder bijna 4000 Japanners tussen de 40 en 75 jaar (rokers en niet-rokers) gaf bij minder dan zes procent van de deelnemers afwijkingen te zien (Son98). De voorspellende waarde van een 'positieve' screeningsuitkomst was 8,5 procent.

Uitgaande van een sensitiviteit van 80 procent is te berekenen dat de specificiteit van eerste screening in het ELCAP 79 procent bedraagt en in het Japanse onderzoek 95 procent. Deze lage waarden betekenen echter niet een grote kans op onnodig nader onderzoek met een hoog risico. In beide onderzoeken gebeurde CT-scanning met een coupedikte van tien millimeter. Bij een 'positieve' screeningsuitkomst volgde in eerste instantie *high-resolution* CT (coupedikte van een millimeter) om te bezien of er invasieve diagnostiek (punctie, biopsie, operatie) nodig was om uit te kunnen maken of de gevonden afwijking wel of niet kwaadaardig was. In het ELCAP werd uiteindelijk in

31 gevallen invasieve diagnostiek verricht en werd bij 27 mensen longkanker vastgesteld: een voorspellende waarde van 87 procent (27: 31). In het Japanse onderzoek was deze voorspellende waarde vrijwel even hoog (Son98). Het gebeurt maar zelden (een- tot driemaal per duizend deelnemers) dat de uitkomst fout-positief is in de zin dat invasieve diagnostiek plaatsheeft terwijl — achteraf gezien — van longkanker geen sprake is (Hen99, Kan96, Mid00, Son98).

Intussen hebben technische ontwikkelingen het mogelijk gemaakt al bij de screening de longen te scannen met een coupedikte van vijf of zelfs een millimeter, dus met *high-resolution* CT. Dit verbetert de specificiteit van CT-screening (Kak99). Een herhalings-CT is nu veel minder vaak nodig bij eerste screening. De noodzaak van een herhalings-CT bij twijfelgevallen vervalt bij vervolgscreening. Omdat nu vergelijking met eerdere CT-scans mogelijk is, kan er geen twijfel zijn over de groei van longafwijkingen.

In het experiment worden coupediktes van een millimeter gemaakt, maar voor de screening zullen de coupes van vijf millimeter worden bekeken. Als afwijkingen worden gevonden, kunnen de beelden met een coupedikte van een millimeter direct worden opgeroepen.

De aanvrager gaat uit van een sensitiviteit van 80 procent en van 0,5 procent fout-positieve adviezen voor invasieve diagnostiek. De commissie kan zich verenigen met deze voorzichtige schattingen. Zij realiseert zich dat er nog weinig gegevens zijn over de testeigenschappen van CT-screening. De informatie over vervolgscreening bestaat nog slechts uit voorlopige mededelingen (Kan96, Kro00).

4.2 Wettelijke regels voor het medisch handelen

De weigeringsgrond die in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid onder b, WBO), heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. Zo vloeien rechten van deelnemers voort uit de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO, opgenomen in boek 7 van het Burgerlijk Wetboek), de Wet persoonsregistraties (WPR) en de Wet klachtrecht cliënten zorgsector. Het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is, stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen (Sta96). De commissie concentreert zich hier op de informatie voorafgaand aan deelname, de toestemmingsprocedure en het mededelen van uitslagen.

De voorlichting voor de deelnemers moet aan hoge eisen voldoen, in het bijzonder omdat het hier een wetenschappelijk bevolkingsonderzoek betreft.

Het Besluit bevolkingsonderzoek (artikel 3.2) verlangt dat de informatie over bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, zó gegeven wordt dat “redelijkerwijs zeker” is dat betrokkene deze naar inhoud heeft begrepen (Sta96). Op

grond hiervan stelt de commissie in zo'n geval als voorwaarde dat de aanvrager voorafgaand aan het project proefondervindelijk vaststelt, in een representatieve steekproef uit de doelgroep, of de informatie begrijpelijk is en, wanneer het tegendeel blijkt, het informatiemateriaal alsnog begrijpelijk maakt.

De aanvrager heeft informatiemateriaal over het experiment, een vragenlijst, een toestemmingsformulier en berichten over de screeningsuitkomst beschikbaar. Deze zijn naar tevredenheid van de commissie aangepast aan haar commentaar. De aanvrager heeft aangekondigd het zojuist bedoelde steekproefonderzoek te laten verrichten na (positieve) beschikking op de vergunningaanvraag.

4.3 Nut en risico's

Het nut van het project waarvoor vergunning wordt gevraagd, is primair wetenschappelijk van aard en al eerder besproken (in hoofdstuk 3 en paragraaf 4.1). Het project kan ook nuttig zijn voor de deelnemers zelf. Hoewel men nog niet van *gebleken* voordelen voor de deelnemers kan spreken, zijn hiervoor wel verwachtingen te formuleren op grond van eerder onderzoek.

De aanvrager verwacht dat landelijke invoering van CT-screening de sterfte aan longkanker met 20 procent zal verminderen. Vermindering van sterfte betekent ook vermindering van de ziektelast en de daarmee samenhangende behandeling.

De commissie wil niet vooruitlopen op dergelijke substantiële voordelen en spreekt geen concrete verwachtingen uit zolang niet vaststaat dat vroege opsporing van mensen met longkanker de sterfte aan die ziekte vermindert. Feit is dat één op de vier deelnemers aan het ELCAP gestopt is met roken (Kro00).

Tegenover het potentiële nut van screening staan risico's voor de deelnemers. Zoals bij elk bevolkingsonderzoek kan een 'positieve' testuitkomst onzekerheid en spanning teweegbrengen. Dit geldt te meer nu het gaat om een ziekte met een kleine overlevingskans. De aanvrager verwacht dat bij de eerste screening vier procent van de deelnemers een afwijking heeft die met grote zekerheid kwaadaardig is. Invasieve diagnostiek (punctie, biopsie of operatie) moet hierover uitsluitsel geven. Daarnaast heeft naar verwachting ruim twee procent van de deelnemers een afwijking die niet duidelijk goedaardig of kwaadaardig is. Zij krijgen het advies na drie tot vier maanden een herhalings-CT te laten maken. Bij groei is de gevonden afwijking kwaadaardig (1,5 procent), zonder groei goedaardig (0,7 procent). Uiteindelijk ondergaat 5,5 (4 + 1,5) procent van de deelnemers invasieve diagnostiek. Bij 5 procent wordt longkanker vastgesteld en 0,5 procent van de deelnemers ondergaat achteraf gezien ten onrechte invasieve diagnostiek.

Overdiagnose (*overdiagnosis bias*) krijgt minder aandacht dan fout-positieve screeningsuitkomsten maar vormt een ernstig risico. Een fout-positieve screeningsuitslag veroorzaakt, zoals gezegd, tijdelijk angst en onzekerheid en kan leiden tot invasieve diagnostiek. Overdiagnose maakt de betrokkene tot longkankerpatiënt en leidt tot onnodig ‘therapeutisch’ ingrijpen.

Aanwijzingen voor overdiagnose komen onder meer uit de gerandomiseerde screeningsexperimenten van de jaren zeventig, genoemd in hoofdstuk 3, vooral uit het *Mayo Lung Project* en het Tsjechoslowaakse onderzoek. In vergelijking met de controlegroep werd longkanker bij mannen in de experimentele groep in een minder vergevorderd ziektestadium vastgesteld. In meer gevallen was operatie mogelijk en de overlevingsduur was gunstiger dan in de controlegroep. De mediane overlevingsduur was 16 respectievelijk 5 jaar voor degenen die wegens longkanker in een vroeg stadium geopereerd waren (Mar00). Toch was de sterfte aan longkanker niet verminderd via screening. Deze schijnbare tegenstrijdigheid wordt volgens sommige onderzoekers verklaard doordat de screening vooral langzaam groeiende tumoren aan het licht heeft gebracht (*length bias*, duurvertekening) waarvan een deel nooit klachten zou hebben gegeven in situaties zonder screening (*pseudodisease*, *overdiagnosis bias*) (Bla00, Mar00).

Andere onderzoekers vonden echter geen aanwijzingen dat röntgenologische screening vaak leidt tot overdiagnose (Fle92, Sob92). Als via röntgenologische screening longkanker in stadium I wordt vastgesteld en de patiënt operatie weigert of om andere redenen niet ondergaat, is de vijfjaarsoverlevingskans laag en longkanker meestal de doodsoorzaak (Fle92, Sob92).

Via CT-screening wordt longkanker veel vaker in een vroeg stadium ontdekt dan via screening met röntgen- of sputumonderzoek (4.1.2). Juist ook bij CT-screening moet serieus rekening gehouden worden met overdiagnose. Met spiraal-CT kunnen afwijkingen al worden vastgesteld bij een diameter van slechts ongeveer vijf millimeter. Ervan uitgaande dat het voor longtumoren een jaar duurt om in volume te verdubbelen, duurt het voor een tumor van vijf millimeter bijna acht jaar om een diameter van drie centimeter te bereiken (Bla00). Dit komt overeen met andere berekeningen (Sob99) Dit betekent voor de persoon in kwestie een gereede kans om in die tijd aan iets anders dan longkanker te overlijden. In dat geval is er sprake van overdiagnose.

Het spreekt niet vanzelf dat ontdekking van longkanker in een vroeg stadium het natuurlijk beloop van de ziekte kan veranderen. Wel staat vast dat patiënten met longkanker en een tumordiameter kleiner dan drie centimeter een betere overlevingskans hebben dan patiënten met een grotere tumordiameter (Coe95, Jan98, Pat00). Maar in een onderzoek onder ruim 500 patiënten met (niet- kleincellige) longkanker en een tumordiameter van minder dan drie centimeter (stadium IA, T₁N₀M₀) kon géén verband worden vastgesteld tussen diametergrootte en overlevingsduur (Pat00). Of de sterfte aan

longkanker inderdaad kan worden verminderd via CT-screening (Mie00) of dat het gaat om *pseudodisease*, valt alleen met gerandomiseerd onderzoek overtuigend vast te stellen (Bla00a, Kan96, New00).

De commissie stelt vast dat er zowel voor als tegen overdiagnose aanwijzingen zijn maar geen harde argumenten. Zo zijn nog geen gegevens beschikbaar over de incidentie van longkanker na beëindiging van de screening. Een dan optredende daling van de incidentie in de experimentele groep onder het niveau van de controlegroep kan compensatie bieden (*catch up*) voor de extra vastgestelde gevallen tijdens screening (Boe94). Het project kan hier duidelijkheid over geven.

De scanning van de longen, die twaalf seconden duurt, geeft een stralingsbelasting van 3,6 milliGray (mGy). Deze zogenoemde borstdosis is bijna even groot als bij een mammografie met twee opnamen per borst (4 mGy). Bij eerste screening zal, naar verwachting van de aanvrager, ongeveer twee procent van de deelnemers een 'intermediaire' (twijfelachtige) screeningsuitkomst hebben. In dat geval wordt na drie tot vier maanden opnieuw een CT-scan gemaakt om na te gaan of de bij screening vastgestelde afwijking wel of niet gegroeid is. De effectieve dosis van CT-screening is 1,6 milliSievert (mSv) (ter vergelijking: 0,2 mSv bij mammografie en 0,04 mSv bij een standaard voor- achterwaartse thoraxfoto). Volgens een Japans onderzoek geeft CT-screening een stralingsbelasting van 2,6 mGy, vergelijkbaar met ongeveer tien thoraxfoto's (Kan96).

De commissie vindt de stralingsbelasting aanvaardbaar, gelet op het potentiële nut van de screening op longkanker en de ontwikkeling die leidt tot verdere verlaging van de buisstroom (het milliampèrage) zonder dat dit ten koste gaat van de resolutie van het beeld (Ito98, Ogu00, Son00).

Bij eerste screening heeft, naar verwachting van de aanvrager, vier procent van de deelnemers afwijkingen die wijzen op longkanker. Zij krijgen het advies zich nader te laten onderzoeken. Dit geldt ook voor degenen met intermediaire afwijkingen die na vier maanden groei vertonen. Uiteindelijk zal – zoals gezegd – naar schatting 5,5 procent van de deelnemers aan de eerste screening nader onderzocht worden. Dit percentage zal waarschijnlijk beduidend lager zijn bij jaarlijkse vervolgscreeningen. Er zijn dan minder gevallen van longkanker te verwachten. Ook ontbreken twijfelgevallen over de groei van longafwijkingen omdat er bij vervolgscreening CT-scans van eerdere screeningsronden beschikbaar zijn ter vergelijking.

Het nadere onderzoek is invasief en kan erg belastend zijn. Het kan bestaan uit een cytologische punctie, thoracoscopie (met biopsie voor weefselonderzoek) of thoracotomie (met biopsie). Het belangrijkste risico van een cytologische punctie is het optreden van een pneumothorax (een ophoping van lucht in de borstholte buiten de

longen waardoor de long wordt samengedrukt). De kans hierop varieert blijkens de literatuur van 4 à 5 procent (Hag00, Yan00) tot ongeveer 15 procent (Lau00). De kans dat een pneumothorax drainage vergt, met enkele dagen ziekenhuisopname, is ongeveer één op elf (Lau00).

Thoracoscopie is een kijkoperatie, die onder narcose gebeurt en twee dagen opname vergt (thoraxdrainage). Thoracotomie, opening van de borstkas, vergt eveneens narcose en een tot twee weken opname. Blijkens een onderzoek in 22 ziekenhuizen in de regio Rotterdam is de sterftkans 1,7 procent als bij de ingreep een longkwab wordt verwijderd.

De belasting en risico's van dit invasieve onderzoek onderstrepen het belang van monitoring van het experiment en van de mogelijkheid het experiment zo nodig eerder te kunnen beëindigen. De project-organisatie voorziet in een *Data monitoring committee*. Het experiment wordt gestaakt als de longkankersterfte in de experimentele groep ten minste 20 procent lager is dan in de controlegroep (eenzijdig toetsen, significantieniveau 5 procent). Een andere reden voor beëindiging van het experiment is een *toename* van de longkankersterfte in de experimentele groep vergeleken met de controlegroep ($p < 0,005$), bijvoorbeeld als gevolg van diagnostiek en behandeling. Over de uitkomst van tussentijdse analyses wordt jaarlijks gerapporteerd.

Voor bevolkingsonderzoek geldt de noodzaak van hoge kwaliteit, zowel van de screening als de verrichtingen na een 'positieve' screeningsuitkomst (Kak99, Yan99). Voor een deel voorziet de projectorganisatie in kwaliteitswaarborgen. Zo wordt de kans op overmatige overdiagnose verminderd (niet uitgesloten (Kaw99)) door de procedure om bij afwijkingen kleiner dan zes millimeter, gevonden bij eerste screening, altijd en bij afwijkingen van 6-10 millimeter afhankelijk van de andere kenmerken eerst een herhalings-CT te adviseren.

De ervaring met bevolkingsonderzoek naar borstkanker onderstreept het belang van onafhankelijke 'blinde' *double reading* voor de sensitiviteit en specificiteit van de screeningstest (GR98 pag. 30-31 en 45-46). Zonder duidelijke afspraken en toereikende administratieve voorwaarden komt er weinig terecht van *double reading* in de zin van strikt onafhankelijke, dit wil zeggen 'blinde' beoordeling door twee radiologen. Als de uitkomsten verschillen, moeten zij tot overeenstemming komen over de wens of de betrokkene al dan niet vervolgonderzoek geadviseerd krijgt. Zónder consensusbeslisregel kan *double reading* tot meer, vrijwel altijd onnodig, vervolgonderzoek leiden (GR98, Mor97).

Er zijn internationaal aanvaarde criteria waarmee radiologisch een vrij zeker onderscheid te maken is tussen goed- en kwaadaardige afwijkingen (Mid92). De

commissie gaat ervan uit dat de aanvrager contact houdt met de ELCAP-onderzoekers om de criteria tijdig te kunnen verfijnen.

In goede handen kunnen puncties voor cytologisch onderzoek bij longafwijkingen kleiner dan twee centimeter even accuraat en veilig worden verricht als bij grotere afwijkingen (Lau00). Om het vereiste hoge kwaliteitsniveau te kunnen waarborgen, heeft de aanvrager het voornemen dat de bij de screening betrokken radiologen een voorbereidende stage lopen in een van de Amerikaanse pionierscentra. De commissie gaat er van uit dat dit voornemen geëffectueerd wordt, indachtig de vereiste nascholing van radiologen, pathologen en radiodiagnostisch laboranten die betrokken zijn bij de screening op *borstkanker*

De commissie meent dat het nut van het experiment opweegt tegen de risico's, mits de voornemens voor deskundigheidsbevordering en kwaliteitsbewaking gerealiseerd worden.

Conclusies

In dit advies beoordeelt de commissie een vergunningaanvraag voor een wetenschappelijk experiment naar de effectiviteit van periodieke screening met spiraal-CT op longkanker. Het onderzoek wordt uitgevoerd onder 24 000 rokers en ex-rokers tussen de 60 en 75 jaar woonachtig in de regio's Rotterdam en Utrecht. De screening wordt jaarlijks gedurende drie jaar aangeboden aan 8000 proefpersonen. De controlegroep is tweemaal zo groot. De commissie stelt vast dat het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek.

Volgens de commissie voldoet het project aan de wettelijke eisen inzake “het belang van de volksgezondheid” en “wetenschappelijke deugdelijkheid”. Dit geldt ook voor de eis van “overeenstemming met wettelijke regels”, mits proefondervindelijk wordt vastgesteld dat de informatie over de screening en het experiment (voorlichtingsbrochures, toestemmingsverklaring, berichten over de screeningsuitkomst) begrijpelijk is.

De commissie meent dat het nut van het beoogde experiment opweegt tegen de risico's voor de deelnemers, mits de voornemens voor deskundigheidsbevordering en kwaliteitsbewaking geëffectueerd worden.


Zij stelt voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan de volgende voorschriften te verbinden:

- voorafgaand aan het experiment brengt de aanvrager verslag uit over een steekproefonderzoek waaruit blijkt dat het te gebruiken informatiemateriaal begrijpelijk is (4.2)

- de voornemens voor deskundigheidsbevordering en kwaliteitsbewaking worden gerealiseerd (4.3).

Den Haag, 22 november 2000,
voor de commissie

WA van Veen, arts,
secretaris



voorzitter

Literatuur

-
- Ajk99 Ajkay Z. Early Lung Cancer Action Project. *Lancet* 1999; 345: 1206 (letter).
- Bla00 Black WC. Overdiagnosis: An underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92-1280-2
- Bla00a Black WC. Unexpected observations on tumor size and survival in stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1532-4.
- Boe94 Boer R, Warmerdam P, de Koning H, e.a. Extra incidence caused by mammographic screening. *Lancet* 1994; 343: 979.
- CBS00 Anoniem. Sterfte naar doodsoorzaak in 1998. *Mndstat bevolking (CBS)* 2000; 48 (4): 58-63.
- Coe95 Coebergh JWW, van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG, red. *Cancer incidence and survival in the southeast of the Netherlands 1955-1994. A report from the Eindhoven Cancer Registry*. Eindhoven: IKZ, 1995
- Dob00 Dobson R. Screening trial for lung cancer planned for UK. *BMJ* 2000; 320: 270.
- Fle92 Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening. *Chest* 1992; 101: 1013-8.
- GR81 Gezondheidsraad. Advies inzake vroegdiagnostiek bronchuscarcinoom. Den Haag: Gezondheidsraad, 1981; publicatie nr 1981/11.
- GR98 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: landelijke borstkankerscreening. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/03WBO
- GR00 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (6); het begrip 'aanbod'. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr. 2000/01WBO.
-

- Hag00 Haga Y, Fujisawa T, Baba M, e.a. Percutaneous fine needle aspiration cytology with CT fluoroscopy can increase diagnostic rates in patients with small sized pulmonary nodules undiagnosed by bronchoscopy. *Lung Cancer* 2000; 29: 247.
- Hen99 Henschke CL, McCauley DI, Yankelevitz, e.a. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
- Hut00 Hutchinson E. Caution over use of lung cancer screening as standard practice. *Lancet* 2000; 356: 742.
- Ito98 Itoh S, Ikeda M, Isomura T, e.a. Screening helical CT for mass screening of lung cancer: application of low-dose and single-breathe-hold scanning. *Radiat Med* 1998; 16: 75-83.
- Jan98 Janssen-Heinen MLG. Trends in lung cancer incidence and survival. Studies based on cancer registries (proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit; 1998. p. 39-46.
- Kak99 Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, e.a. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. *Radiology* 1999; 212: 61-6.
- Kan96 Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, e.a. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798-802.
- Kaw99 Kawabata H, Ueno T. Early Lung Cancer Action Project. *Lancet* 1999; 345: 1207 (letter).
- Kro00 Krotz D. Low-dose CT screening reduces lung cancer deaths. *Diagnostic Imaging* 2000; 22 (Suppl.): 7-9.
- Lan00 Lancaster T, Stead L, Silagy C, e.a. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000; 321: 355-8.
- Lau00 Laurent F, Latrable V, Vergier B, e.a. CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm : results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. *Clin Radiol* 2000; 55: 281-7.
- Mar00 Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, e.a. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-16
- Mid92 Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Clinical strategies for solitary pulmonary nodule. *Annu Rev Med* 1992; 43: 195-208
- Mid00 Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, e.a. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2000; 29: 241.
- Mie00 Miettinen OS. Screening for lung cancer: can it be cost-effective? *Can Med Assoc J* 2000; 162: 1431-6.
- Mor97 Mori K, Tominaga K, Hirose T, e.a. Utility of low-dose helical CT as a second step after plain chest radiography for mass screening for lung cancer. *J Thorac Imaging* 1997; 12: 173-80.
- Mvt89 Regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). Memorie van toelichting. Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21264, nr 3. Den Haag: SDU, 1989
- New00 Newman P. Lung project update raises issue of overdiagnosing patients. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1292-4.
- Ogu00 Oguchi K, Sone S, Kiyono K, e.a. Optimal tube current for lung cancer screening with low-dose spiral CT. *Acta Radiol* 2000; 41: 532-6.
- Pat86 Pathak DR, Samet JM, Humble CG, e.a. Determinants of lung cancer risk in cigarette smokers in New Mexico. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 597-604.
-

- Pat00 Patz EF, Rossi S, Harpole DH, e.a. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1568-71.
- Pet00 Peto R, Darby S, Deo H, e.a. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323-9.
- Pet00a Petty TL. Screening strategies for early detection of lung cancer: The time is now. *JAMA* 2000; 284: 1977-80.
- Sib98 Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable stage I nonsmall cell lung carcinoma. Smaller volumes and higher doses — a review. *Cancer* 1998; 82: 433-8.
- Sma93 Smart CR. Annual screening using chest x-ray examination for the diagnosis of lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 2295-8.
- Smi93 Smigel K. Major cancer screening trial launched in 10 US centers. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1903.
- Sob92 Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, e.a. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992; 69: 685-92.
- Son98 Sone S, Takashima S, Li F, e.a. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-5.
- Son00 Sone S, Li F, Yang Z-G, e.a. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000; 73: 137-45.
- Sta96 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr. 335. Den Haag: SDU, 1996.
- TK82 Brief van de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal dd 11 maart 1982. Tweede Kamer, zitting 1981-1982, 17 100 hoofdstuk XVII, nr. 66. Den Haag: SDU, 1982
- UICC84 International Union Against Cancer/Union Internationale Contre le Cancer. Prorok PC, Miller AB, e.a. Screening for cancer. I. General principles on evaluation of screening for cancer and screening for lung, bladder and oral cancer. UICC Technical Report Series No 78. Geneva: UICC, 1984.
- Vis00 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, e.a., red. Incidence of cancer in the Netherlands 1996. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.
- Yan99 Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, e.a. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT – preliminary experience. *Radiology* 1999; 21: 561-6.
- Yan00 Yang P-C. Ultrasonography-guided transthoracic biopsy for peripheral pulmonary nodules. *Lung Cancer* 2000; 29: 101.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus Universiteit
Rotterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr HR Büller
hoogleraar vasculaire geneeskunde; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr JJM van Delden
ethicus; Universiteit van Utrecht
 - dr mr JCJ Dute
gezondheidsjurist; Universiteit Maastricht
 - dr L P ten Kate
hoogleraar klinische genetica; Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr WAHJ van Stiphout
arts-epidemioloog; Den Haag
 - dr FW van der Waals
huisarts; Amsterdam
 - JJJ Pieters, arts, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - dr PMM Beemsterboer, *adjunct-secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

- mr ETM Olsthoorn-Heim, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag