

Gezondheidsraad

Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen



Gezondheidsraad

Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen*

Uw kenmerk : PG/OGZ 3117093

Ons kenmerk : I-1272-12/LvR/pm/894-A65

Bijlagen : 1

Datum : 22 januari 2014

Geachte minister,

In reactie op uw adviesaanvraag d.d. 15 juni 2012 bied ik u hierbij het advies *Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen* aan. Het is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek en getoetst door de Beraadsgroep Geneeskunde, de Beraadsgroep Maatschappelijke gezondheidszorg en enkele externe deskundigen.

Er is aanhoudende controverse over de effectiviteit en het nut van borstkankerscreening. Sommigen vinden dat het nut lager is dan verwacht, of zelfs marginaal, en de nadelen daartegen substantieel. Anderen vinden juist dat de effectiviteit groot is en nog veel groter zou kunnen zijn als het screeningsprogramma zou worden geïntensiveerd.

Ik vind het daarom van groot belang dat de commissie een diepgaande methodologische analyse heeft gedaan. Zij constateert dat Nederland een langlopend en effectief bevolkingsonderzoek naar borstkanker kent, dat – ook ondanks veranderende omstandigheden – blijft voldoen aan de verwachtingen. Het succes van het Nederlandse bevolkingsonderzoek is volgens haar mede te danken aan de hoge kwaliteit en de organisatiegraad van het programma. Zo komen vergeleken met sommige andere landen foutpositieven en overdiagnose in Nederland minder vaak voor, terwijl het aantal te betreuen foutnegatieven nauwelijks hoger is.

De commissie ziet op korte termijn geen aanleiding voor grote veranderingen in het programma, zoals aanpassing van de leeftijdsgrens van de doelgroep. Zij ziet echter wel mogelijkheden om het bevolkingsonderzoek naar borstkanker te verbeteren. Haar aanbevelingen



Onderwerp : aanbieding advies *Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen*

Ons kenmerk : I-1272-12/LvR/pm/894-A65

Pagina : 2

Datum : 22 januari 2014

richten zich vooral op het beperken van de nadelen, die altijd aan een bevolkingsonderzoek kleven. Zo blijken vrouwen die ten onrechte een positieve uitslag krijgen daarna nog vaak extra (poliklinische) controles te ondergaan. De commissie beveelt aan om te onderzoeken hoe deze vrouwen beter begeleid kunnen worden en hoe onnodige extra controles voorkomen kunnen worden. Ook kan het screeningsprogramma verbeterd worden door een apart vervolgtraject te ontwikkelen voor vrouwen bij wie de uitslag wijst op een klein risico op borstkanker. Bij hen volstaat meestal een nieuw mammogram of een echo en is niet altijd biopsie nodig.

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2014/01, Den Haag, 22 januari 2014

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 en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/01.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/01.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-991-5

Inhoud

Samenvatting *13*

Executive summary *19*

1 Inleiding *25*

1.1 Adviesaanvraag *26*

1.2 Leeswijzer *26*

2 Borstkanker, bevolkingsonderzoek *29*

2.1 Incidentie en sterfte *29*

2.2 Bevolkingsonderzoek *30*

3 Verwacht effect van bevolkingsonderzoek *37*

3.1 Verwacht effect op borstkankersterfte *37*

3.2 Overzichtsstudies *38*

3.3 Conclusie *39*

4 Veranderde omstandigheden *41*

4.1 Trends in incidentie en risicofactoren *41*

4.2 Trends in behandeling *43*

4.3 Conclusie *45*

5	Effectiviteit van bevolkingsonderzoek 47
5.1	Uiteenlopende conclusies 47
5.2	Trendstudies 48
5.3	Trendanalyse van de incidentie van gevorderde ziektestadia 52
5.4	Cohortonderzoek 53
5.5	Patiënt-controleonderzoek 55
5.6	Effect van screening op algemene sterfte 58
5.7	Effect van screening en betere therapie 59
5.8	Conclusie 60

6	Nadelen van bevolkingsonderzoek 63
6.1	Stralingsbelasting 63
6.2	Overdiagnose 64
6.3	Overbehandeling 70
6.4	Oversterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker 71
6.5	Nadelige effecten op de kwaliteit van leven 73
6.6	Conclusie 78

7	Doelmatigheid van bevolkingsonderzoek 79
7.1	Number needed to screen 79
7.2	Kosteneffectiviteit en kostenutiliteit 80
7.3	Verhouding tussen voordelen en nadelen 82
7.4	Conclusie 83

8	Verbeteringsmogelijkheden op korte termijn 85
8.1	Alternatieve verwijfsstrategie 85
8.2	De leeftijdsgrens van 50 jaar 86
8.3	De leeftijdsgrens van 75 jaar 88
8.4	Screeningsinterval 89
8.5	Compressiepaddles, folie 90
8.6	Stralingsbelasting 90
8.7	Geïnformeerde besluitvorming 91

9	Verbeteringsmogelijkheden op langere termijn 93
9.1	Risicostatificatie 93
9.2	Mogelijkheden om het screeningsprogramma op langere termijn te verbeteren met beeldvormende technieken 97
9.3	Overdiagnose en overbehandeling zo mogelijk voorkomen 101

10	Beantwoording adviesaanvraag 105
10.1	Hoe effectief is het huidige bevolkingsonderzoek in Nederland? 105
10.2	Hoe groot zijn de nadelen in Nederland? 106
10.3	Hoe verhoudt het nut zich tot de nadelen? 106
10.4	Wat zijn de verbeteringsmogelijkheden op korte termijn? 107
10.5	Wat zijn de verbeteringsmogelijkheden op middellange termijn? 107

11	Aanbevelingen 109
11.1	Aanbevelingen voor het beleid 109
11.2	Aanbevelingen voor verder onderzoek 110

Literatuur 111

	Bijlagen 135
A	De adviesaanvraag 137
B	De commissie 141
C	Geraadpleegde deskundigen 143
D	Afkortingen, begrippen 145
E	Screeningsresultaten Nederland 155

Samenvatting

Tussen 1989 en 1998 werd in Nederland een landelijk bevolkingsonderzoek ingevoerd om borstkanker in een vroeg stadium op te sporen. Wanneer via screening de diagnose vroeger wordt gesteld, kan behandeling eerder beginnen en overlijden er hopelijk minder vrouwen aan deze ziekte. De verwachting in 1990 was dat er in Nederland op termijn (rond 2015) jaarlijks 700 vrouwen minder aan borstkanker zouden overlijden. Nu we 25 jaar verder zijn trekken onderzoekers sterk uiteenlopende conclusies over het nut van borstkankerscreening. Die variëren van een substantiële vermindering van borstkankersterfte dankzij bevolkingsonderzoek tot een miniem screeningseffect dat niet opweegt tegen de nadelen. Bovendien wil de minister van VWS weten hoe effectief het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland eigenlijk is.

Nut van borstkankerscreening

De vraag van de minister is niet eenvoudig te beantwoorden. Op zich is bevolkingsonderzoek al een complexe activiteit die moeilijk te evalueren is. De voordelen en nadelen zijn eerst op langere termijn goed in te schatten. Voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker geldt bovendien dat het is ingevoerd toen de behandeling van borstkanker ingrijpend veranderde. De therapie bij borstkanker is sterk verbeterd en nog steeds sterk in ontwikkeling. Ook zijn vrouwen zich meer bewust geworden van borstkanker en raadplegen zij eerder hun huisarts dan vroeger. De situatie is nu heel anders dan 25 jaar geleden.

Tegen deze achtergrond is er aanhoudende kritiek van onderzoekers op borstkankerscreening. Maar ook buiten de kring van onderzoekers. Betwijfeld wordt of het bevolkingsonderzoek veel zin heeft en of het marginaal geachte nut opweegt tegen de nadelen van screenen. Andere onderzoekers menen dat bevolkingsonderzoek juist belangrijke gezondheidswinst oplevert. De conclusies lopen sterk uiteen. Welke verklaringen zijn hiervoor? Volgens de commissie liggen die vooral op het vlak van de onderzoeksmethodologie.

Gunstige effecten van bevolkingsonderzoek

Gelet op de aanhoudende controverse over de effectiviteit van borstkankerscreening is de commissie dieper dan gebruikelijk ingegaan op de methodologie van de verschillende vormen van evaluatieonderzoek. Zij kwam tot de conclusie dat trendstudies meestal geen conclusies toelaten. Een screeningseffect valt wel te bepalen met goed opgezet cohortonderzoek en patiënt-controleonderzoek. Daarmee kan een screeningseffect worden onderscheiden van andere factoren die effect hebben op borstkankersterfte, zoals betere therapie.

Een samenvattend onderzoek van de methodologisch beste cohortstudies, had 26 procent minder borstkankersterfte als uitkomst voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar die screening aangeboden kregen (en die niet allen daaraan meededen). Patiënt-controleonderzoek bepaalt de samenhang tussen daadwerkelijke deelname aan screening en borstkankersterfte. De uitkomsten laten consistent een belangrijke vermindering in borstkankersterfte zien dankzij deelname aan screening.

In Nederland daalde na 1986/1988 borstkankersterfte (European standardized rate) met 34 procent naar 62 per 100.000 vrouwen van 50-74 jaar in 2012. Hoeveel van deze daling van 34 procent er op het conto van het bevolkingsonderzoek geschreven mag worden, is moeilijk te meten. Op basis van computermodellering wordt geschat dat ongeveer de helft van deze daling aan het bevolkingsonderzoek is toe te schrijven en de rest aan betere therapie.

De conclusie is dat de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland blijft voldoen aan de aanvankelijke verwachtingen, ook al is er nu sprake van andere omstandigheden. Dit leidt tot de vraag of het nut van dit bevolkingsonderzoek opweegt tegen de altijd aanwezige nadelen van screening.

Ongunstige effecten van bevolkingsonderzoek

Voor een goede beeldkwaliteit van de borstfoto's moet de borst stevig aangedrukt worden. De helft van de deelnemers ervaart dit als onaangenaam of zelfs pijn-

lijk. Op elke duizend deelnemers zijn er zeventien die te horen krijgen dat ze mogelijk borstkanker hebben terwijl dat later vals alarm blijkt te zijn ('foutpositieven'). Dit veroorzaakt veel, achteraf gezien onnodige, ongerustheid. Screening sluit borstkanker niet geheel uit; bij ongeveer twee op de duizend deelnemers met een 'negatieve' (gunstige) uitslag wordt in de periode van twee jaar tussen de screeningsrondes toch borstkanker vastgesteld. Het kan ook zijn dat bij iemand via screening borstkanker wordt vastgesteld die bij leven nooit aan het licht zou zijn gekomen als er niet gescreend werd ('overdiagnose'). Omdat in een individueel geval niet uit te maken is of er wel of niet sprake is van overdiagnose, volgt behandeling. Een deel van de vrouwen ondervindt dus wel de nadelen, maar niet de voordelen van vroege diagnose en behandeling.

Hoe vaak sprake is van overdiagnose is alleen op populatieniveau over een reeks van jaren te schatten. De geschatte percentages lopen sterk uiteen en kunnen oplopen tot meer dan de helft van de gevallen van borstkanker die in de screeningsleeftijd worden vastgesteld. Dit veroorzaakt uiteraard veel discussie. Verwarring ontstaat door het hanteren van verschillende definities. Verder is de duur van de observatieperiode van belang. Screening vervroegt namelijk de diagnose gemiddeld twee tot drie jaar (*lead time*). Daardoor wordt tijdens de invoeringsfase van een bevolkingsonderzoek vaker dan gewoonlijk borstkanker vastgesteld. Deze schijnbare toename wordt 'gecompenseerd' wanneer vrouwen de leeftijd van 75 jaar bereikt hebben en niet meer gescreend worden. Dan wordt er juist minder vaak dan voorheen op die leeftijd borstkanker vastgesteld. Deze 'compensatie' is pas volledig wanneer alle vrouwen die vroeger hebben kunnen bijdragen aan de schijnbare toename, niet meer gescreend worden.

Dit betekent dat pas na een lange follow-up de mate van overdiagnose goed te schatten is. Onderzoekers die alleen de invoeringsfase in beschouwing nemen en geen rekening houden met het latere 'tekort' overschatten de mate van overdiagnose. Adequate studies komen aanzienlijk lager uit: tussen de 1 en 10 procent overdiagnose ten opzichte van de verwachte borstkankerincidentie zonder screening. De schatting voor Nederland ligt, met 3 procent, binnen deze spreiding. Dit komt overeen met 8 procent van de via screening ontdekte borstkankers. De conclusie is dat er wel degelijk sprake is van overdiagnose maar niet zo vaak als wel wordt geopperd.

Nut-risicoverhouding

Hoe verhouden zich de voordelen van het huidige bevolkingsonderzoek in Nederland tot de nadelen ervan? Volgens modelberekening voorkomt het bevolkingsonderzoek jaarlijks gemiddeld 775 sterfgevallen aan borstkanker. Ongeveer

1.200 vrouwen ondergaan een keer screening om te voorkomen dat een van hen overlijdt aan deze ziekte. Per vermeden sterfgeval aan borstkanker worden jaarlijks 23 vrouwen verwezen, van wie er 16 een foutpositieve screeningsuitslag blijken te hebben. Van de 7 terecht positieven hebben er 5 geen gezondheidswinst, afgezien van mogelijk een minder ingrijpende behandeling door vroege diagnose. Van deze 5 vrouwen overlijdt 0,9 aan borstkanker ondanks de screening, zouden 3,7 vrouwen ook zonder screening de ziekte overleefd hebben en zou 0,5 zonder screening nooit geconfronteerd zijn met de diagnose ‘borstkanker’.

Kosteneffectiviteitsanalyse wijst uit dat de kosten van het bevolkingsonderzoek in Nederland 1.600 euro per gewonnen levensjaar bedragen. Wanneer screening voorkomt dat een vrouw overlijdt aan borstkanker, zal zij niet de terminale ziektefase ondergaan en gemiddeld 16,5 levensjaren winnen.

De stelling dat screening meer overdiagnose oplevert dan gezondheidswinst geldt niet voor het bevolkingsonderzoek in Nederland. Er zijn geen wetenschappelijke gronden om dit screeningsprogramma te beëindigen.

Aanpassingen van het huidige screeningsprogramma

De minister vroeg welke aanpassingen en ontwikkelingen het bevolkingsonderzoek verder zouden kunnen verbeteren. Een eerste mogelijkheid is het ontwikkelen van een alternatief verwijstraject voor vrouwen met een screeningsuitslag waarbij de kans op borstkanker klein is (BI-RADS 0). Bij 60 procent van de deelnemers met BI-RADS 0 blijkt beeldvormend onderzoek (mammogram of echografie) voldoende om de diagnose ‘borstkanker’ zonder invasieve diagnostiek uit te sluiten. Een sneller traject voor beeldvormende diagnostiek zou de angst en ongerustheid die de screeningsuitslag teweegbrengt, kunnen verminderen.

Vrouwen met een foutpositieve screeningsuitslag blijken na de diagnose ‘goedaardige borstafwijking’ vaak toch nog weer poliklinische controle te ondergaan. Gebeurt dit omdat ze onzeker en angstig blijven en is het aanbieden van een vervolgspraak dan een adequate reactie? Of ligt hier een taak voor de huisarts? Nader onderzoek zou de begeleiding van deze vrouwen kunnen verbeteren.

Er lopen verscheidene studies in Nederland die op korte termijn meer inzicht kunnen geven in hoe mammografie met minder pijn kan worden toegepast, zonder dat dit afbreuk doet aan de kwaliteit van het mammogram en de stralingsdosis.

Ontwikkelingen die op middellange termijn perspectief bieden

Het huidige bevolkingsonderzoek biedt alle vrouwen in de doelgroep hetzelfde screeningsprogramma aan. Volgens de commissie zijn er binnen dit kader geen doorslaggevende wetenschappelijke gronden voor aanpassing van de leeftijds-grenzen van de doelgroep, het screeningsinterval of de screeningsmethode. Afstemming van de screening op een schatting van het individuele borstkanker-risico lijkt aantrekkelijk om de nut-risicoverhouding van screening te verbeteren. Er is veel onderzoek gaande om de hoogrisicogroep en de laagrisicogroep beter te kunnen onderscheiden. Ook zijn er nog vragen met betrekking tot de logistiek van risicostratificatie binnen het kader van bevolkingsonderzoek en de acceptatie en effecten van het aanbieden van intensieve screening (lagere startleeftijd, aanvullende screeningsmethode) aan de hoogrisicogroep en minder intensieve screening aan de laagrisicogroep.

Tomosynthese is een nieuwe techniek waarbij aanvullend op het reguliere tweedimensionale mammogram als het ware driedimensionale foto's van de borst worden gemaakt. Tomosynthese is een veelbelovende methode om de testprestaties van de screening te verbeteren. Nadelen zijn vooralsnog de grotere stralings-belasting, de langere opnametijd, waardoor pijn langer duurt, en de langere leestijd voor radiologen. Er zijn nog belangrijke problemen op te lossen voordat proefbevolkingsonderzoek aan de orde is.

Conclusie

De commissie concludeert dat bevolkingsonderzoek nog steeds loont. Het voorkomt jaarlijks gemiddeld 775 doden door borstkanker. Het grootste nadeel van screening, overdiagnose, treft ongeveer 8 procent van de gescreende vrouwen met borstkanker. Een groot nadeel dus, maar het komt niet zo vaak voor als wel wordt geopperd. Het Nederlandse bevolkingsonderzoek munt uit door zijn hoge deelnamegraad, lage verwijscijfer en hoge testprestaties. Verdere verbetering is op korte termijn te verwachten met nieuwe technieken die het onderzoek minder pijnlijk maken en de toch al lage stralingsdosis van screeningsmammografie halveren. Op langere termijn is het bevolkingsonderzoek mogelijk efficiënter in te richten door niet meer alle vrouwen eenzelfde screening te laten ondergaan maar een verschillend aanbod naar geschat risico op borstkanker te doen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/01

Randomized controlled trials, conducted in the 1970s and 1980s, have shown that mammographic screening can reduce breast cancer mortality significantly. In the period from 1989 to 1998, the Netherlands introduced a national screening programme to detect early-stage breast cancer. In 1990, the expectation was that ultimately (by around 2015) 700 fewer women in the Netherlands would die of breast cancer each year. Today, twenty-five years on, there is persistent criticism about breast cancer screening. In academic journals as well as the lay press. Therefore, the Minister of Health, Welfare and Sport wants to know how effective population screening for breast cancer in the Netherlands really is.

The usefulness of breast cancer screening

The Minister's question is not an easy one to answer. The sheer complexity of population screening makes it very difficult to evaluate this activity. An accurate estimate of a programme's benefits and harms can be obtained only after a sufficient follow-up. In addition, population screening for breast cancer was introduced at a time of radical change in the treatment of breast cancer. Since then, the treatment of breast cancer has greatly improved, and is still undergoing rapid development. Moreover, women have become more aware of breast cancer, and are quicker to consult their GP than were their predecessors. The situation today is very different from what it was 25 years ago.

The breast screening debate has not helped to have a clear view of the usefulness of mammographic screening. Some researchers argue that the benefit of screening is overstated and that the overdiagnosis associated with screening is understated. They are not convinced that what (in their view) is a very marginal benefit, really compensates for the drawbacks involved in such programmes. Other researchers believe that population screening actually yields important health gains. The findings vary widely. Why is this? According to the Committee, the explanation lies primarily in the area of research methodology.

Benefits of population screening

Given the continuing controversy about the effectiveness of breast cancer screening, the Committee has delved even more deeply than usual into the methodology of various types of evaluation study. It concluded that it is generally not possible to draw any hard and fast conclusions from trend studies. Screening effects can, however, be measured by means of well-designed cohort studies and case-control studies. This approach makes it possible to distinguish a screening effect from other factors that affect breast cancer mortality, such as improved treatment.

Based on evidence from the most reliable cohort studies, a breast cancer mortality reduction of 26 percent can be expected from service screening offered (but not all of whom participated) to women aged 50-69. Case-control studies determine the relationship between actual participation in screening and breast cancer mortality. The results consistently show that participation in screening is associated with a significant reduction in breast cancer mortality.

In the Netherlands from 1986/1988 breast cancer mortality (European standardized rate) declined by 34 percent to 62 per 100.000 women 50 to 75 years of age in 2012. It is difficult to determine exactly how much of this 34 percent decline is attributable to population screening. Based on computer modeling, it is estimated that about half of this decline is due to population screening, and the remainder to improved treatment.

The conclusion is that the effectiveness of population screening for breast cancer in the Netherlands continues to meet the initial expectations, even though circumstances have changed greatly over the intervening years. This leads to the question of whether the benefits of such population screening outweigh the ever-present drawbacks involved in this exercise.

Harms of population screening

Population screening also has a number of drawbacks. To obtain a good-quality mammogram, the breast must be firmly compressed. Half of the participants find this experience unpleasant or even painful. For every thousand participants, there are seventeen false alarms (false positives), i.e. women who are told that they may have breast cancer, while this later turns out not to be the case. It can also happen that screening enables cases of breast cancer to be diagnosed that would never have been identified clinically in the lifetime of a woman if screening had not been carried out (“overdiagnosis”). In any given individual case, it is impossible to know whether or not overdiagnosis is involved. So treatment is routinely given. As a result, a part of the women in question experience all of the drawbacks but none of the benefits of early diagnosis and treatment.

The frequency of overdiagnosis can only be estimated at population level over a period of several years. The estimated percentages vary considerably, ranging from 0 percent to more than half of all cases of breast cancer diagnosed among women in the screening age-range. This has, quite naturally, generated a great deal of debate. The use of different definitions gives rise to confusion. Another important factor is the length of the observation period. This is because screening allows diagnoses to be made two to three years earlier (the “lead time”), on average. As a result, cases of breast cancer are diagnosed more frequently than usual during the introductory stage of a population screening programme (the “prevalence peak”). Conversely, when women have reached the age of 75 and no longer undergo screening, fewer cases of breast cancer are diagnosed than is usual for women of that age. This compensatory drop in incidence can fully be estimated observed only if all women in the age group above the screening age have been invited to screening when they were in the eligible age range.

This means that the level of overdiagnosis can only be estimated after a long period of follow-up. Researchers who only take the introductory stage into consideration, without allowing for the subsequent compensatory drop or without correcting for lead time, overestimate the level of overdiagnosis. Adequate studies tend to produce significantly lower figures, ranging from one to ten percent overdiagnosis relative to the expected incidence of breast cancer in the absence of screening. At three percent, the estimate for the Netherlands falls within this range. This corresponds with the value of eight percent for screen detected cases of breast cancer. The conclusion is that overdiagnosis does indeed occur, but not to the extent that is often suggested.

Risk-benefit ratio

How do the benefits of the Netherlands' current screening programmes weigh up against the drawbacks involved? Cost-effectiveness analysis shows that screening avoids on average 775 deaths from breast cancer on a yearly base, and that 1,200 women would need to be screened to prevent one death from breast cancer. For each prevented death from breast cancer, 23 women will be referred every year. Of these, 16 will be found to have a false positive screening result. Of each seven to eight true positive results, 5 involve no health gains at all (with the possible exception of less invasive treatment as a result of early diagnosis). Of 0.9 woman of these true positives will die from breast cancer despite having participated in the screening programme, and without screening 0.5 individuals in that group would never have had to face a diagnosis of "breast cancer".

Cost-effectiveness analysis shows that the costs of population screening programmes in the Netherlands amount to EUR 1,600 per year of life gained. For each death from breast cancer prevented by screening, aside from being spared the terminal stages of this disease, the woman in question will gain an average of 16.5 years of life.

The statement that screening generates more overdiagnosis than health benefits does not apply to population screening in the Netherlands. On scientific grounds, there are no compelling reasons to terminate this screening programme.

Modifications to the current screening programme

The Minister asked what modifications and changes might be needed to further improve this population screening programme. As a first step, an alternative referral pathway is developed for women with BI-RADS 0 screening results. In such cases, there is only a small risk of breast cancer. For 60 percent of the participants with BI-RADS 0, the use of imaging techniques (mammography and ultrasound) is sufficient to exclude a diagnosis of "breast cancer", without the need for invasive diagnostic tests. Fast-tracking individuals to diagnostic imaging would help to alleviate much of the fear and anxiety caused by the screening result.

It has been found that, even after being given a diagnosis of "benign breast abnormality", women with false positive screening results nevertheless often undergo further outpatient check-ups. Is this because they remain insecure and fearful? In which case, is the offer of a follow-up appointment an adequate response? Or might this be a job for the GP? Further research could highlight ways of improving the guidance offered to such women.

A number of studies are currently under way in the Netherlands into topics such as the compression plates used in mammography to compress the breast; the use of a special film on the compression plate and the bucky to enable more breast tissue to be imaged; and a new, pressure-guided compression method. In the short term, these studies may identify ways of making mammography less painful, without impairing the quality of the mammogram or affecting the radiation dose.

According to the Committee, there are no compelling scientific reasons for modifying either the target group's age limits, the screening interval, or the screening method.

Developments with potential promise in the medium-term

Population screening currently offers the same screening programme to all women in the target group. One appealing way of improving the risk-benefit ratio of screening would be to adapt this process to the individual risk of breast cancer involved. Using existing risk models, however, it is not possible to draw sharp distinctions on the basis of risk. Better risk assessment will probably be possible when more comprehensive models become available. Risk factors such as mammographic breast-tissue density and blood tests for genetic variants and sex hormones, in particular, may have added value. A great deal of research is currently focusing on candidate markers and the validity of new risk models. There are also questions regarding the logistics of risk stratification in the context of service screening, and the effects of providing intensive screening (younger starting age, additional screening method) to the high-risk group and less intensive screening to the low-risk group.

A new technique, tomosynthesis, can supplement regular two-dimensional mammograms by constructing three-dimensional images of the breast. Tomosynthesis offers great promise, as a method for improving cancer detection and reduce the number of false positives. As yet, its drawbacks are higher radiation exposure, longer exposure time (so the pain also lasts longer), and longer interpretation time. A number of major issues remain to be resolved before trial population screening to assess this technique can be contemplated.

Conclusion

The Committee concludes that population screening is still worthwhile. Each year, it prevents on average 775 deaths from breast cancer. The main disadvantage of screening will occur in about 8 percent of screen detected cases.

A substantial disadvantage, but not to the extent that is often suggested. Dutch population screening stands out in terms of its high participation rate and low referral rate combined with reliable test performance. Further improvements are expected in the near future, involving new techniques that make the procedure less painful and that reduce the radiation dose involved in mammographic screening (which is already low) by half. In the longer term, it may be possible to design more efficient population screening programmes. For instance, rather than submitting all women to the same screening procedure, a range of options could be developed, each tailored to an individual's estimated risk of breast cancer.

Inleiding

In 1989 is Nederland begonnen met de invoering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Eerst werden alleen vrouwen tussen de 50 en 70 jaar uitgenodigd, vanaf 1998 ook vrouwen van 70 tot 75 jaar. Sindsdien is er veel gebeurd. Zo zijn de organisatie en uitvoering verder geprofessionaliseerd, is de aansluiting op de zorg verbeterd en is de screeningsmammografie gedigitaliseerd. Naast de introductie van bevolkingsonderzoek zijn er andere belangrijke ontwikkelingen, met name betere therapie bij borstkanker, die alle ertoe hebben bijgedragen dat borstkankersterfte belangrijk is gedaald.

Screening schept vaak hoge verwachtingen en sluit aan bij een door veel mensen gevoelde behoefte aan geruststelling over de eigen gezondheid. De screeningsdruk neemt toe.¹ Minder mensen beseffen dat screening voor relatief weinig deelnemers werkelijk gezondheidswinst kan bieden en ook gepaard kan gaan met nadelen, zoals foutpositieve uitkomsten. Screening kan zelfs zijn doel voorbijschieten, zoals het geval was met het landelijke bevolkingsonderzoek naar tuberculose, dat wel miljoenen mensen blootstelde aan röntgenonderzoek maar niet de kans op ‘open’ tuberculose verminderde.²

Zoals de adviesaanvraag stelt, is het zaak de gunstige en ongunstige effecten van bevolkingsonderzoek regelmatig te evalueren. Op basis van nieuwe onderzoeksresultaten kan dan worden gezien of het screeningsprogramma moet worden aangepast of zelfs beëindigd. De noodzaak van kritische evaluatie geldt zeker voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker waarvan het nut van verschil-

lende kanten, al dan niet terecht, wordt betwijfeld.³⁻⁶ De verhouding tussen voordelen en nadelen is cruciaal voor de beslissing om screening aan te bieden.

1.1 Adviesaanvraag

Aan de basis van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker ligt het uit 1987 daterende advies van de Gezondheidsraad over de aanvaardbaarheid en wenselijkheid van zo'n screeningsprogramma.⁷ In 2002 en 2006 maakte de raad opnieuw de balans op.^{8,9} Op 15 juni 2012 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad zijn adviezen te actualiseren (bijlage A). Ze vraagt:

- een uitspraak te doen over het nut, de verhouding tussen voordelen en nadelen, van het huidige bevolkingsonderzoek in Nederland
- na te gaan of het bevolkingsonderzoek te optimaliseren is door aanpassing van de screeningsstrategie (screeningsmethode, leeftijdsgrenzen van de doelgroep, screeningsinterval) of toepassing van risicostratificatie.

Op verzoek van de voorzitter van de Gezondheidsraad stelde de Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad (bijlage B) het voorliggende advies op. De tekst is voorbereid door W.A. van Veen, arts, lid van de commissie.

1.2 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 bevat cijfers over borstkanker en het bevolkingsonderzoek in Nederland. In hoofdstuk 3 bespreekt de commissie wat aanvankelijk verwacht werd van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Zij betreft daarbij de resultaten van de screeningstrials op langere termijn. Hoofdstuk 4 schetst de veranderingen in de achtergrondsituatie sinds de screeningstrials, voorzover die veranderingen relevant kunnen zijn voor de beoordeling van het nut van screening. In hoofdstuk 5 en 6 volgt een bespreking van het onderzoek naar de gunstige en ongunstige effecten van bevolkingsonderzoek in de dagelijkse praktijk. Hoofdstuk 7 gaat over de doelmatigheid en kosteneffectiviteit van borstkankerscreening. Het behandelt de vraag van de minister hoe de voordelen van het huidige bevolkingsonderzoek in Nederland zich verhouden tot de nadelen ervan en besluit met een conclusie.

In hoofdstuk 8 komen de ontwikkelingen aan de orde die op korte termijn het bevolkingsonderzoek zouden kunnen verbeteren. Hoofdstuk 9 gaat in op de ontwikkelingen die op langere termijn borstkankerscreening effectiever en doelmatiger zouden kunnen maken.

In hoofdstuk 10 beantwoordt de commissie puntsgewijs de vragen die de minister de Gezondheidsraad voorlegde. Hoofdstuk 11 sluit af met aanbevelingen.

Bijlage C vermeldt de geraadpleegde deskundigen, bijlage D bevat een begrippenlijst en bijlage E biedt een overzicht van belangrijke resultaten van het bevolkingsonderzoek in Nederland in 2012 en 1998-2010.

Borstkanker, bevolkingsonderzoek

2.1 Incidentie en sterfte

Borstkanker is een kwaadaardige aandoening die ontstaat uit klierweefsel van de borst. Wanneer de tumor zich beperkt tot de plaats van ontstaan, binnen de basaal membraan, spreekt men van *in situ* kanker. Meestal betreft dit de afvoergangen van het klierweefsel en spreekt men van een ductaal *in situ* carcinoom (DCIS). Op het moment dat de diagnose wordt gesteld is de tumor echter in de meeste gevallen al ‘invasief’. In 2011 werd bij 14.070 vrouwen in Nederland invasieve borstkanker vastgesteld en bij nog eens 2049 vrouwen *in situ* borstkanker.

De leeftijd waarop borstkanker vastgesteld wordt is gemiddeld 61 jaar. De 5-jaarsoverleving na diagnose is 82 procent. Voor de meest recente periode (diagnose gesteld in 2006-2010) bedraagt de 5-jaarsoverleving 86 procent (www.cijfersoverkanker.nl, 1 aug 2013). In 2011 overleden in totaal 70.482 vrouwen in Nederland, van wie 3.261 (4,6 procent) aan borstkanker: 39 per 100.000 vrouwen. De naar leeftijd gestandaardiseerde borstkankersterfte (*European standardized rate*) in de leeftijdsgroep 50-74 jaar was in 2012 62 per 100.000 vrouwen: 34 procent lager dan in de jaren 1986-1988, voordat het bevolkingsonderzoek begon. Ruim de helft van deze sterftereductie wordt toegeschreven aan het bevolkingsonderzoek, de rest aan betere therapie.¹⁰

2.2 Bevolkingsonderzoek

Voorgeschiedenis

Doel van het bevolkingsonderzoek is borstkankersterfte te verminderen door de ziekte in een vroeg stadium op te sporen en te behandelen. De methode van vroege opsporing (screening) is mammografie: het maken van röntgenfoto's van de borsten. Nadat in proefprojecten in Utrecht en Nijmegen al sinds 1974 ervaring was opgedaan met mammografische screening begon in 1989 de landelijke invoering van een bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar. Zij worden om de twee jaar uitgenodigd voor de screening. Eind 1997 was de invoering van het bevolkingsonderzoek voltooid. In 1998 werd de doelgroep uitgebreid met vrouwen van 70-75 jaar. Het bevolkingsonderzoek is alleen voor vrouwen van 50 tot en met 75 jaar. Vrouwen die toch de borsten willen laten onderzoeken, kunnen contact opnemen met hun huisarts.

In 1997 werd vastgesteld dat de opbouwfase van het bevolkingsonderzoek over het geheel gunstig was verlopen. Er was echter ook aanleiding tot enige bezorgdheid. De programmasensitiviteit (gevoeligheid van het programma met een interval van twee jaar en de screeningstest mammografie) was – met 71,5 procent bij een specificiteit van 99,1 procent¹¹ – lager dan verwacht (bij in de tijd gelijkblijven van de achtergrondincidentie van borstkanker). Bovendien waren er tussen de screeningsregio's aanzienlijke verschillen in verwijfs- en detectiecijfers. Zo was in Nederland het verwijfscijfer (het percentage deelneemsters met een afwijkende screeningsuitslag dat verwezen wordt naar een mammopoli voor nadere diagnostiek), met minder dan 1 procent, het laagst ter wereld, elders lag het verwijfscijfer tussen de 4 en 10 procent.¹²⁻¹⁷ Besloten werd om te onderzoeken of hier verklaringen voor waren en of er mogelijkheden tot verbetering waren.

Deze zogenoemde Optimalisatiestudie leidde tot aanbevelingen met duidelijkere afspraken over de 'blinde' beoordeling van de borstfoto's door twee screeningsradiologen (*double reading*), onafhankelijk van elkaar, over de handwijze bij uiteenlopende beoordelingen (als zij het niet eens worden beslist een derde screeningsradioloog), de verwijfscriteria en de revisie van intervalcarcinomen.¹⁸ Uit de Optimalisatiestudie bleek dat door verlaging van de verwijfsdrempel meer gevallen van borstkanker te ontdekken waren.¹⁹ Op grond daarvan werd aanbevolen de verwijfsdrempel te verlagen.

De aanbevelingen die volgden uit de optimalisatiestudie werden uitgedragen tijdens visitaties en nascholing en leidden tot meer dan een verdubbeling van de

verwijscijfers (bijlage E, tabel 2). Bovendien steeg het detectiecijfer, mede door het vaker toepassen van twee opnamen per borst en invoering van digitale screeningsmammografie. Door de betere beeldkwaliteit van digitale mammografie zijn bepaalde afwijkingen, zoals microcalcificaties, beter te zien. Sinds juni 2010 is het Nederlandse bevolkingsonderzoek volledig gedigitaliseerd.¹¹

Stand van zaken

Er zijn nu 68 screeningseenheden, waar jaarlijks gemiddeld ruim 14.000 vrouwen gescreend worden. Binnen enkele dagen worden de borstfoto's door twee speciaal voor screening opgeleide radiologen onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Verschillen de beoordelingen dan alarmeert het systeem de tweede lezer, die de beoordeling kan heroverwegen. Mocht er geen consensus worden bereikt dan volgt arbitrage door een derde radioloog.

Binnen twee weken na het onderzoek krijgen de deelnemers schriftelijk de uitslag. Is er geen verdachte afwijking gevonden, dan wordt de betrokken vrouw eraan herinnerd dat screening geen zekerheid biedt en een momentopname is. Onderstreept wordt om bij klachten de huisarts te raadplegen.

Is er bij de screening wel een afwijking gevonden die op borstkanker zou kunnen wijzen, dan krijgt ook de huisarts informatie over de uitslag en het verzoek contact op te nemen met de vrouw. Zij krijgt daags na de huisarts (maar niet vlak voor het weekeinde) een brief met informatie over een mogelijke afwijking die nader onderzocht moet worden. De brief bevat het advies om direct met de huisarts contact op te nemen, informatie over nadere diagnostiek en, nogmaals, de mededeling dat de gevonden afwijking niet automatisch 'borstkanker' betekent.

In het informatiemateriaal wordt de *Monitor Borstkankerzorg* vermeld. Deze kan behulpzaam zijn bij een gerichte verwijzing naar een mammapoli, waar een team van specialisten werkzaam is voor diagnostiek en behandeling. Er is veel gelegen aan korte wachttijden tussen screening en diagnostiek en tussen diagnose en behandeling. Het nog lopende project MammoXL heeft tot doel om de screeningsmammogrammen zo snel mogelijk digitaal beschikbaar te stellen voor het mammateam in het ziekenhuis. De digitale verbinding tussen screening en zorg moet voor een betere en snellere beschikbaarheid zorgen met als bijkomend voordeel dat de foto's niet onnodig in het ziekenhuis opnieuw gemaakt worden. Tevens is het doel dat vanuit het ziekenhuis ook de gegevens van het natraject sneller beschikbaar komen voor de screeningsorganisaties voor de monitoring en het kwaliteitssysteem (www.mammoxl.nl).

Om misverstanden over de aard en ernst van de verwijzing te vermijden wordt in de uitslagbrief voor de huisarts nu standaard gebruikgemaakt van het Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) van het American College of Radiology.^{20,21} BI-RADS is aangepast voor gebruik in het bevolkingsonderzoek en geeft inzicht in de kans op aanwezigheid van borstkanker (de PVW van een verwijlsadvies). Daardoor kunnen huisartsen hun patiënten beter voorbereiden op wat hun te wachten staat bij een lage of een hoge verdenking op borstkanker. Verder biedt dit systeem een extra indicatie om regionale verschillen in verwijlsstrategie op te sporen en kan het wellicht op den duur worden ingezet voor modificaties in het verwijls patroon in algemene zin, omdat inmiddels meer dan de helft van de vrouwen op basis van beeldvormende technieken alleen kan worden teruggezonden.

In 2012 werden 24 op de 1.000 deelnemers via de huisarts naar een mammapoli verwezen voor nadere diagnostiek (bijlage E, tabel 2)²³. De richtlijnen van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) stellen dat de vrouw daar binnen vijf dagen terecht moet kunnen en dat 90 procent van de vrouwen binnen zeven dagen na het eerste polikliniekbezoek de uitslag en een behandelplan heeft (www.oncoline.nl). Volgens de laatste informatie duurt dit laatste gemiddeld 7,9 kalenderdagen (NABON Richtlijnen, evaluatie 2007) en is een wachttijd van 4 weken op een operatie gangbaar. In Zuid-Oost Nederland bedroeg de wachttijd in 80 procent maximaal 5 weken na diagnose.²² De SONCOS (Stichting ONCOlogische Samenwerking) bereidt een uniform multidisciplinair kwaliteitskader voor de oncologische zorg voor. Het moet garant staan voor hoogkwalitatieve transparante oncologische zorg waarin de belangen van de patiënt centraal staan. De screeningsorganisaties volgen de verwezen vrouw tot er nader onderzoek heeft plaatsgehad.

In 2012 kregen bijna 1,3 miljoen vrouwen een uitnodiging voor de screening (bijlage E, tabel 2)²³. In de uitnodigingsbrief staan een datum en tijd waarop de vrouw kan komen, met de mogelijkheid om deze afspraak te verzetten. De deelnamegraad steeg jarenlang ononderbroken, naar ruim 82 procent in 2007. Sindsdien daalde de deelnamegraad licht, naar ongeveer 80 procent in 2012.²³ De daling is naar verhouding het sterkst bij vrouwen die voor het eerst worden uitgenodigd. Van de al eerder uitgenodigde vrouwen werd 75 procent 'op tijd' (binnen een periode van 22 tot 26 maanden) opnieuw uitgenodigd (zie ook paragraaf 8.4). Regionaal was er, althans in 2010, sprake van een grote spreiding in het percentage 'op tijd' uitgenodigd: van 41 tot 91 procent.¹¹

Vrouwen met borstprothesen kunnen deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. Ondanks het grote aantal borstvergrotingsoperaties in bijvoorbeeld de VS zijn er in de literatuur nauwelijks recente gevallen beschreven van het scheuren

van een prothese door mammografie. Desgewenst kan de laborante de mate van compressie aanpassen. Bijna altijd is een goede beoordeling mogelijk omdat er voldoende borstweefsel wordt afgebeeld. Mocht dit niet zo zijn, dan krijgt de vrouw het advies contact op te nemen met de huisarts en krijgt de huisarts een brief met concrete aanbevelingen.

Het bevolkingsonderzoek wordt op landelijk niveau namens het Ministerie van VWS gecoördineerd door het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De door het RIVM ingestelde Programmacommissie Bevolkingsonderzoek Borstkanker adviseert het CvB bij de landelijke coördinatie. De regionale uitvoering wordt verzorgd door vijf screeningsorganisaties, die sinds 2011 ook verantwoordelijk zijn voor de opleiding en bij- en nascholing van het screeningspersoneel. Het Landelijk Referentie Centrum voor Bevolkingsonderzoek naar borstkanker (LRCB) te Nijmegen bewaakt de kwaliteit van de opleiding en de (para)medische en fysisch-technische kwaliteit van het screeningsprogramma. Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker in Nederland (LETB), waarvan het secretariaat bij het ErasmusMC gevestigd is, verricht de jaarlijkse monitoring en periodieke evaluatie. De monitoring en evaluatie zijn gebaseerd op jaarlijks aangeleverde, (sub)regionaal geaggregeerde gegevens, aangevuld met gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) en van de Integrale Kankercentra (IKNL).

Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker wordt gefinancierd uit de Rijksbegroting. De kosten bedroegen 64,6 miljoen euro in 2012; dat is 64 euro per onderzoek.

Bevolkingsonderzoek in het buitenland

In 2003 heeft de Raad van de Europese Unie aanbevelingen gedaan voor screening op borst-, baarmoederhals- en darmkanker.²⁴ Voor borstkanker werd mammografie aanbevolen voor vrouwen van 50-69 jaar, overeenkomstig Europese aanbevelingen voor kwaliteitsborging.²⁴ In 2007 is de stand van zaken geëvalueerd.²⁵

In dat jaar telden de 27 lidstaten ruim 59 miljoen vrouwen van 50-69 jaar. In 22 landen is er bevolkingsonderzoek naar borstkanker gaande of nog in opbouw. In 11 lidstaten is een landelijk bevolkingsonderzoek ingevoerd, in 7 andere landen nog niet volledig. In 2007 zijn er ongeveer 21 miljoen vrouwen uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek en hebben er 12 miljoen (41 procent van de jaarlijkse doelgroep) aan meegedaan.²⁵ Deze cijfers betreffen georganiseerde, *population-based* screeningsprogramma's, met ten minste een omschreven doelgroep,

screeningsmethode en screeningsinterval. Meestal is ook voorzien in rapportage van de resultaten en in kwaliteitsbewaking. *Population-based* wil zeggen dat voor elke nieuwe screeningsronde de voor screening in aanmerking komende vrouwen geïdentificeerd en persoonlijk uitgenodigd worden.

Bevolkingsonderzoek is een complexe onderneming waarbij veel verschillende partijen betrokken zijn. Het vergt grote inspanningen om een screeningsprogramma met succes in te voeren.²⁶ Doordat in veel landen de gezondheidszorg decentraal georganiseerd is en regionale overheden beslissen over screeningsprogramma's gaat het vaak om regionale screeningsprogramma's. Ze kunnen dan ook belangrijke verschillen vertonen.²⁷ Zo krijgen Zweedse vrouwen in de ene *county* vanaf hun veertigste jaar een uitnodiging en in de andere vanaf hun vijftigste. In Polen worden de borstfoto's niet overall beoordeeld door twee radiologen onafhankelijk van elkaar, zoals aanbevolen.²⁴ Het jaarlijkse aantal gescreende vrouwen per mammograaf loopt in Europa uiteen van 670 in Vlaanderen tot 13.700 (inmiddels ruim 14.000) in Nederland.²⁷ Decentrale screeningsprogramma's hebben over het algemeen een lagere deelnamegraad en zijn daardoor minder effectief.²⁸ In Wallonië en Brussel doet nog geen tien procent van de doelgroep mee aan het screeningsprogramma, in Vlaanderen 49 procent.^{29,30}

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek is gericht op een populatie en legt daardoor een ander accent dan bijvoorbeeld de niet-georganiseerde screening in de Verenigde Staten, die gericht is op het individu. In een sfeer van 'defensieve geneeskunde' is de screening er daar sterk op gericht zo weinig mogelijk afwijkingen te missen door een lage verwijsdrempel te hanteren. Dit leidt onvermijdelijk tot veel foutpositieven. In Nederland is het streven gericht op een optimale balans tussen detectiecijfer en verwijscijfer op populatieniveau.

Opportunistische screening

'Opportunistische' screening is screening die ter sprake wordt gebracht of uitgevoerd wanneer de gelegenheid (*opportunity*) zich voordoet, bijvoorbeeld tijdens een zorgcontact. Het gaat om niet-programmatische screening, buiten het kader van georganiseerd bevolkingsonderzoek, ook wel 'wilde' screening genoemd. Opportunistische screening gebeurt vooral in landen waar geen georganiseerd bevolkingsonderzoek plaatsheeft, zoals in de VS, of waar laat met bevolkingsonderzoek werd begonnen, zoals in België, Duitsland, Frankrijk, Oostenrijk, Tsjechië en Zwitserland.³¹⁻³³ Het aantal mammografietoestellen is er vaak aanzienlijk groter dan nodig zou zijn voor een georganiseerd screeningsprogramma.³⁴

Opportunistische screening is weinig doelmatig. Een oproepsysteem ontbreekt. Doorgaans laten vooral te jonge, hoog opgeleide vrouwen zich screenen en gebeurt dit vaker dan nodig is.^{35,36} Opportunistische screening is, nog afgezien van de effectiviteit, ten minste twee keer zo duur als bevolkingsonderzoek.³³ Dit komt door de hogere tarieven van een opportunistisch mammogram en de hoge frequentie waarmee extra diagnostiek (beeldvormend onderzoek, biopsie) wordt ingezet.^{29,33,35}

De verwijscijfers liggen bij opportunistische screening vaak twee keer zo hoog.³⁵ Vergelijkend onderzoek (bij vrouwen van 50-69 jaar) laat verder zien dat de testprestaties vaak aanzienlijk minder goed zijn.³⁷⁻³⁹ Dit heeft te maken met het ontbreken van kwaliteitscontrole en specifiek op screening gerichte training van radiologen, het veel kleinere aantal mammogrammen dat zij jaarlijks beoordelen en de enkelvoudige beoordelingsprocedure (in plaats van de bij het bevolkingsonderzoek gebruikelijke *double reading*). De geringere kwaliteit wordt deels gecompenseerd door de hogere screeningsfrequentie en het hogere verwijscijfer. Opportunistische screening, zoals uitgevoerd in Zwitserland, zou onder bepaalde omstandigheden een alternatief voor bevolkingsonderzoek kunnen zijn, maar is over het algemeen veel duurder en minder doelmatig.³³

Ook in Nederland zijn er vrouwen die zich poliklinisch laten screenen. Er zijn echter geen recente gegevens over de omvang en redenen van opportunistische screening. Dit zou onderzocht moeten worden.

Samenvattend: internationaal zijn er veel screeningsactiviteiten gaande. Vaak gaat het om decentrale programma's of opportunistische, niet-programmatische screening. Slechts in enkele landen, zoals Finland en Nederland, is er sprake van een goed georganiseerd landelijk bevolkingsonderzoek dat voldoet aan de geldende kwaliteitseisen.²⁴ Het Nederlandse bevolkingsonderzoek munt uit door zijn hoge deelnamegraad, lage verwijscijfer en hoge positief voorspellende waarde.

Het European Network for Information on Cancer (EUNICE) biedt de mogelijkheid om verschillen tussen screeningsprogramma's te verkleinen. Door gegevens over prestatie-indicatoren te verzamelen waarmee screeningsprogramma's regelmatig onderling vergeleken kunnen worden, zijn lessen voor verbetering te trekken.²⁷

Verwacht effect van bevolkingsonderzoek

3.1 Verwacht effect op borstkankersterfte

Vanaf 1963 zijn er in de Verenigde Staten, Canada, het Verenigd Koninkrijk en Zweden acht gerandomiseerde trials (RCT's) gedaan om te zien of periodieke screening met mammografie borstkankersterfte vermindert. Ten behoeve van de politieke besluitvorming over invoering van bevolkingsonderzoek in Nederland verrichtten onderzoekers uit Rotterdam, Nijmegen en Utrecht een kosteneffectiviteitsanalyse.⁴⁰ Voor een schatting van het te verwachten effect van een landelijk bevolkingsonderzoek op borstkankersterfte achtten zij de uitkomsten van twee Zweedse screeningstrials het meest betrouwbaar en relevant voor de Nederlandse situatie, namelijk de studie in Malmö en de Two-County study in Kopparberg (nu Dalarna) en Östergötland. Uitgaande van de resultaten bij vrouwen boven de 50 jaar schatten de onderzoekers de relatieve sterftevermindering in de leeftijdsgroep 50-69 jaar die screening kregen aangeboden op 33 procent ten opzichte van de controlegroep die geen screening kreeg aangeboden. Uiteraard ligt dit anders voor de vrouwen die zich daadwerkelijk laten screenen. Op basis hiervan verwachtten zij dat voor de totale bevolking (vrouwen van alle leeftijden) in Nederland rond het jaar 2015 een stabiele (absolute) sterftereductie van 16 procent wordt bereikt. Dit zou betekenen dat er in dat jaar ongeveer 700 vrouwen minder aan borstkanker overlijden dan het geval zou zijn zonder bevolkingsonderzoek.⁴⁰ Recente schattingen voor de leeftijdscategorie 50-75 jaar komen uit op gemiddeld 775 voorkomen sterfgevallen (683 in het jaar 2008,

geleidelijk oplopend tot 858 in 2018.⁴¹ Om dit te bereiken worden jaarlijks meer dan een miljoen mammografieën uitgevoerd (bijlage E, tabel 2).

3.2 Overzichtsstudies

Bevolkingsonderzoek naar borstkanker is een van de best gedocumenteerde gezondheidszorgvoorzieningen. Toch heeft het van meet af aan kritiek ontmoet. Zo hebben twee Deense onderzoekers in 2000 en 2001 de resultaten gepubliceerd van een door hen verrichte meta-analyse van screeningstrials.⁴² Op grond van deze zogeheten cochrane-review vonden zij zes van de acht voor de meta-analyse beschikbare trials onder de maat, wezen zij borstkankersterfte af als uitkomstmaat voor de effectiviteit van bevolkingsonderzoek en concludeerden zij dat er geen bewijs was voor gezondheidswinst door screening in termen van gewonnen levensjaren. De Deense kritiek op de screeningstrials is uitvoerig besproken door de oorspronkelijke RCT-onderzoekers zelf en door andere deskundigen.^{8,43-47}

De Gezondheidsraad deelde de voornaamste kritiek niet.⁸ Volgens de raad waren er slechts goede gronden om één van de gewraakte screeningstrials (Edinburgh) buiten beschouwing te laten als ondeugdelijk. De commissie onderschreef de noodzaak om aandacht te schenken aan schadelijke effecten van screening en om ook andere doodsoorzaken dan borstkanker bij de evaluatie te betrekken. De stelling dat borstkankersterfte geen deugdelijke uitkomstmaat is vond de commissie echter niet onderbouwd. Zij vond namelijk geen bewijs voor ernstige vertekening van borstkankersterfte ten gunste van screening of voor oversterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker. De vermindering in de totale sterfte van de vrouwen die screening aangeboden kregen was niet kleiner dan te verwachten was op grond van de borstkankersterftereductie. De commissie hield staande dat de screeningstrials een relatieve borstkankersterftereductie van 25 procent voor vrouwen boven de 50 jaar aantoonde. Zij zag geen wetenschappelijke reden om op grond van de cochrane-review te concluderen dat bevolkingsonderzoek naar borstkanker, zoals uitgevoerd in Nederland, geen nut heeft.^{8,48}

Het nu voorliggende advies gaat niet opnieuw in op de finesses van de gerandomiseerde screeningstrials en beperkt zich tot de uitkomsten van meta-analyses van deze trials. De commissie ziet geen redenen om te twijfelen aan de wetenschappelijke deugdelijkheid van de screeningstrials. Zij richt zich in de volgende hoofdstukken vooral op het nadien gepubliceerde observationele onderzoek naar bevolkingsonderzoek in de dagelijkse praktijk.

Verscheidende onderzoekers hebben de resultaten van de beschikbare screeningstrials gecombineerd en geanalyseerd. Deze meta-analyses laten een

(relatieve) vermindering van de borstkankersterfte zien van ongeveer twintig procent voor vrouwen boven de 40 jaar die screening aangeboden kregen.^{5,49,50} In Nederland gaat het om vrouwen boven de 50 jaar. Voor deze leeftijdsgroep bedraagt de vermindering in borstkankersterfte volgens de trials 28 procent na 7 jaar follow-up en 23 procent na 13 jaar.⁵

Bij een meta-analyse worden de gepubliceerde uitkomsten van (klinische) trials statistisch gecombineerd. Een nauwkeuriger methode is een zogenoemde IPD-meta-analyse. Een IPD-meta-analyse is gebaseerd op individuele gegevens van de deelnemers aan de trials (*individual patient data*). Een commissie van de Swedish Cancer Society heeft volgens deze methode op uniforme wijze gegevens verzameld en geanalyseerd van de vier Zweedse trials (Malmö, Kopparberg (nu Dalarna)/Östergötland, Stockholm, Gothenburg).⁵¹ Deze zogeheten Zweedse overview kwam in 1993 uit op een relatieve vermindering van borstkankersterfte met 24 procent voor vrouwen tussen de 40 en 75 jaar en met 29 procent voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar.⁵¹

Een tweede overview van de Zweedse gerandomiseerde trials werd in 2002 gepubliceerd en omvatte gegevens over een zeven jaar langere observatieperiode, nu met een duur van bijna zestien jaar.⁵² De uitkomst laat voor vrouwen boven de 40 jaar een vermindering (relatieve risicoreductie) van borstkankersterfte met 21 procent zien: $RR=0,79$ (95% betrouwbaarheidsinterval 0,70-0,98). Deze relatieve risicoreductie bedroeg voor vrouwen tussen de 50 en 60 jaar 16 procent en voor vrouwen tussen de 60 en 70 jaar 33 procent.⁵²

3.3 Conclusie

In 1990 werd voor Nederland verwacht dat invoering van een bevolkingsonderzoek de borstkankersterfte voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar met 33 procent zou verminderen. Dit zou betekenen dat er op termijn jaarlijks ongeveer 700 vrouwen minder aan borstkanker overlijden. Deze verwachting was gebaseerd op de uitkomsten van twee proefbevolkingsonderzoeken in Zweden. Latere meta-analyses van alle relevante screeningstrials die toen beschikbaar waren, komen uit op een relatieve sterftevermindering van ongeveer 25 procent voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar.

De gerandomiseerde trials hebben de grootste bewijskracht voor het te verwachten effect van screening. Zij zijn echter voornamelijk uitgevoerd in de jaren tachtig van de vorige eeuw. Dit beperkt de toepasbaarheid van de resultaten op de huidige omstandigheden. De achtergrondsituatie is sindsdien ingrijpend veranderd, bijvoorbeeld door de komst van effectievere borstkankerzorg. In het vol-

gende hoofdstuk gaat de commissie in op de veranderingen die relevant kunnen zijn voor de beoordeling van het nut van het bevolkingsonderzoek.

Veranderde omstandigheden

4.1 Trends in incidentie en risicofactoren

Onderzoek in 28 westerse landen liet vanaf 1960 overal een stijging zien in de incidentie van borstkanker (na correctie voor veroudering en toename van de bevolking).⁵³ IJslandse gegevens over een nog langere periode laten zien dat de incidentie in de jaren 1985-2002 vier keer zo hoog was als in 1921-1944.⁵⁴ Ook in niet-westerse landen stijgt de incidentie van borstkanker.

Het is niet precies bekend waarom steeds meer vrouwen borstkanker krijgen. Minder dan een op de tien gevallen van borstkanker is grotendeels erfelijk bepaald. Ook bestaan er onbewezen risicofactoren die onrust veroorzaken en tot Kamervragen kunnen leiden, zoals het gebruik van deodorant en het hebben ondergaan van abortus provocatus.⁵⁵

Reproductieve factoren spelen wel een belangrijke rol. Kinderloosheid komt steeds vaker voor; van de vrouwen die zijn geboren tussen 1960 en 1964 heeft een op de vijf geen kinderen.⁵⁶ Verder krijgen vrouwen minder kinderen dan vroeger, zijn zij ouder bij de geboorte van het eerste kind, geven zij minder vaak en minder lang borstvoeding. Vrouwen komen eerder in de puberteit en later in de overgang.^{57,58} Steeds vaker beginnen meisjes op de basisschool al met menstrueren; vijf jaar eerder dan 80 jaar geleden.⁵⁹ Dit alles heeft het geschatte aantal ovulaties in de vruchtbare levensfase van een vrouw verdrievoudigd.⁶⁰ Dit vergroot het borstkankerrisico dat samenhangt met de cyclische groei van epitheel-

cellen in de melkklieren tijdens de menstruele cyclus. Hoe vaker cellen zich delen, des te groter is de kans op fouten.

Omgevingsfactoren hebben mogelijk ook te maken met de stijgende incidentie van borstkanker. Een eeuw geleden bestonden er nog geen hormoonontregelaars (bepaalde pesticiden, vlamvertragers, weekmakers (in plastics), antibiotica in veevoer, orale contraceptiva, hormonale suppletie therapie). Deze stoffen komen in toenemende mate terecht in drinkwater en voedsel. Onduidelijk is nog of en hoe vaak blootstelling aan deze stoffen tijdens de foetale ontwikkeling, de adolescentie en tot aan de geboorte van het eerste kind naderhand borstkanker veroorzaakt.

Verder zijn er veranderingen in leefgewoonten, zoals minder lichaamsbeweging en meer overgewicht, die te maken hebben met de incidentiestijging.⁵⁷ Zo bleek uit de Amerikaanse Nurses Health Study dat meer dan twintig kilogram toename van het lichaamsgewicht vóór de overgang het borstkankerrisico verdubbelde.⁶¹ Andere risicofactoren zijn roken, alcoholgebruik en het langdurig (meer dan 30 jaar) verrichten van nachtwerk.⁶²⁻⁶⁵

De veranderingen kunnen per land verschillen. In een aantal westerse landen begon na 2002 de incidentie van borstkanker na een decennialange stijging plotseling te dalen, vooral bij vrouwen tussen de 50 en 60 jaar. Deze daling loopt opmerkelijk parallel met de snelle afname in het gebruik van hormonale suppletie therapie door vrouwen in of na de overgang.⁶⁶ Het gebruik van hormonale suppletie therapie – in de jaren zestig gepropageerd als panacee tegen ouderdomskwalen (*feminin for ever*) – bleek namelijk de kans op borstkanker (en op hart- en vaatziekten) te vergroten.⁶⁷

Bovendien werd op individueel niveau aangetoond dat het verhoogde risico op borstkanker aanzienlijk daalde na stoppen met hormonale suppletie therapie. De incidentiedaling kon niet worden toegeschreven aan minder mammografische screening.⁶⁸ In Nederland, waar in de jaren negentig aanzienlijk minder vaak hormonale suppletie therapie werd gebruikt dan bijvoorbeeld in België, Denemarken en Frankrijk, deed de incidentiedaling zich niet voor.⁶⁹

De kans om borstkanker te krijgen stijgt ook in Nederland, zo blijkt uit gegevens over de periode 1975-1989.⁷⁰ De incidentiestijging na 1989 komt deels door de invoering van het bevolkingsonderzoek. Bij screening wordt borstkanker eerder ontdekt dan het geval zou zijn in een situatie zonder screening. Het naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer (*European standardized rate*, inclusief DCIS) steeg van 102 naar 129 per 100.000 vrouwen tussen 1989 en 1994. Daarna was er een kleine daling van het incidentiecijfer van borstkanker. Toen vanaf 1998 ook vrouwen tussen de 70 en 75 jaar konden deelnemen aan het

bevolkingsonderzoek was er opnieuw een stijging van het incidentiecijfer: oplopend van 136 naar 154 per 100.000 vrouwen tussen 1999 en 2011.

Het incidentiecijfer (ESR) is nu, met 154 per 100.000 vrouwen, anderhalf keer zo hoog als in 1989 (102 per 100.000). Was in 1989 de kans om in de loop van het leven met de diagnose ‘borstkanker’ geconfronteerd te worden een op de tien, in 2003 was dit gestegen tot een op de zeven.⁷¹

Los van het screeningseffect blijft er een ‘onderliggende’ stijgende tendens te zien in de incidentie van borstkanker (<http://cijfersoverkanker.nl/trends-53.html>). Bij vrouwen tussen de 35 en 50 jaar en (tot 1999) ook bij vrouwen tussen de 75 en 85 jaar bleef sinds 1989 de incidentie stijgen.⁷² Intussen is de borstkankerincidentie van vrouwen van 44 jaar vergelijkbaar met die van vrouwen van 50 jaar toen het bevolkingsonderzoek begon.⁷³

4.2 Trends in behandeling

De primaire behandeling van patiënten met borstkanker bestaat in negen van de tien gevallen uit een operatie. Alleen bij vrouwen boven de 70 jaar speelt niet-operatieve behandeling, namelijk hormonale therapie, een rol van betekenis (ongeveer 20 procent van alle primaire therapieën in die leeftijd). Toen de screeningstrials liepen, was volledige verwijdering van de borst (mastectomie, borstamputatie) de standaardbehandeling. Begin jaren 80 begon mondiaal een verschuiving naar beperkte chirurgie (borstsparende behandeling).⁷⁴ Borstkanker wordt steeds vaker in een vroeg stadium vastgesteld door grotere alertheid van vrouwen en de invoering van het bevolkingsonderzoek. Het voordeel van borstsparende therapie ten opzichte van een amputatie is het behoud van de borst met een beter cosmetisch resultaat en een betere kwaliteit van leven.

In Nederland steeg het percentage vrouwen met invasieve borstkanker die borstsparend behandeld werden van 29 procent in 1990 naar 50 procent in 2004, terwijl in dezelfde periode het percentage borstamputaties daalde van 59 naar 38.⁷⁵ In 2010 werd ruim 60 procent van de patiënten in Zuidoost-Nederland sparend behandeld.²² Drie kwart van de patiënten met borstkanker komt volgens de Nederlandse kwaliteitscriteria in aanmerking voor borstsparende behandeling in combinatie met bestraling.

Vroege opsporing maakt borstsparende therapie vaker mogelijk. Dit gunstige effect wordt deels tenietgedaan door scherpere indicatiestelling voor mammasparende operatie. Door ervaring wordt namelijk meer rekening gehouden met factoren die na mammasparende behandeling de kans op terugkeer van kanker vergroten.⁷⁶ In overeenstemming hiermee is het percentage patiënten met een lokaal recidief gedaald. Na een borstsparende operatie volgt vrijwel altijd bestra-

ling.^{22,77} Na een niet-borstsparende operatie is radiotherapie alleen aangewezen bij een grote kans op terugkeer van kanker (www.oncoline.nl/mammacarcinoom).

De introductie van adjuvante medicamenteuze therapie (aanvullende behandeling na operatie) heeft de overleving van patiënten met borstkanker belangrijk verbeterd.⁷⁸ Kreeg in 1990 een derde van de nieuwe patiënten adjuvante therapie, in 2004 was dit ruim de helft. Het gebruik van adjuvante chemotherapie bij premenopauzale patiënten met positieve oksellymfklieren steeg van 15 procent in 1975-1979 naar 30 procent in 1980-1984.⁷⁵ Vanaf de jaren tachtig wordt bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptorpositieve borstkanker en positieve lymfklieren adjuvante hormonale therapie toegepast.

De medicamenteuze behandeling bij borstkanker is sterk in beweging. De mogelijkheid om moleculaire subtypen van borstkanker te onderscheiden vergemakkelijkte de ontwikkeling van doelgerichte therapie.⁷⁹ Ruim tien jaar geleden kwam, met trastuzumab, een nieuwe klasse van monoclonale antilichamen op de markt, gericht op HER2+-borstkanker. Dit subtype betreft 20-30 procent van alle invasieve borstkankers en heeft een slechte prognose. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de optimale behandelduur. Deze antilichamen zijn echter vaak niet werkzaam. Met moleculaire analyse van uitzaaiingen of moleculaire beeldvorming kunnen patiënten worden geselecteerd bij wie geen effect te verwachten is. Er dienen zich al weer nieuwe groepen medicamenten aan, zoals ADC's (*antibody-drug conjugates*, antilichamen met daaraan een chemotherapeuticum gekoppeld) en CDK (*Cyclin-dependent kinases*)-remmers. *Cyclin-dependent kinases* zijn betrokken bij het regelen van de celcyclus. Wordt zo'n kinase geblokkeerd, dan kan er geen duplicatie van DNA plaatshebben. Deze ontwikkelingen kunnen de doelmatige inzet van therapie verbeteren.

Neo-adjuvante chemotherapie (dit wil zeggen toegepast vóór de operatie) is een steeds belangrijker onderdeel van de therapie, zowel bij lokaal uitgebreide borstkanker als bij vroegere stadia (www.oncoline.nl/mammacarcinoom). Een reden om chemotherapie vóór de operatie te geven, is het verkleinen van de tumor, zodat alsnog borstsparende operatie mogelijk is. In 2010 kreeg bijna 30 procent van alle met chemotherapie behandelde patiënten met invasief borstkanker neoadjuvante chemotherapie.²² Na neo-adjuvante chemotherapie, operatie en eventuele bestraling volgt geen adjuvante chemotherapie meer.

De overleving van patiënten met borstkanker is de afgelopen decennia sterk verbeterd. De laatste twintig jaar steeg de vijfjaarsoverleving van 77 naar 86 procent (www.ikn.nl). De jaarlijkse borstkankersterfte (ESR) daalde (deels door screening) na 1986/1988 met 34 procent naar 62 per 100.000 vrouwen van 50-74 jaar in 2012.

4.3 Conclusie

Er is veel veranderd sinds de screeningstrials werden uitgevoerd. De behandeling van borstkanker is aanmerkelijk verbeterd. De kans op borstkanker neemt al decennialang toe, ook los van het bevolkingsonderzoek, net als in andere westerse landen. Verandering in bekende risicofactoren voor borstkanker, zoals de toegenomen leeftijd van vrouwen bij de geboorte van het eerste kind en postmenopauzale obesitas, verklaart maar voor een deel waarom steeds meer vrouwen borstkanker krijgen. Wel is de overleving van patiënten met borstkanker in de afgelopen decennia sterk verbeterd. De borstkankersterfte (ESR) daalde na 1986/1988 met 34 procent naar 62 per 100.000 vrouwen van 50-74 jaar in 2012.

Effectiviteit van bevolkingsonderzoek

5.1 Uiteenlopende conclusies

Met experimenteel onderzoek (gerandomiseerde screeningstrials) kan de ‘werkzaamheid’ (*efficacy*) van een bevolkingsonderzoek worden vastgesteld: wat kan het effect zijn onder gecontroleerde omstandigheden? Wanneer eenmaal in een land of regio een bevolkingsonderzoek is ingevoerd, is er geen controlegroep op basis van randomisatie meer beschikbaar voor experimenteel onderzoek. Dan moet je andere, observationele onderzoeksmethoden toepassen om na te gaan of het beoogde doel in praktijk bereikt wordt en beklijft, en spreekt men van doeltreffendheid of effectiviteit (*effectiveness*).

De commissie constateert dat de literatuur over de effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar borstkanker conflicterende uitkomsten laat zien, uiteenlopend van een substantiële vermindering van borstkankersterfte door screening tot een miniem screeningseffect. Dit roept de vraag op of hier verklaringen voor zijn.

Een belangrijke verklaring is dat het screeningseffect vaak wordt afgemeten aan sterftecijfers uit de doodsoorzakenregistratie. Daar is een screeningseffect echter niet zomaar aan af te meten. Zulke sterftecijfers worden namelijk nog jarenlang gedomineerd door gevallen van borstkanker die zijn vastgesteld voordat de betrokken vrouwen voor het eerst een uitnodiging kregen voor het bevolkingsonderzoek. Dit ‘verdunt’ het eventuele screeningseffect. Dit verdunnings-effect is te vermijden met *incidence-based mortality* (IBM) als uitkomstmaat.

Alleen sterfte van ziektegevallen die zijn vastgesteld na een uitnodiging voor screening zijn relevant voor de beoordeling van het effect van screening. Net als bij screeningstrials moeten bij observationeel onderzoek gevallen van borstkanker die al bekend waren voor het screeningsaanbod buiten beschouwing blijven.

Een tweede, met de eerstgenoemde samenhangende verklaring van de conflicterende uitkomsten, is de duur van de observatieperiode. Dit kan worden toegelicht met resultaten van de Zweedse Two-County Trial, begonnen in 1977.^{80,81} Alle vrouwen bij wie borstkanker werd vastgesteld tijdens de screeningsperiode, die zeven jaar had geduurd in deze gerandomiseerde trial, werden drie decennia gevolgd. Net als in 1985, bij de eerste evaluatie,⁸² was na een follow-up van maximaal 29 jaar de borstkankersterfte onder vrouwen van 40 tot 70 jaar die screening aangeboden kregen 30 procent lager dan in de controlegroep die dat niet kregen aangeboden.⁸¹ Met deze stabiele relatieve risicoreductie liep het absolute aantal door screening vermeden sterfgevallen aan borstkanker metertijd op. Dit is ook te verwachten omdat door verschil in groeisnelheid borstkanker ook nog na ruim tien jaar tot sterfgevallen kan leiden die via screening vermeden kunnen worden.

Uiteindelijk was het aantal vermeden sterfgevallen ruim twee keer zo groot als na een follow-up van tien jaar. Met andere woorden, de meeste gezondheidswinst doet zich voor *na* de eerste periode van tien jaar. Dit betekent dat de gezondheidswinst van screening pas op langere termijn volledig valt te bepalen.

Een derde verklaring voor de waargenomen heterogeniteit van uitkomsten is dat er minder grote effecten uit de bus komen wanneer het vergelijkingsalternatief voor bevolkingsonderzoek niet een blanco situatie is, zonder screening, maar opportunistische screening betreft op min of meer grote schaal.

Bovendien zijn er reële kwaliteitsverschillen tussen screeningsprogramma's, en worden er verschillende methoden van observationeel onderzoek toegepast, zoals trendanalyses, cohortonderzoek en patiënt-controleonderzoek. Gelet op de aanhoudende discussie over de effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar borstkanker gaat de commissie wat dieper in op de onderzoeksmethodologie.

5.2 Trendstudies

Een eerste stap in de evaluatie kan zijn het onderzoeken van veranderingen in borstkankersterfte die optreden na de invoering van bevolkingsonderzoek, of het vergelijken van borstkankersterfte in gebieden met en gebieden zonder bevolkingsonderzoek. Deze benadering is betrekkelijk eenvoudig en wordt dan ook vaak toegepast. De uitkomsten zijn echter meestal nauwelijks te interpreteren.

Trendonderzoek vaart vaak op gepubliceerde bevolkingsstatistieken, cijfers van de doodsoorzakenregistratie, waaraan een screeningseffect niet zomaar aan af te meten is, zoals uiteengezet is in 5.1. Bij een vergelijking tussen verschillende landen hangt de uitkomst bovendien sterk af van de keus welke landen vergeleken worden. Omstandigheden die borstkankersterfte kunnen beïnvloeden, los van bevolkingsonderzoek, kunnen de uitkomst aanzienlijk vertekenen. Vergelijking heeft alleen zin als er rekening wordt gehouden met verschillen in risicofactoren voor borstkanker, in therapie voor borstkankerpatiënten, toepassing van hormonale suppletie therapie voor vrouwen in of na de overgang en met verschillen in opportunistische screening.

Resultaten van trendstudies

Een onderzoek naar borstkankersterfte tussen 1989 en 2006 in 30 Europese landen liet grote verschillen in trends zien, uiteenlopend van een daling van 45 procent in IJsland tot een stijging van 17 procent in Roemenië.⁸³ Ook tussen landen met bevolkingsonderzoek waren er aanmerkelijke verschillen; in het Verenigd Koninkrijk was de daling ruim twee keer zo groot als in Finland en Zweden. Bezien naar leeftijd was de daling het sterkst voor vrouwen onder de 50 jaar, ook in landen waar vrouwen van die leeftijd niet tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek horen. De onderzoekers hadden een sterker dalende borstkankersterfte verwacht in landen met een grote screeningscapaciteit, zoals Frankrijk en Zweden. Zij concludeerden dat er gedetailleerdere gegevens nodig zijn dan landelijke sterftecijfers om een verband te leggen tussen bevolkingsonderzoek en een daling in borstkankersterfte.

Een ander onderzoek vergeleek trends in drie paar vergelijkbaar geachte landen, waarbij België en Nederland betrokken waren.⁸⁴ Net als hier daalde in Vlaanderen de borstkankersterfte (alle leeftijden) met 25 procent van 1989 tot 2006, terwijl er in Vlaanderen pas in 2001 bevolkingsonderzoek kwam. De conclusie van de onderzoekers was dat bevolkingsonderzoek nauwelijks invloed heeft op borstkankersterfte.

De vergelijkbaarheid van de gekozen landen wordt echter onvoldoende gedocumenteerd. Zo zijn er grote verschillen in de omvang van opportunistische screening en in de toepassing van hormonale suppletie therapie.⁶⁹ Al voorafgaand aan het bevolkingsonderzoek onderging jaarlijks 33 procent van de Vlaamse vrouwen een 'diagnostische' mammografie, bijna altijd vergezeld met echografie of andere diagnostiek.²⁹ De vergelijking blijft ook verder aan de oppervlakte. Van de voor Vlaanderen beschouwde periode (1989-2008) waren slechts vanaf

2005 leeftijdspecifieke sterftcijfers beschikbaar,⁶ terwijl landelijk de borstkankersterfte bij vrouwen van 50-69 jaar nauwelijks daalde.⁸⁵

Een Amerikaanse trendanalyse leidde tot de conclusie dat screening wel vaak overdiagnose veroorzaakt maar hoogstens een klein effect op borstkankersterfte heeft.⁸⁶ Dit onderzoek betrof echter geen sterftcijfers en had ook geen betrekking op bevolkingsonderzoek maar op opportunistische screening. Vergelijkend onderzoek tussen het bevolkingsonderzoek in Noorwegen en opportunistische screening in de Amerikaanse staat North Carolina (bij vrouwen van 50-69 jaar) liet zien dat de testprestaties in het bevolkingsonderzoek aanzienlijk beter waren.³⁸

In Denemarken was vergelijkend onderzoek mogelijk doordat gedurende zeventien jaar slechts een vijfde van de bevolking screening kreeg aangeboden: in Kopenhagen begon het bevolkingsonderzoek in 1991 en in Funen twee jaar later. Met de rest van Denemarken als niet-gescreende controlegroep werd de borstkankersterfte tussen 1971 en 2006 onderzocht.⁸⁷ Daaruit kwam naar voren dat bij vrouwen van 55-74 jaar in de periode 1997-2006 de borstkankersterfte met 1 procent per jaar daalde in Kopenhagen en Funen tegen 2 procent in de rest van Denemarken. De onderzoekers concludeerden dat het Deense screeningsprogramma geen effect had op borstkankersterfte.⁸⁷

Deze conclusie volgt niet uit het onderzoek. Door zich te beperken tot de periode 1997-2006, gaan de onderzoekers voorbij aan het totaalbeeld. In de periode 1982-1991, voordat het bevolkingsonderzoek begon, was de borstkankersterfte daar namelijk hoger (121 per 100.000 vrouwen van 55-74 jaar) dan in de rest van Denemarken (109 per 100.000) en in de periode 1997-2006 wat lager (102 per 100.000) dan in de rest van Denemarken (106 per 100.000). Dit laat zien dat er juist een sterkere sterftedaling was in de screeningsregio's.

Groot-Brittannië begon in 1988 met de invoering van een driejaarlijks bevolkingsonderzoek voor vrouwen tussen de 50 en 65 jaar. Op basis van gegevens over de jaren 1971-1989 werd de voor 1990-1998 verwachte borstkankersterfte zonder en met screening met elkaar vergeleken.⁸⁸ De geschatte relatieve sterftereductie door screening in 1998 bedroeg 6 procent voor vrouwen bij wie de grootste gezondheidswinst werd verwacht, de leeftijdsgroep 55-69 jaar. Dit geringe effect schreven de onderzoekers terecht toe aan het vroege tijdstip van de evaluatie; het bevolkingsonderzoek was pas in 1995 volledig ingevoerd. Bovendien hield de gebruikte analysemethode geen rekening met het 'verduunningseffect' door borstkankersterfte onder vrouwen bij wie de ziekte was vastgesteld voordat zij de gelegenheid hadden gekregen om mee te doen aan het bevolkingsonderzoek. Een later onderzoek, met een follow-up van ten minste tien jaar gerekend vanaf het jaar van volledige invoering, liet voor vrouwen tussen de 50 en 70

jaar een 28 procent lagere borstkankersterfte zien ten opzichte van de periode voor 1989 en rekening houdend met trends in andere leeftijdsgroepen.⁸⁹

In Italië en Spanje waren de resultaten navenant. Zo was in Barcelona de sterftereductie nog bescheiden in het jaar waarin de invoering van het screeningsprogramma werd voltooid,⁹⁰ terwijl deze aanzienlijk groter was in Navarra na een langere follow-up.⁹¹

In een Nederlandse trendstudie kon op het niveau van gemeenten nauwkeurig bepaald worden in welke maand het bevolkingsonderzoek was ingevoerd.⁹² Daardoor kon het begintijdstip van de screening gelijkgetrokken worden en was er sneller effect op borstkankersterfte af te meten dan zonder deze informatie mogelijk is bij de doorgaans jaren durende geleidelijke introductie van een screeningsprogramma. Bij vrouwen tussen de 55 en 75 jaar steeg dit sterftcijfer 0,3 procentpunt per jaar vóór de invoering en daarna daalde dit 1,7 procentpunt per jaar. Het knippunt lag dicht in de buurt van het jaar waarin het bevolkingsonderzoek in de desbetreffende gemeenten was begonnen. De sterftedaling was na ongeveer vijf jaar bevolkingsonderzoek statistisch significant.

Een latere trendanalyse in Nederland betrof een langere periode van screening en follow-up.⁷² Dit onderzoek kwam voor vrouwen tussen de 55 en 75 jaar, na een stijging van het sterftcijfer voor borstkanker, uit op een daling van zo'n 2,5 procentpunt per jaar in de periode 1994-2006. In de leeftijdsgroep 75-84 jaar begon dit sterftcijfer in 2001 te dalen, vier jaar nadat ook vrouwen van 70 tot 75 jaar werden betrokken bij het bevolkingsonderzoek. Bij vrouwen tussen de 45 en 55 jaar was er na een stijging in de periode 1950-1971 een daling in de jaren zeventig die zich na 1992 voortzette. De waargenomen leeftijdspecifieke trends hadden een duidelijke relatie met de invoering en uitbreiding van het bevolkingsonderzoek.⁷²

Dat er al enkele jaren na de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek effect begon op te treden stemt overeen met de resultaten van screeningstrials. In de Zweedse trials begon zich vier jaar na randomisatie effect op borstkankersterfte af te tekenen.⁵² In de meeste trendstudies begint de follow-up bij het begin van de invoering van het bevolkingsonderzoek en kan het nog jaren duren eer het volledig ingevoerd is. Dan laat effect langer op zich wachten, zoals de zojuist genoemde Britse, Italiaanse en Spaanse studies illustreren.⁸⁸⁻⁹¹

De commissie concludeert dat trendstudies doorgaans geen conclusies toelaten.⁵⁰ De weinige trendstudies die voldoen aan minimumeisen wijzen op een gunstig effect van screening op borstkankersterfte dat in grootte niet onder lijkt te doen voor dat van de oorspronkelijke screeningstrials.

5.3 Trendanalyse van de incidentie van gevorderde ziektestadia

Als alternatief voor trendanalyse van borstkankersterfte wordt wel de trend in de incidentie van borstkanker in een gevorderd ziektestadium onderzocht. Voordeelen van deze surrogaatuitkomstmaat is dat een daling in de incidentie van gevorderde ziektestadia op een eerder tijdstip te verwachten is dan een daling in borstkankersterfte en dat er een sterk verband is tussen gevorderd stadium en sterfte. Een ander voordeel is dat het stadium waarin de ziekte verkeert wanneer de diagnose 'borstkanker' wordt gesteld, onafhankelijk is van de therapie.

Een nadeel is dat de alternatieve uitkomstmaat, net als sterftetrends, onderhevig is aan 'onderliggende' trends in de incidentie: als er los van screening sprake is van een stijgende incidentie is er ook een stijging in de incidentie van gevorderde ziektestadia te verwachten. Dit kan men ondervangen door hiervoor te corrigeren op basis van informatie over de onderliggende trend.

Idealiter leidt invoering van een screeningsprogramma tot een stijging van de incidentie van borstkanker in een vroeg stadium, gevolgd door een daling van de incidentie van gevorderde ziektestadia.⁹³ Deze daling gaat vooraf aan een daling in borstkankersterfte en is een vroege aanwijzing dat screening effectief is.

Resultaten van onderzoek

In Nederland werd het bevolkingsonderzoek tussen 1989 en 1997 ingevoerd voor vrouwen van 50 tot 70 jaar. In deze periode daalde de incidentie van gevorderde borstkanker (gedefinieerd als invasieve tumoren met een doorsnee van meer dan 20 millimeter in combinatie met positieve lymfklieren en/of uitzaaiingen op afstand (T2+N+/M1), met 12 procent: van 72 naar 63 per 100.000 vrouwen per jaar (*European Standardized Rates*).⁹⁴ In 2003 bedroeg deze relatieve daling ten opzichte van 1989 bij vrouwen van 50 tot 70 jaar 13 procent en bij vrouwen boven de 70 jaar 11 procent.⁷⁵

Hierbij is geen rekening gehouden met de stijgende trend in het achtergrond-risico. Zo is er bij vrouwen onder de 50 jaar een geleidelijk stijgende incidentie van gevorderde borstkanker.⁹⁵ In Nederland is deze incidentie tussen 1989 en 2003 met 22 procent gestegen.⁷⁵

In een deel van Noorwegen werd in 1996 begonnen met tweejaarlijks bevolkingsonderzoek voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar. Onder vrouwen die in de jaren 1996-2004 voor het bevolkingsonderzoek waren uitgenodigd was de incidentie van gevorderde borstkanker 15 procent lager dan in de voorafgaande jaren: RR (relatief risico) = 0,85 (95% BI 0,84-0,87).⁹⁶ Een vervolgonderzoek

wees uit dat de incidentie van gevorderde borstkanker (stadium III en IV) bij deelnemers aan het bevolkingsonderzoek aanzienlijk lager was (16,4 per 100.000) dan bij niet-deelnemers (45,1 per 100.000).⁹⁷

In dertien Zweedse regio's was de incidentie van gevorderde borstkanker bij vrouwen tussen de 50 en 70 jaar die screening aangeboden kregen gemiddeld 33 procent lager dan de incidentie voorafgaand aan de invoering van bevolkingsonderzoek.⁹⁸ In zeventien regio's met bevolkingsonderzoek in het centrum en noorden van Italië daalde tussen 1997 en 2001 de incidentie van gevorderde borstkanker met 19 procent.⁹⁹ Een latere Italiaanse studie kwam uit op een 20-30 procent lagere incidentie van gevorderde borstkanker vanaf de tweede screeningsronde.¹⁰⁰

De commissie concludeert dat onderzoek naar de trend in de incidentie van gevorderde borstkanker over het algemeen wijst op een wat minder groot effect dan dat op borstkankersterfte in de oorspronkelijke screeningtrials.

5.4 Cohortonderzoek

Bij cohortonderzoek vergelijkt men in het algemeen de frequentie waarmee een ziekte optreedt in een populatie die *wel* is blootgesteld aan een factor die in verband zou kunnen staan met de ontwikkeling van die ziekte, met de frequentie waarmee deze ziekte optreedt in een populatie die *niet* is blootgesteld aan die bepaalde factor. In dit geval gaat het om het optreden van borstkankersterfte in een populatie die *wel* is uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek (de studie-groep) in vergelijking met een populatie die (nog) *niet* daarvoor is uitgenodigd (de controlegroep).

Eigenlijk wil men het effect van screenen vergelijken met niet-screenen. De onderzoekscohorten worden echter samengesteld op basis van wel of niet uitgenodigd zijn voor de screening, net als bij de screeningstrials. Omdat er dan geen selectie plaatsheeft op basis van deelname aan de screening, is cohortonderzoek niet behept met mogelijke vertekening van de studieresultaten door zelfselectie.

Cohortonderzoek graaft dieper dan trendstudies en neemt geen genoegen met sterftecijfers uit bevolkingsstatistieken. Het gaat immers alleen om sterfte van ziektegevallen die zijn vastgesteld na een uitnodiging voor screening: *incidence-based mortality* (IBM). Dit vermijdt 'verdunning' van het screeningseffect door sterfte van borstkankerpatiënten die niet in de gelegenheid zijn geweest om mee te doen aan het bevolkingsonderzoek doordat bij hen borstkanker werd vastgesteld voordat het bevolkingsonderzoek begon.

Met cohortonderzoek probeert men beter dan in trendstudies te corrigeren voor andere factoren dan bevolkingsonderzoek die borstkankersterfte kunnen beïnvloeden, zoals opportunistische screening, betere therapie en veranderde leefstijl. De keus van het controlecohort luistert nauw. Men kan het beste corrigeren voor versturende factoren met ofwel een controlegroep die in dezelfde periode en in dezelfde regio nog geen screening krijgt aangeboden, ofwel op basis van historische gegevens van de indexregio én historische gegevens en gegevens uit dezelfde periode van een regio zonder bevolkingsonderzoek.

Resultaten van cohortonderzoek

Een Fins cohortonderzoek had als uitkomst 28 procent minder borstkankersterfte in de voor screening uitgenodigde vrouwen van 50-69 jaar: RR=0,72 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,51-0,97).¹⁰¹ Met alleen een historische controlegroep konden in dit onderzoek echter niet goed effecten van screening worden onderscheiden van andere temporele veranderingen, zoals betere therapie voor borstkanker. Dit kan een te rooskleurig beeld van screening geven.

Een Noors onderzoek dat tot de conclusie leidde dat het screeningseffect slechts tien procent bedroeg, leidde tot ophef.¹⁰² Het onderzoek behelsde wel *incidence-based mortality* en controlegroepen maar hielden er geen rekening mee dat in Noorwegen, net als bijvoorbeeld in België, laat begonnen is met bevolkingsonderzoek en dat er mede daardoor sprake was van opportunistische screening op grote schaal toen het bevolkingsonderzoek begon.¹⁰³ Na analyse van de vijf beschikbare gegevensbronnen over opportunistische screening werd berekend dat het effect van bevolkingsonderzoek ten minste twee keer zo groot zou zijn geweest als het was ingevoerd in een blanco situatie, zonder opportunistische screening.¹⁰³

Voor het bepalen van de te verwachten borstkankersterfte als er niet gescreend wordt, is in een (andere) Finse en een Italiaanse studie gebruikgemaakt van een controlegroep van vrouwen die in dezelfde periode nog niet voor de screening waren uitgenodigd.^{104,105} Bij de invoering van het Finse bevolkingsonderzoek, vanaf 1987, werden vooraf cohorten op basis van geboortjaar gekozen die eerder voor de screening werden uitgenodigd dan andere geboortecohorten om na verloop van tijd sterftecijfers (IBM) te kunnen vergelijken.¹⁰⁵ De follow-up had voor alle vrouwen plaats op individueel niveau. De (relatieve) vermindering in borstkankersterfte door het aanbieden van screening kwam uit op 24 procent en was statistisch net niet significant. Dit kwam doordat er slechts korte tijd beschikbaar was om een screeningseffect aan te tonen. Vier jaar na de eerste uitnodigingen konden namelijk ook de vrouwen in de controlegroep al

deelnemen aan het bevolkingsonderzoek, zodat alleen het vroege effect onderzocht kon worden. Na drie tot vier jaar follow-up liep de sterftevermindering op tot 31 procent: RR=0,69 (0,35-0,99).¹⁰⁵

Door de geleidelijke invoering van het bevolkingsonderzoek (vanaf 1990) kon de Italiaanse stad Florence dienen als ‘natuurlijk experiment’ om achteraf ook daar een vergelijking te maken tussen uitgenodigde en nog niet uitgenodigde vrouwen uit dezelfde gemeente in dezelfde periode.¹⁰⁴ De (relatieve) vermindering in borstkankersterfte bedroeg hier 19 procent.

In andere cohortstudies is de borstkankersterfte die zonder screening zou zijn te verwachten bepaald aan de hand van historische én regionale controlegroepen in dezelfde periode. In een Deens cohortonderzoek werden gegevens op individueel niveau van alle vrouwen gebruikt om het effect te bepalen van de eerste vijf screeningsronden in Kopenhagen (1991-2001).¹⁰⁶ Na correctie voor temporele veranderingen en regionale verschillen in borstkankersterfte bedroeg de relatieve vermindering in borstkankersterfte door het screeningsaanbod 25 procent. Voor vrouwen die daadwerkelijk aan het bevolkingsonderzoek hadden deelgenomen was de sterfte aan borstkanker 37 procent lager dan verwacht, na correctie voor vertekening door zelfselectie.¹⁰⁶ Ook bij dit onderzoek ontstond discussie of het wel mogelijk was dat er al binnen een jaar of vijf effect van screening begon op te treden.^{87,107,108}

Cohortstudies waarin de verwachte borstkankersterfte geschat werd op basis van historische controlegroepen (zonder opportunistische screening) én gegevens over niet-deelnemers in dezelfde periode, geven effectschattingen tussen de 18 en 48 procent.^{91,109-112}

Op grond van het voorafgaande zou men nog steeds kunnen constateren dat met een kritische blik valt af te dingen op de effectiviteit van screening. Daar tegenover staat echter een meta-analyse van de methodologisch beste cohortstudies in Europa. Het gaat om studies met adequate controlegroepen om te corrigeren voor verschillen in achtergrondrisico en waarin de instroomperiode gelijk was aan de follow-up periode. Deze meta-analyse had als uitkomst 26 procent minder borstkankersterfte voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar die screening aangeboden kregen: RR=0,74 (95% BI 0,64-0,87).¹¹³

5.5 Patiënt-controleonderzoek

Geeft cohortonderzoek een schatting van de borstkankersterftereductie voor uitgenodigde vrouwen, patiënt-controleonderzoek doet dit voor deelnemers. Bij patiënt-controleonderzoek (*case referent study*) wordt de kansverhouding (odds) van wel en niet gescreenden onder vrouwen die zijn overleden aan borstkanker

(cases) vergeleken met de kansverhouding van wel en niet gescreeften in de referentiegroep, een steekproef van vrouwen die, net als de cases, voor de screening zijn uitgenodigd. De ratio van beide, de oddsratio (OR), oftewel de factor waarmee de kansverhoudingen verschillen, vormt de uitkomstmaat. Als er geen verband is tussen screening en borstkankersterfte is de $OR=1$. Bij een positieve (ongunstige) samenhang is de $OR>1$ en bij een gunstige samenhang is de $OR<1$. Bij de meeste patiënt-controleonderzoeken kan de oddsratio geïnterpreteerd worden als een relatief risico (ook wel de risicoratio genoemd).¹¹⁴

Net als cohortonderzoek vermijdt patiënt-controleonderzoek de ‘verdunding’ van het screeningseffect die trendstudies ondergaan door sterfte van borstkankerpatiënten die nog niet de kans hebben gehad om aan screening mee te doen. Patiënt-controleonderzoek betreft namelijk alleen vrouwen bij wie de ziekte werd vastgesteld in de leeftijd en in de periode waarin screening werd aangeboden. Patiënten en controles moeten gelijke kansen hebben gehad om aan screening deel te nemen en uit dezelfde bronpopulatie afkomstig zijn. Met individuele gegevens over deelname aan screening gekoppeld aan individuele gegevens over overlijden aan borstkanker is de sterftereductie die direct met screening samenhangt te kwantificeren.

Patiënt-controleonderzoek berust niet op randomisatie en heeft daarom minder bewijskracht dan experimenteel onderzoek. Deelnemers aan bevolkingsonderzoek en niet-deelnemers kunnen namelijk verschillen in risicofactoren voor borstkankersterfte. Er kan dan sprake zijn van *confounding bias*, leidend tot een onjuiste schatting van het screeningseffect.

Confounding bias is al grotendeels te vermijden door bij de opzet en analyse van patiënt-controleonderzoek allereerst rekening te houden met leeftijd; de belangrijkste risicofactor voor borstkankersterfte. De vrouwen in de wel of niet gescreefde onderzoeksgroepen moeten goed met elkaar overeenkomen in leeftijd. Daarna kan nog een verstoring effect overblijven (*residual confounding*) door andere risicofactoren en zelfselectie.

Residual confounding is een groot punt in de discussie over de effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Gunstige uitkomsten van patiënt-controleonderzoek zouden niet zo zeer te danken zijn aan screening maar er vooral op berusten dat deelnemers sowieso een laag risico hebben. Deelnemers en niet-deelnemers zouden zo sterk van elkaar verschillen in achtergrondrisico voor borstkankersterfte dat daarvoor niet te corrigeren valt. Patiënt-controleonderzoek zou dan ook geen betrouwbare evaluatiemethode zijn.¹¹⁵

Is de veronderstelling juist dat het achtergrondrisico van niet-deelnemers aanzienlijk groter is dan van deelnemers? Borstkanker is een van de weinige vormen van kanker die vaker voorkomen bij welvarende, hoger opgeleide vrou-

wen.^{116,117} Vrouwen met een lagere sociaaleconomische status (SES) zijn wel minder geneigd om mee te doen met bevolkingsonderzoek en hebben een ongunstiger overleving. De verschillen zijn echter niet groot in Nederland. De deelnamegraad blijkt niet veel lager te zijn bij lage SES (79 procent) dan bij hoge SES (87 procent).¹¹⁸ Dit verschil in deelname is niet zonder betekenis maar aanzienlijk kleiner dan bij opportunistische screening.³⁶ In een studie werden alle vrouwen bij wie tussen 1995 en 2005 in Nederland borstkanker werd vastgesteld in vijf even grote groepen ingedeeld naar SES.¹¹⁹ De (borstkankerspecifieke) 10-jaarsoverleving in de laagste SES-groep (74 procent) was niet veel lager dan in de hoogste SES-groep (79 procent).

Niet-deelneemsters blijken niet stevast een groter achtergrondrisico te hebben. Zij kunnen ook een kleiner achtergrondrisico hebben.^{120,121} In Nederland zijn het vaak vrouwen van niet-westerse herkomst die niet opkomen. Zij hebben een lagere borstkankersterfte dan autochtone vrouwen.¹²²⁻¹²⁵ Ook autochtone vrouwen met een lage SES hebben een verlaagde borstkankersterfte.¹²⁶ Bepaald met de incidence-based mortality methode bleken niet-deelneemsters in Limburg een lager achtergrondrisico te hebben.¹²⁷ Het verschil in achtergrondrisico kan per regio en periode variëren.

Analyse van realistische scenario's voor de frequentie van risicofactoren en het relatieve risico ervan onder wel of niet gescreende groepen laat zien dat *residual confounding* de uitkomst van patiënt-controleonderzoek niet sterk zal vertekenen.¹²⁸ In Nederland zijn voor vijf screeningsregio's correctiefactoren berekend.¹²⁹ Voor drie regio's bleek correctie voor zelfselectie de oddsratio niet te veranderen en voor de twee andere regio's *vergrootte* correctie het screenings-effect. Een gelijksoortig onderzoek leidde voor Italië eveneens tot het oordeel dat *residual confounding* de uitkomst van patiënt-controleonderzoek niet sterk kan vertekenen.¹³⁰

Is zelfselectie niet een grotere rol gaan spelen in de loop van de tijd? Dat is niet duidelijk. Er is nauwelijks onderzoek beschikbaar naar kenmerken van niet-deelneemsters en in het geheel niet naar veranderingen daarin. Wel weten we dat de participatietrouw groot is. Van de vrouwen die aan de vorige screeningsronde deelnamen en voor de volgende ronde worden uitgenodigd, neemt ruim 90 procent opnieuw deel.^{11,75} Dat is al twintig jaar het geval.

Resultaten van patiënt-controleonderzoek

Het afgelopen decennium zijn de uitkomsten van meer dan tien patiënt-controleonderzoeken gepubliceerd. Een grote Amerikaanse studie liet nauwelijks effect van screening zien.¹³¹ De screening bestond echter voornamelijk uit klinisch

onderzoek van de borsten (palpatie), zoals dat in de jaren 80 gebruikelijk was in de Verenigde Staten en waarvan de effectiviteit nooit aangetoond is. Verder ontbreekt informatie over de kwaliteit van de toegepaste mammografische screening. Zoals de onderzoekers ook zelf stelden, zijn hun onderzoeksresultaten niet geldig buiten deze setting.

Uitkomsten van patiënt-controleonderzoek worden vaak niet gecorrigeerd voor selectiebias. Studies waarbij dit wel gedaan is en die werden uitgevoerd in landen met georganiseerd bevolkingsonderzoek laten consistent gunstige uitkomsten zien van mammografische screening.^{121,127,130,132-136}

De relatieve sterftereductie loopt wel fors uiteen: van 38 procent¹³⁶ tot 70 procent.¹²⁷ Aan de hand van zes patiënt-controleonderzoeken is nagegaan of verschillen in uitkomst zijn te verklaren door variaties in de gebruikte studiemethode.¹³⁷ Er bleken wel veel kleine verschillen in studieopzet te bestaan, maar de toegepaste methode was in grote lijnen gelijk. De verschillen in uitkomst werden vooral toegeschreven aan andere factoren, zoals het screeningsinterval en de uitvoering van het bevolkingsonderzoek. Nederlandse studies komen, na correctie voor zelfselectiebias, uit op een relatieve vermindering in borstkankersterfte van ten minste 50 procent voor *deelneemsters* aan het bevolkingsonderzoek.^{127,133,134} Dit betekent voor bijvoorbeeld vrouwen van vijftig jaar, met een kans van 2,6 procent om voor hun tachtigste aan borstkanker te overlijden,¹³⁸ dat zij nu, door deelname aan het bevolkingsonderzoek, dit risico verminderen naar 1,3 procent.

De commissie concludeert dat de uitkomsten van goed uitgevoerd patiënt-controleonderzoek consistent een belangrijke vermindering in borstkankersterfte laten zien dankzij screening.

5.6 Effect van screening op algemene sterfte

Als het zo is dat screening borstkankerspecifieke sterfte vermindert is de volgende vraag of ook de algemene sterfte (alle doodsoorzaken) naar verhouding minder wordt. Wanneer we op grond van de trials er van uitgaan dat het aanbieden van screening borstkankersterfte met 20 procent vermindert (of 25 procent bij vrouwen boven de 50 jaar) is te verwachten dat de algemene sterfte met ongeveer 1 procent afneemt. Dit blijkt inderdaad het geval. De Zweedse overview geeft aan dat de algemene sterfte na bijna 16 jaar follow-up 2 procent lager was bij vrouwen die screening aangeboden kregen: RR=0,98 (0,96-1,00).⁵²

Nu is te verwachten dat mammografische screening alleen een gunstig effect op sterfte heeft onder vrouwen bij wie borstkanker wordt vastgesteld via screening. Daarom geeft het sterfjepatroon van deze vrouwen een nauwkeuriger

beeld dan dat van alle vrouwen die screening krijgen aangeboden.⁴⁷ Daarop gerichte analyses van de resultaten van de Two-County trial wezen uit dat de algemene sterfte na twintig jaar follow-up in de voor screening uitgenodigde groep 13 procent lager was dan bij vrouwen met borstkanker in de controle-groep.¹³⁹

5.7 Effect van screening en betere therapie

In veel (maar niet alle) landen daalt sterfte aan borstkanker, ook waar geen bevolkingsonderzoek plaatsheeft. Naast de invoering van bevolkingsonderzoek zijn er nog andere ontwikkelingen, zoals opportunistische screening en de introductie van adjuvante therapie.³⁴ Adjuvante therapie heeft de behandeling van patiënten met borstkanker effectiever gemaakt. Daarnaast reageren vrouwen sneller op verschijnselen die op borstkanker kunnen wijzen. Betekent dit dat screening nu minder effectief is en minder nodig omdat borstkanker toch al eerder aan het licht komt en ook in een later stadium goed te behandelen is? Of is de verbetering in behandelresultaten deels te danken aan vroege opsporing?

De zojuist besproken cohortstudies en patiënt-controleonderzoeken zijn uitgevoerd in de tijd dat betere behandeling werd toegepast. Toch laten de uitkomsten ervan zien dat het screeningseffect ten minste even groot is als dat van de oorspronkelijke screeningstrials. Juist de combinatie van vroege opsporing en adequate behandeling in een vroeg stadium is van belang.¹⁴⁰ Verondersteld wordt dat de effecten van screening en betere behandeling onafhankelijk van elkaar zijn.⁵⁰

Met een computermodel werden de bijdragen berekend van screening en van adjuvante therapie aan de daling van borstkankersterfte in Nederland tussen 1975 en 2008.¹⁰ Geschat werd dat toepassing van adjuvante therapie de borstkankersterfte in 2008 met 14 procent verminderd heeft en dat het huidige bevolkingsonderzoek dit sterftcijfer verder terugbracht met nogeens 16 procent.¹⁰ Dit laatste kwam neer op 683 minder sterfgevallen aan borstkanker door screening in 2008.

Bij de besluitvorming over invoering van bevolkingsonderzoek in Nederland werd op basis van modelberekeningen verwacht dat daarmee rond het jaar 2015 een stabiele relatieve sterftereductie van 16 procent (voor vrouwen van alle leeftijden) wordt bereikt en dat er in dat jaar ongeveer 700 vrouwen minder aan borstkanker overlijden dan het geval zou zijn zonder bevolkingsonderzoek.⁴⁰ De meest recente schattingen van 683 minder sterfgevallen aan borstkanker door screening in 2008 en van 858 minder in 2018 komen hiermee overeen.¹⁰

Modelberekeningen in andere landen wijzen eveneens op een globaal even grote bijdrage van adjuvante therapie en bevolkingsonderzoek aan de waargeno-

men daling in borstkankersterfte.¹⁴¹ Met zeven verschillende rekenmodellen, die alle dezelfde gegevensbronnen gebruikten, werd geschat dat in de Verenigde Staten bijna de helft van de vermindering in borstkankersterfte tussen 1975 en 2000 was toe te schrijven aan screening.¹⁴²

Onderzoek naar het bevolkingsonderzoek in Florence en Turijn tussen 1990 en 2001 wees op een relatieve vermindering in borstkankersterfte van 27 procent bij de voor screening uitgenodigde vrouwen vergeleken met de nog niet uitgenodigde vrouwen.¹⁴³ Vergelijking op basis van individuele gegevens over tumorkenmerken (ziektestadium, kwaadaardigheidsgraad) en detectiewijze wees uit dat de betere prognose voor vrouwen die voor het bevolkingsonderzoek waren uitgenodigd vergeleken met nog niet uitgenodigde vrouwen, was toe te schrijven aan het vroegere ziektestadium ten tijde van de diagnosestelling en niet aan betere behandeling.¹⁴³

Dat de effectiviteit van screeningsprogramma's niet kleiner is dan de trials deden verwachten is opmerkelijk. Uiteraard is de logistiek van een landelijk bevolkingsonderzoek anders dan van een trial. Daar staat echter tegenover dat de screeningsmammografie sterk verbeterd is, dat standaard twee opnamen per borst worden gemaakt en dat twee radiologen de borstfoto's onafhankelijk van elkaar beoordelen.¹⁴⁴

Ook zijn de organisatie en uitvoering van het bevolkingsonderzoek steeds verder geprofessionaliseerd, met opleidingseisen en kwaliteitseisen, en zetten het landelijk opererend referentiecentrum, de monitoring en effectevaluatie aan tot optimalisering van het bevolkingsonderzoek.^{18,145} En tot slot zijn de diagnostiek na een positieve screeningsuitslag en de aansluiting tussen screening en mammopoli verbeterd.

Patiënt-controleonderzoek in Nijmegen met een analyse naar kalenderjaar duidt er op dat de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek mettertijd is toegenomen.¹³⁴

5.8 Conclusie

De commissie constateert dat observationeel onderzoek naar de effectiviteit van borstkankerscreening conflicterende uitkomsten laat zien, uiteenlopend van een substantiële vermindering van borstkankersterfte door screening tot een miniem screeningseffect. De belangrijkste verklaringen voor die verschillen liggen op het vlak van de onderzoeksmethodologie, zoals het afmeten van het screeningseffect aan sterftcijfers uit de doodsoorzakenregistratie, die nog jarenlang gedomineerd worden door gevallen van borstkanker die vastgesteld zijn voordat de betrokken

vrouw voor het eerst een uitnodiging kreeg voor het bevolkingsonderzoek. Dit verdunt het screeningseffect.

Door dit verdunningseffect hebben trendstudies onvoldoende onderscheidingsvermogen. De inadequate uitkomstmaat en de meestal geringe diepgang rechtvaardigen geen vergaande conclusies. Een screeningseffect valt wel te onderzoeken met goed opgezet cohortonderzoek en patiëntcontroleonderzoek. Daarmee kan het screeningseffect worden onderscheiden van andere factoren die effect hebben op borstkankersterfte, zoals betere therapie en trends in het achtergrondrisico van borstkanker.

Meta-analyse van de methodologisch beste cohortstudies in Europa, had als uitkomst 26 procent minder borstkankersterfte voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar die screening aangeboden kregen (en niet allen daaraan meededen). Patiëntcontroleonderzoek bepaalt de samenhang tussen daadwerkelijke deelname aan screening en borstkankersterfte. De uitkomsten laten consistent een belangrijke vermindering in borstkankersterfte zien dankzij deelname aan screening. Volgens Nederlandse patiëntcontroleonderzoeken kunnen deelnemers een halvering van hun risico verwachten. Op basis van een computermodellering wordt geschat dat screening de borstkankersterfte in Nederland tussen 1975 en 2008 met 16 procent heeft verminderd.¹⁰ Dit laatste kwam neer op 683 minder sterfgevallen aan borstkanker door screening in 2008.

De commissie concludeert dat de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland blijft voldoen aan de aanvankelijke verwachtingen, ook al is er nu sprake van andere omstandigheden. Dit leidt tot de vraag of het nut van het bevolkingsonderzoek opweegt tegen de altijd aanwezige nadelen van screening. Dat bespreekt de commissie in het volgende hoofdstuk.

Nadelen van bevolkingsonderzoek

6.1 Stralingsbelasting

Mammografische screening is röntgenologisch onderzoek. Het stelt deelnemers bloot aan ioniserende straling. In het bevolkingsonderzoek in Nederland bedroeg de klierdosis gemiddeld 1,3 milliGray (mGy) per (analoge) opname van beide borsten.¹⁴⁶ Volgens een Amerikaanse studie¹⁴⁷ zou de klierdosis bij digitale mammografie een vijfde lager zijn dan bij analoge mammografie. Ter vergelijking: een stralingsbelasting van 1,3 mGy komt overeen met drieënhalve week blootstelling aan de natuurlijke achtergrondstraling in Nederland [$1,3 \text{ mGy} \times 0,12$ (weefactor borstweefsel) (= 0,156 milliSievert) : 2,4 milliSievert (achtergrondstraling per jaar) $\times 365$ dagen = 24 dagen].¹⁴⁸

Uitgaande van 100 procent opkomst en alleen bij eerste screening twee opnamen per borst werd in een modelstudie de cumulatieve dosis gesteld op 18,2 mGy ($14 \times 1,3$).¹⁴⁹ Hier van uitgaande werd op basis van het zogeheten BEIR-VII stralingsrisicomodel het aantal sterfgevallen aan borstkanker door screening geschat voor een gesimuleerde populatie van 100.000 vrouwen in de leeftijd van 0-100 jaar in 1989. Uitgaande van 100 procent opkomst zou tweejaarlijkse screening in de leeftijd van 50-75 jaar leiden tot 1,6 fatale gevallen van borstkanker per 100.000 vrouwen van de gesimuleerde populatie in 1989, terwijl het 1.121 sterfgevallen aan borstkanker zou voorkomen in dezelfde populatie.¹⁴⁹ Standaard twee opnamen per borst bij de screening verdubbelt het aantal door straling veroorzaakte sterfgevallen tot 3,2 per 100.000 (bij een deelnamegraad

van honderd procent). Andere auteurs kwamen tot een lagere schatting, namelijk 2,2 fatale gevallen van borstkanker per 100.000 vrouwen bij standaard twee opnamen per borst, hoewel zij uitgingen van een hogere klierdosis (1,8mGy).¹⁵⁰

6.2 Overdiagnose

Overdiagnose is een belangrijk nadeel van bevolkingsonderzoek naar borstkanker en een vast punt in de discussie. Dit begrip houdt in dat bij iemand via screening een kwaadaardige tumor wordt vastgesteld die bij leven nooit aan het licht zou zijn gekomen als er niet gescreend werd. Van overdiagnose kan bijvoorbeeld sprake zijn wanneer kanker vroeg ontdekt wordt en de betrokken persoon aan iets anders overlijdt voordat de tumor klachten zou hebben gegeven. Het kan ook gaan om een tumor die niet doorgroeit, of zo langzaam dat nooit het stadium bereikt zou worden waarin ziekteverschijnselen optreden. De betrokken vrouw ondervindt in dergelijke gevallen alleen de nadelen van die vroege diagnose en behandeling. Het is echter niet mogelijk om in een individueel geval uit te maken of er wel of niet sprake is van overdiagnose. De omvang van overdiagnose kan alleen op populatieniveau over een reeks van jaren geschat worden.

Overdiagnose is inherent aan screening (en diagnostiek) en vormt een groot probleem bij screening op bepaalde vormen van kanker, zoals prostaat­kanker, schildklierkanker en neuroblastoom.¹⁵¹⁻¹⁵³ Ook screening op borstkanker leidt tot overdiagnose.

Sommigen veronderstellen dat veel gevallen van borstkanker die via screening aan het licht komen, spontaan zouden verdwijnen als er niet gescreend werd.¹⁵⁴ Hiervoor heeft de commissie geen wetenschappelijk deugdelijke basis kunnen vinden.¹⁵⁵ Zo spontane regressie al voorkomt bij een bevestigde diagnose borstkanker is het uiterst zeldzaam.^{156,157} Spontane regressie is wel aangetoond bij bepaalde kindertumoren (neuroblastomen).¹⁵⁸

In ongeveer twintig procent van de via screening ontdekte tumoren gaat het om DCIS (bijlage E, tabel 2). Het natuurlijk beloop van dit voorstadium van borstkanker is onzeker. De mogelijkheid om het natuurlijk beloop te bestuderen is immers beperkt doordat DCIS doorgaans behandeld wordt. Studies met een lange observatieperiode en waarbij ‘behandeling’ beperkt bleef tot een diagnostische biopsie, laten zien dat ruim de helft van de afwijkingen, meestal met een lage kwaadaardigheidsgraad, niet doorgroeit tot invasieve borstkanker.^{159,160} Ook als een goed gedifferentieerde vorm van DCIS invasief wordt, gaat het om een betrekkelijk weinig agressieve tumor.

6.2.1 Grote verschillen in schattingen

Uit een overzichtsartikel blijkt dat schattingen van de omvang van overdiagnose door borstkankerscreening uiteenlopen van vrijwel 0 tot 54 procent.¹⁶¹ Dit komt voor een groot deel door het gebruik van verschillende definities voor de mate van overdiagnose.¹⁶² Zo maakt het veel uit of het berekende percentage betrekking heeft op vrouwen van alle leeftijden, vrouwen in de screeningsleeftijd of alleen op de ‘screeningscarinomen’ (via screening ontdekte borstkanker). Hoe kleiner de noemer van de breuk des te groter is het percentage bij een gelijk aantal in de teller.

Een tweede verklaring is dat sommige schattingen gebaseerd zijn op alleen de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek, zonder voldoende rekening te houden met *lead time*. Door screening wordt borstkanker eerder ontdekt dan het geval zou zijn zonder screening. De duur waarmee screening de diagnose vervroegt (de *lead time*) is uiteraard niet rechtstreeks te meten. Schattingen van de gemiddelde duur van de *lead time* lopen uiteen van minder dan twee jaar tot meer dan vier jaar.^{163,164} Schattingen die er rekening mee houden dat sommige tumoren geen progressie vertonen, komen uit op zo’n tweeënhalf jaar.^{80,165-169} Dit betekent dat tijdens de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek vaker dan gewoon borstkanker wordt vastgesteld.

In de derde plaats zijn er feitelijke verschillen in ‘intensiteit’ van het screeningsprogramma (leeftijdsgrenzen, screeningsinterval, verwijdsdrempel) of kunnen schattingen van de mate van overdiagnose betrekking hebben op opportunistische screening in plaats van bevolkingsonderzoek.⁸⁶ Opportunistische screening werkt overdiagnose in de hand doordat het vaak jaarlijks plaatsheeft en veel vrouwen onder de 50 jaar betreft. Dit vergroot de kans op verwijzing en de kans op het vinden van afwijkingen. Tot slot zijn er nog grote verschillen in de onderzoeksmethodologie en modelaannamen die gebruikt worden om overdiagnose te schatten.¹⁷⁰

6.2.2 Methodologie

Voor een correcte schatting van de mate van overdiagnose kan men de incidentie van borstkanker in een populatie die bevolkingsonderzoek krijgt aangeboden vergelijken met de incidentie in een populatie die geen bevolkingsonderzoek krijgt aangeboden, mits het onderliggende risico op borstkanker in beide populaties gelijk is.¹⁷¹

Correctie voor een verschil in achtergrondrisico is mogelijk op basis van informatie over risicofactoren voor borstkanker, zoals leeftijd, toepassing van hormonale suppletie therapie, leeftijd van de moeder bij de geboorte van het eerste kind, kindertal, overgewicht na de overgang. Als de incidentie in de niet-gescreende populatie ontleend is aan de periode voor de invoering van het bevolkingsonderzoek moet rekening gehouden worden met trends in de incidentie van borstkanker. Als de incidentie in de niet-gescreende populatie gebaseerd is op een controlegroep in dezelfde periode moet gecorrigeerd worden voor geografische verschillen in incidentie in het verleden.

Verder is het van belang om rekening te houden met *lead time*. Tijdens de invoeringsfase veroorzaakt de eerste screeningsronde (*the prevalence screen*) een ‘prevalentiepiek’, die duidelijker is naarmate het bevolkingsonderzoek sneller ingevoerd wordt. Als de gehele doelgroep in een bepaalde regio binnen twee tot drie jaar voor het eerst uitgenodigd wordt voor screening, kan de prevalentiepiek twee tot drie keer zo hoog zijn als de jaarlijkse incidentie van borstkanker die te verwachten zou zijn in een situatie zonder screening.¹⁶⁵ Dit surplus komt voornamelijk door het in de tijd naar voren halen van de diagnose ‘borstkanker’ (*lead time*) en is geen overdiagnose. Screening vervroegt de diagnose, zoals ook blijkt uit de incidentie van intervalkanker na de eerste screening, die lager is dan de incidentie die te verwachten is als er niet gescreend wordt (tabel 5¹⁶⁵).

Na de eerste screeningsronde blijft er *lead time*-effect.¹⁷² Dit komt door instroom van vrouwen van 50 en 51 jaar die voor het eerst kunnen deelnemen. Daardoor blijft de incidentie hoger dan de uitgangswaarde. Dit effect is niet verwaarloosbaar; instromende vrouwen maken in Nederland nog 11 procent uit van de deelnemers.^{11,23}

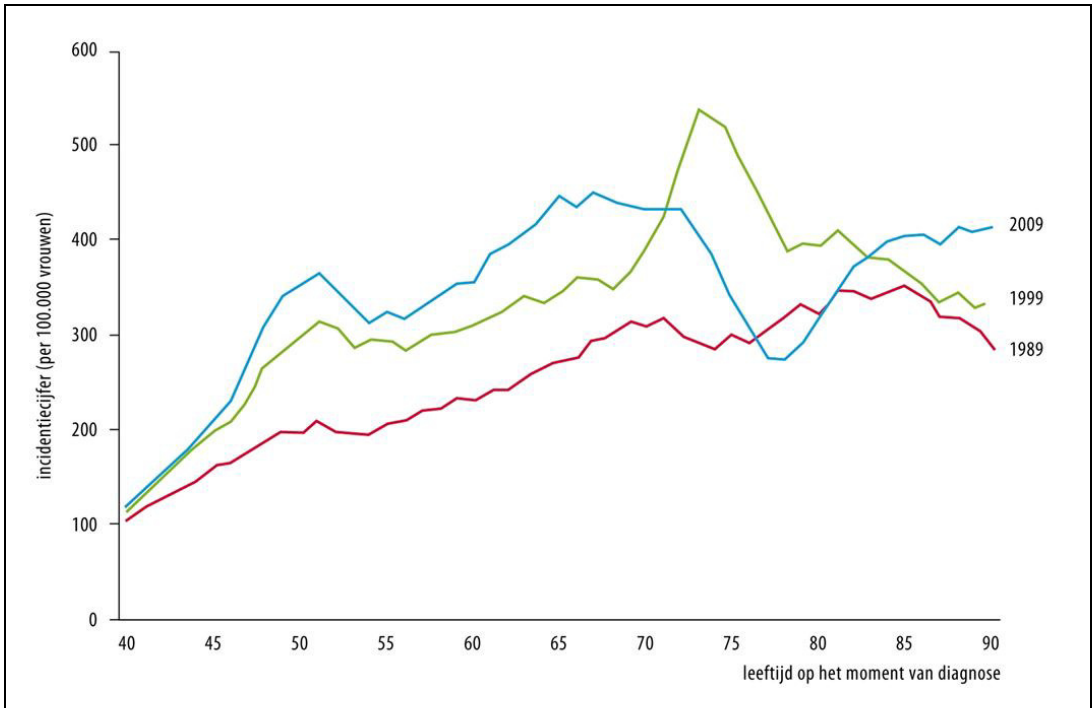
Wanneer vrouwen de leeftijd van 75 jaar bereiken hebben en er niet meer gescreend wordt, volgt er een compensatoire daling in de incidentie (*deficit incidence*), onder het niveau dat te verwachten was in een situatie zonder screening (figuur 1). In praktijk is dit ‘tekort’ niet direct gelijk aan het eerdere surplus en lijkt er dus sprake te zijn van overdiagnose. Het ‘tekort’ is eerst volledig te bepalen een aantal jaren nadat de laatste vrouw van de groep vrouwen die ooit heeft kunnen deelnemen aan het bevolkingsonderzoek toen de vrouwen nog in de screeningsleeftijd waren (en aan het surplus hebben bijgedragen), niet meer gescreend wordt. Dit aantal jaren moet groter zijn dan de gemiddelde *lead time*, want *lead time* kent een grote spreiding. Voor een correcte schatting van de mate van overdiagnose is dus een lange observatieperiode nodig, idealiter tot het overlijden van de betrokken vrouwen. Ten minste vijf of tien jaar na het beëindigen van de screening wordt adequaat geacht.^{50,161,173}

6.2.3 Onderzoeksresultaten

In Nederland is al vroeg begonnen met onderzoek naar overdiagnose. Een eerste studie betreft het Nijmeegse proefproject. Het gaat om een vergelijking van de (cumulatieve) borstkankerincidentie na zes screeningsronden (1975-1986) met een controlegroep in Arnhem waar nog geen screening plaats had, gedurende dezelfde periode.¹⁷⁴ Gemiddeld bedroeg de overdiagnose 11 procent van de verwachte incidentie zonder screening, dalend van 30 procent in de eerste vier jaar naar 1-3 procent in de twee vierjaarsperioden daarna. Omdat er bij deze nog betrekkelijk korte duur van de observatieperiode niet gecorrigeerd werd voor *lead time*, overschat de uitkomst van 11 procent de werkelijke mate van overdiagnose.

Figuur 1 (pagina 68) toont de incidentiecijfers van borstkanker (invasief en DCIS) bij vrouwen tussen de 40 en 90 jaar voor de kalenderjaren 1989, 1999 en 2009.¹⁷⁵ De piek wordt veroorzaakt doordat vanaf 1999 ook 70-75-jarigen uitgenodigd worden voor het bevolkingsonderzoek. Op basis van de onderliggende getallen is het *lifetime* risico op borstkanker voor vrouwen in Nederland in deze periode gestegen van 1 op 12 naar 1 op 7.¹⁷⁵ In de grafieklijn van 2009 is een duidelijke dip zichtbaar voor vrouwen tussen de 70 en 85 jaar. Dit komt door het grote aantal vrouwen bij wie via het bevolkingsonderzoek al op jongere leeftijd borstkanker werd vastgesteld.

Met een rekenmodel werd de in Nederland waargenomen incidentie van borstkanker bij vrouwen van alle leeftijden gemodelleerd en vergeleken met de verwachte incidentie zonder bevolkingsonderzoek.¹⁷⁶ Voor de periode 1990-2006 werd per jaar een schatting gemaakt van de mate van overdiagnose om te illustreren hoe belangrijk het is in welke screeningsfase overdiagnose wordt gemeten. Tijdens de invoeringsfase bereikte overdiagnose een piek van ruim 11 procent (in 1993-1994) om te dalen naar bijna 3 procent in de stabiele fase (2006).¹⁷⁶ Gemiddeld over een periode van 30 jaar en rekening houdend met de invoering van digitale mammografie bedroeg de overdiagnose ongeveer 3 procent.¹⁷⁷ Werde schatting niet op vrouwen van alle leeftijden betrokken maar als fractie van de screeningscarcinomen dan ging het om ruim 8 procent (tabel 2 van deze studie). Schattingen voor andere landen liggen vaak aanzienlijk hoger. Een meta-analyse had 52 procent overdiagnose in de screeningsleeftijd als uitkomst.¹⁷⁸ Voor bijvoorbeeld Engeland en Wales kwam dit onderzoek zelfs uit op 57 procent overdiagnose in de periode 1993-1999 voor vrouwen in de screeningsleeftijd.¹⁷⁸



Figuur 1 Nederlandse incidentiecijfers van borstkanker en DCIS bij vrouwen in de leeftijd 40-90 jaar voor de jaren 1989 (---), 1999 (---) en 2009 (---). (bron: IKN).¹⁷⁵

Hierop kwam kritiek, die volgens de commissie overtuigend is.^{89,171,179} Zo gingen de onderzoekers er van uit dat in Engeland en Wales de borstkankerincidentie gelijkmatig toenam bij vrouwen onder de 65 jaar voordat, in 1988, werd begonnen met bevolkingsonderzoek. Tussen 1984 en 1988 was er echter sprake van een exponentieel stijgende incidentie.¹⁸⁰ De commissie ziet geen goede reden om deze stijging buiten beschouwing te laten want die werd niet verklaard door opportunistische screening of door het in 1979 begonnen proefbevolkingsonderzoek (de UK-trial). Deze toename deed zich niet alleen voor in de screeningsleeftijd maar ook bij vrouwen onder de 50 jaar. Door zich te baseren op de trend tot 1984 onderschatten de onderzoekers de zonder screening te verwachten incidentie (en overschatten zij de mate van overdiagnose). Verder baseerden zij de overdiagnose alleen op het jaar 1999, de voorafgaande jaren van de screeningsperiode, met een lagere incidentie, buiten beschouwing latend. Bovendien werd de geschatte overdiagnose over de eerste jaren van het bevol-

kingsonderzoek niet gecorrigeerd voor de *deficit incidence* (het ‘tekort’) bij vrouwen boven de screeningsleeftijd.

Een 57 procent hogere incidentie zou betekenen dat bij ruim een op de drie vrouwen met borstkanker, vastgesteld in de screeningsleeftijd sprake is van overdiagnose. Omdat in de beschouwde periode slechts 37 procent van de borstkanker via screening werd ontdekt, zou de uitkomst van de meta-analyse er dus op neerkomen dat er vrijwel altijd sprake is van overdiagnose bij via screening ontdekte borstkanker.⁸⁹ Dit lijkt de commissie niet erg aannemelijk.

Een ander bezwaar tegen deze meta-analyse is dat het vooral situaties betreft waarin de screening geleidelijk ingang vond, waardoor de verwachte prevalentiepiek over een lange periode uitwaaiert en het steeds moeilijker wordt om prevalentiepiek en overdiagnose van elkaar te onderscheiden. Overdiagnose is het best te onderzoeken wanneer het bevolkingsonderzoek snel ingevoerd is. In Kopenhagen was dit binnen twee jaar het geval.¹⁸¹ Tijdens de eerste screeningsronde in Kopenhagen (1991-1993, deelnamegraad 71 procent) was de prevalentiepiek bijna twee keer zo hoog als de te verwachten incidentie zonder screening, terwijl de incidentie daarna nauwelijks hoger was dan voor het bevolkingsonderzoek, rekening houdend met de continue instroom van vrouwen van 50 en 51 jaar die in vervolgronden voor het eerst konden deelnemen.¹⁸¹ Deze uitkomst illustreert dat 52 procent overdiagnose¹⁷⁸ onwaarschijnlijk is.

Een eerder onderzoek waarbij de screeningsregio’s Kopenhagen en Funen werden vergeleken met de rest van Denemarken, waar niet gescreend werd, toonde volgens de onderzoekers 33 procent overdiagnose.¹⁸² Dit onderzoek betreft echter alleen de eerste tien tot dertien jaar na de invoering van het bevolkingsonderzoek, terwijl voordat er gescreend werd de borstkankerincidentie in Kopenhagen en Funen acht procent hoger was dan in de rest van Denemarken. Daarmee rekening houdend ging het om een 25 procent hogere incidentie in de screeningsleeftijd ($386/286$ per 100.000: $1,08=1,25$). Dit surplus daalde naar 16 procent in de stabiele fase van het bevolkingsonderzoek (2001-2003), terwijl er bij vrouwen tussen de 70 en 80 jaar 14 procent minder gevallen van borstkanker werden vastgesteld in de screeningsregio’s: ($327/367$ per 100.000):($273/264$ per 100.000)= $0,86$.¹⁷¹ Dit betekent dat het ‘teveel’ in de stabiele fase voor een groot deel gecompenseerd werd door het ‘tekort’ op oudere leeftijd. Ook dan nog wordt de overdiagnose overschat omdat deze eenvoudige berekeningen niet corrigeren voor de stijging in het achtergrondrisico. Deze correctie werd wel toegepast in een cohortonderzoek met een langere observatieperiode (1991-2009).¹⁷³ Dit onderzoek liet 4 procent overdiagnose zien in de screeningsleeftijd. Dit was 2 procent voor de subgroep met ten minste acht jaar follow-up na het beëindigen van de screening.¹⁷³

Een Noorse studie kwam uit op 15 tot 25 procent overdiagnose van invasieve borstkanker (dus exclusief DCIS) voor vrouwen in de screeningsleeftijd (50-69 jaar) tijdens de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek (1996-2005).¹⁸³ Zoals blijkt uit tabel 2 van deze studie gaat het zelfs om 30 tot 50 procent overdiagnose. Ook dit onderzoek riep vragen op.^{184,185} Het betreft alleen de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek en niet de stabiele fase daarna. Door de korte observatieperiode wordt het 'tekort' onderschat.

Studies met adequate correctie voor *lead time* en achtergrondrisico komen aanzienlijk lager uit: tussen de 1 en 10 procent overdiagnose ten opzichte van de verwachte incidentie zonder screening.^{89,168,169,186-188} De eerder genoemde Nederlandse studie valt, met 3 procent overdiagnose (overeenkomend met ruim 8 procent van de screeningscarcinomen) binnen deze spreiding.¹⁷⁷

6.3 Overbehandeling

Geopperd wordt dat screening tot 20 procent meer borstamputaties leidt.^{3,5,189,190} Deze stelling⁵ is gebaseerd op Canadese en Zweedse screeningstrials die werden uitgevoerd toen borstamputatie de standaardbehandeling bij borstkanker was. Er is wel degelijk sprake van overdiagnose en onvermijdelijk dan ook van overbehandeling, maar niet in die mate als geopperd wordt.

Tijdens de beginjaren van het bevolkingsonderzoek in Nederland steeg inderdaad het aantal borstamputaties per 100.000 vrouwen van 50-69 jaar door de zojuist besproken prevalentiepiek.⁷⁵ Na 1993 daalde dit aantal echter en vanaf 1998 was dit aantal lager dan voor het bevolkingsonderzoek, zowel absoluut als relatief. Dit gold ook voor vrouwen boven de 70 jaar, terwijl er bij vrouwen onder de 50 jaar een lichte stijging was.

In Italië werd het bevolkingsonderzoek tussen 1997 en 2001 uitgebreid tot zeventien regio's en daalde daar de frequentie van borstamputaties van 110 naar 89 per 100.000 vrouwen tussen de 50 en 70 jaar.⁹⁹ In de Ierse Republiek steeg het aantal borstamputaties in de eerste twee jaar van het bevolkingsonderzoek (2000-2001) van 149 naar 190 per 100.000 voor screening uitgenodigde vrouwen tussen de 50 en 65 jaar om daarna te dalen naar 98 per 100.000 in 2009.¹⁹¹ In Noorwegen daalde het aantal borstamputaties van 156 per 100.000 vrouwen in de screeningsleeftijd in de jaren voorafgaand aan het bevolkingsonderzoek (1993-1995), naar 106 per 100.000 na de invoeringsfase (2005-2008).¹⁹² Nu kan men hier tegen inbrengen dat ook zonder bevolkingsonderzoek borstamputatie in frequentie zou zijn gedaald, maar een eigentijdse vergelijking tijdens de invoeringsfase (1996-2007) liet zien dat van de vrouwen die voor het Noorse bevolkingsonderzoek waren uitgenodigd en bij wie borstkanker werd vastge-

steld, 48 procent borstamputatie onderging (voor de deelnemers was dit percentage 38) tegen 58 procent van de nog niet uitgenodigde vrouwen.⁹⁷ In Noord-Ierland bleek screening evenmin te leiden tot meer borstamputaties.¹⁹³

6.4 Oversterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker

6.4.1 Effect op korte en middellange termijn

Het nut van borstkankerscreening zou overschat kunnen worden wanneer het alleen wordt afgemeten aan borstkankersterfte (*slippery-linkage bias*).¹⁹⁴ Sterfte door diagnostische of therapeutische verrichtingen die voortvloeien uit screening wordt immers niet bij de borstkankersterfte gerekend. Geven de oorspronkelijke screeningstrials aanwijzingen voor *slippery-linkage bias*? Daalt de algemene sterfte (alle doodsoorzaken) wel overeenkomstig met wat men mag verwachten op basis van de borstkankersterftereductie?

Uit de screeningstrials bleek dat het aanbieden van screening borstkankersterfte met 20 procent vermindert (of 25 procent bij vrouwen boven de 50 jaar). In de controlegroepen van de trials maakte borstkanker 3 procent van alle sterfgevallen uit.⁵² Dit percentage is kleiner dan in de algemene bevolking (4,6 procent in Nederland, www.cbs.nl). Dit komt doordat vrouwen met borstkanker worden uitgesloten van deelname aan screeningstrials. Bevolkingsonderzoek is immers bedoeld voor vrouwen die nog geen verschijnselen van borstkanker hebben.

Op grond van de trials is te verwachten dat het screeningsaanbod algemene sterfte met 1-2 procent vermindert. Dit blijkt inderdaad het geval. De Zweedse overview geeft aan dat de algemene sterfte na bijna 16 jaar follow-up 2 procent lager was bij vrouwen die screening aangeboden kregen: RR=0,98 (0,96-1,00).⁵² Dit pleit tegen oversterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker.

Nu kunnen nadelen van overdiagnose en behandeling zich alleen voordoen bij vrouwen bij wie borstkanker via screening werd vastgesteld. Daarom geeft het sterftepatroon van deze vrouwen een nauwkeuriger beeld van de schade door screening dan het sterftepatroon van alle vrouwen die screening kregen aangeboden.⁴⁷ Daarop gerichte analyses van deelnemers aan de Two-County trial wezen uit dat er geen verschil was in sterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker tussen vrouwen met borstkanker in de voor screening uitgenodigde groep en de vrouwen met borstkanker in de controlegroep (leeftijd bij aanvang van de trial 40-74 jaar).^{139,165} Er waren dus geen aanwijzingen voor oversterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker.

De algemene sterfte bij vrouwen met borstkanker was in de Two-County trial na twintig jaar follow-up in de voor screening uitgenodigde groep 13 procent lager. Deze relatieve sterftedaling was in lijn met de relatieve vermindering in borstkankersterfte van 31 procent in deze trial.¹³⁹

6.4.2 Effect op lange termijn

Ongeveer 70 procent van de patiënten met een invasief screeningscarcinoom ondergaat na de operatie radiotherapie (bestraling), ruim 50 procent krijgt adjuvante hormonale en/of chemotherapie. Bijna alle patiënten met invasieve borstkanker en een borstsparende operatie worden nabestraald, zo ook ongeveer een derde van de patiënten met DCIS en een borstsparende operatie.⁷⁵ Deze aanvullende therapieën hebben de overleving sterk verbeterd maar kunnen op lange termijn schadelijke effecten hebben.^{78,195,196}

Radiotherapie van patiënten met borstkanker vermindert de kans op terugkeer van borstkanker, borstkankersterfte en de algemene sterfte (alle doodsoorzaken tezamen).¹⁹⁶ Dit neemt niet weg dat bestraling op termijn de kans op sterfte aan hart- en vaatziekten, longkanker en slokdarmkanker kan vergroten.^{195,197} Schadelijke effecten van screening voortvloeiend uit overbehandeling door overdiagnose zouden volgens sommige commentaren het marginaal geachte gunstige effect van screening zelfs teniet kunnen doen.^{198,199} Zij gaan daarbij uit van een zeer aanzienlijke mate van overdiagnose. Vooral sterfte aan hart- en vaatziekten deed in het verleden afbreuk aan de gezondheidswinst van bestraling. De dosis waaraan het hart wordt blootgesteld bij bestraling van een linkszijdige tumor is ongeveer twee keer zo groot als bij een rechtszijdige tumor.²⁰⁰⁻²⁰²

De bevinding dat bestraling tot meer sterfte aan hart- en vaatziekten leidt is ontleend aan studies die tussen 1960 en 1990 begonnen zijn. De bestralingstechnieken zijn echter sterk verbeterd. Veranderingen als intensiteitsgemodificeerde radiotherapie (IMRT), *breath hold*-technieken en behandeling in buikligging hebben de belasting van hart, kransvaten en longen belangrijk verminderd.²⁰³⁻²⁰⁶ Na 2005 was in een Amerikaans onderzoek de gemiddelde hartsdosis bij bestraling in buikligging (1,4 Gy) minder dan een derde van de dosis in een Scandinavische studie over de behandelperiode 1958-2001.^{200,201} Bij kanker in de linker borst was de gemiddelde hartsdosis bij bestraling in buikligging (1,0 Gy) de helft lager dan bij behandeling in rugligging (2,2 Gy).²⁰⁰ Verder probeert men met partiële borstbestraling de stralingsbelasting te verminderen bij patiënten met een laag risico op lokaal recidief. Hierbij wordt alleen het tumorgebied bestraald en niet de gehele borst. Voorlopige resultaten zijn veelbelovend. Binnen enkele jaren zijn de uitkomsten van grote trials te verwachten.

Door de lagere stralingsbelasting is ook het risico verminderd. Sinds eind jaren zeventig is sterfte aan hartziekten door bestraling jaar op jaar sterk gedaald.²⁰⁷ Bij patiënten die eind jaren 1980 bestraald waren, was er geen sprake meer van oversterfte aan hartziekten, althans binnen een periode van twaalf jaar.²⁰⁷ Omdat het gaat om late gevolgen van bestraling is onderzoek met een langere follow-up nodig. Een groot onderzoek met een follow-up tot dertig jaar onder Deense en Zweedse patiënten, behandeld tussen 1976 en 2006, liet geen oversterfte aan hartziekten door bestraling zien.²⁰² Een Nederlands onderzoek met een follow-up van achttien jaar liet zien dat het risico op hart- en vaatziekten voor patiënten behandeld tussen 1980 en 1986 lager was (en niet meer statistisch significant verhoogd) dan in de jaren zeventig.²⁰⁸

Het risico van bestraling op jongere leeftijd is volgens sommige onderzoeken groter dan op oudere leeftijd.^{202,208} Gemeten over de periode 1970-1986 hadden patiënten boven de 55 jaar geen vergroot risico op hart- en vaatziekten door bestraling.²⁰⁸ Een recente Zweeds-Deense studie duidt er echter op dat er geen leeftijdsverschil is in het risico per Gray straling.²⁰¹ Terughoudendheid blijft geboden. Het is nog niet duidelijk of er een veilige ondergrens is voor een stralingsbelasting onder de 2 Gy.

Adjuvante therapie vermindert bij borstkanker in een vroeg stadium de kans op terugkeer van borstkanker en de kans op sterfte aan deze ziekte aanzienlijk.⁷⁸ Middelen als adriamycine kunnen echter tot hartschade leiden. Oversterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker is, voor zover bekend na vijftien jaar follow up, relatief gering; ten hoogste enkele gevallen per duizend behandelde patiënten.¹⁹⁶

6.5 Nadelige effecten op de kwaliteit van leven

Het laten maken van een borstfoto betekent op zich geen grote inbreuk op de kwaliteit van leven, maar het gaat om grote aantallen mensen. Deelnemers kunnen het onderzoek als spannend ervaren of zijn angstig. De helft van de deelnemers ervaart mammografie als onaangenaam of zelfs pijnlijk.^{209,210} Voor een goede beeldkwaliteit moet tijdens de mammografie de borst stevig aangedrukt worden. Daartegenover staat de geruststelling voor verreweg de meeste deelnemers (98 procent) dat er geen afwijkingen zijn gevonden. Aanvankelijk veronderstelden sommige auteurs dat op de langere termijn bevolkingsonderzoek kan leiden tot overmatige angst voor borstkanker. Screening lijkt echter op middellange termijn niet te leiden tot verhoogde psychische morbiditeit (gemeten met de *General Health Questionnaire*) onder deelnemers.²⁰⁹

6.5.1 Nadelige effecten van (fout)positieve resultaten

Wanneer er een afwijking wordt gevonden op het screeningsmammogram wordt de betrokken vrouw verwezen naar een mammapoli voor nadere diagnostiek en eventuele behandeling. Het diagnostisch proces en vooral de wachttijd worden doorgaans als zeer stressvol ervaren, ook als beeldvormend onderzoek, zo nodig gevolgd door naaldbiopsie (voor weefselonderzoek), uiteindelijk geen borstkanker aantoonst.²¹¹ Dit onderstreept het belang van afspraken met mammapoli's over korte wachttijden.

'Foutpositieve' uitkomsten vormen een belangrijk nadeel van screening, waar geen voordeel tegenover staat voor deze subgroep. Bij bijna twee derde van de vrouwen met een foutpositieve screeningsuitslag kon worden volstaan met niet-invasieve, beeldvormende diagnostiek.¹¹ In deze periode nemen depressieve klachten en angst toe, vooral als er biopsie nodig is. De angstbeleving is een maand na de goede uitslag afgenomen.^{12,211} Op langere termijn lopen de resultaten uiteen. Onderzoek met ziekte-specifieke meetinstrumenten wijst uit dat de screening tot wel drie jaar lang negatieve psychische effecten kan hebben, vooral bij invasieve vervolgdagnostiek.^{212,213} Met generieke meetinstrumenten voor angst en depressie kon echter na 6 weken of 3 maanden geen verschil aangetoond worden met respondenten met een negatieve (gunstige) uitslag.²¹²

Opmerkelijk in dit verband is de bevinding dat meer dan de helft van de vrouwen met een foutpositieve screeningsuitslag na de diagnose 'goedaardige borstafwijking' toch nog weer op poliklinische controle kwam, soms tot wel acht keer in het eerste jaar.^{211,214} Volgens een onderzoek in Zuidoost-Nederland was na vier jaar nog 21 procent onder poliklinische controle.²¹⁵ Gebeurt dit omdat ze onzeker en angstig blijven en is het aanbieden van poliklinische nacontrole dan een adequate reactie? Of ligt hier een taak voor de huisarts? Gelet op de hoge frequentie lijkt medische noodzaak geen overheersende rol te spelen. De commissie vindt nader onderzoek geboden om de begeleiding van deze vrouwen te verbeteren.

Europese studies wijzen uit dat de ervaring van een foutpositieve uitkomst niet of nauwelijks een nadelig effect heeft op de latere deelnamegraad.^{12,212} In het zojuist genoemde onderzoek in Zuidoost-Nederland was dit wel het geval.²¹⁵ Mogelijk is dit toe te schrijven aan een neiging om vrouwen na een foutpositieve screeningsuitslag onder poliklinische controle te houden. Dit wijkt af van het screeningsprogramma.

6.5.2 *Kans op een foutpositief resultaat*

In 2012 werden 24 op de 1.000 deelnemers aan het Nederlandse bevolkingsonderzoek verwezen (bijlage E, tabel 2)²³. Bij 27 procent van de verwezen vrouwen (6,3 op de 1.000 deelnemers) werd het vermoeden op borstkanker bevestigd. Bij de overige 73 procent (17,2 op de 1.000 deelnemers) was de screeningsuitslag dus 'foutpositief'. Bij 62 procent van deze vrouwen (10,6 op de 1.000 deelnemers) kon worden volstaan met beeldvormende diagnostiek. Bijna een derde van de vrouwen met een foutpositieve uitslag onderging invasieve diagnostiek (biopsie).

In het afgelopen decennium is de FPR in Nederland gestegen van 0,5 procent in de jaren 1990 naar 17,2 op de 1.000 deelnemers (1,7 procent) in 2012. Deze stijging is de keerzijde van het (geslaagde) beleid om het detectiecijfer te vergroten en het aantal intervalcarcinomen te verkleinen. Toch is de FPR nog steeds uitzonderlijk laag, zeker vergeleken met de Verenigde Staten, waar deze (voor vrouwen boven de 50 jaar) ruim 20 procent is bij eerste screening en 9 procent bij vervolgscreening.²¹⁶

Maar ook vergeleken met georganiseerd bevolkingsonderzoek in Europese landen scoort Nederland goed (dus laag) bij een vergelijkbare borstkankerdetectie.¹²⁻¹⁷ In het Verenigd Koninkrijk was de FPR 3,4 procent: 7,2 procent bij eerste screening en 2,3 procent bij vervolgscreening in 2010/2011 (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/2012review.html>). In Noorwegen was de FPR 3,5 procent tijdens de eerste screeningsronde en 2 procent in de derde ronde, nog afgezien van 0,8 procent verwijzingen wegens onvoldoende technische kwaliteit van het mammogram of spontaan aangegeven klachten.¹⁴ In Spanje gaat het (omgerekend voor vrouwen boven de 50 jaar) om 7 tot 11 procent bij eerste screening en 4 tot 5 procent bij vervolgscreening.^{17,217 218,219}

Dit betekent dat de kans om ooit met een foutpositieve screeningsuitslag geconfronteerd te worden, fors kan oplopen voor vrouwen die regelmatig meedoen aan screening. Voor bijvoorbeeld Florence kwam die kans na zeven ronden uit op vijftien procent.¹⁶ Onderzoek in Noorwegen en Spanje had als resultaat een kans van twintig procent na tien ronden.^{14,17} Voor Nederland is deze kans voor een vrouw van 50 jaar die aan alle dertien ronden (met digitale screening) meedoet, geschat op 15 à 16 procent.^{75,220}

6.5.3 Nadelige effecten van foutnegatieve resultaten

Screening is behept met het nadeel van foutnegatieve uitslagen. Anders dan het begrip ‘foutnegatief’ doet vermoeden hoeft er geen sprake te zijn van een beoordelingsfout. Een foutnegatieve uitslag betekent niet meer dan dat er na een negatieve uitslag in de daarop volgende twee jaar (een periode overeenkomend met het screeningsinterval) toch borstkanker wordt vastgesteld. Men spreekt dan van ‘intervalkanker.’ Tussen 2004 en 2009 deed zich bij 11.855 vrouwen intervalkanker voor (2,3 per 1000 gescreende vrouwen oftewel per 2000 vrouwjaren), en werden er 29.530 screeningscarcinomen geregistreerd. Dit geeft een getalsverhouding van 1 : 2,5 en een programmasensitiviteit van 71,4 procent (bijlage E, tabel 2).

In het kader van de kwaliteitsborging herbeoordeelt het LRCB een steekproef van de intervalkankers.²²¹ Hierbij worden intervalkankers ingedeeld in drie categorieën: I. ‘geen significante afwijkingen (radiologisch occulte of nog niet aanwezige tumoren), II. ‘minimal signs’ (minimale afwijkingen, onvoldoende voor rechtvaardiging van een verwijzing), III. ‘significante afwijkingen’ die verwijzing hadden gerechtvaardigd. Uit deze revisie blijkt dat in de helft van de gevallen geen afwijking van betekenis zichtbaar is op het screeningsmammogram.²²² In een kwart zijn er ‘*minimal signs*’ en in het overige kwart zijn er afwijkingen die achteraf gezien tot verwijzing hadden moeten leiden.

Revisie van de screeningsmammogrammen die voorafgingen aan de diagnose ‘intervalkanker’ gebeurt zonder voorkennis van de locatie van de tumor op het diagnostisch mammogram. Deze revisiemethode is niet volmaakt want het is wel bekend *dat* er later borstkanker is vastgesteld. Deze methodiek wordt wel al 25 jaar toegepast, ook bij screeningstumoren in een vergevorderd stadium. Maar het is duidelijk dat hoe meer voorkennis, des te meer afwijkingen er achteraf te zien zijn.^{223,224} Door voorkennis wordt bij de herbeoordeling anders naar het mammogram gekeken dan bij de screening (*hindsight bias*). De kans op vertekening is te verkleinen door foutnegatieve screeningsmammogrammen te vermengen met terechtnegatieven, liefst in een verhouding die overeenkomt met het bevolkingsonderzoek. De commissie vindt het wenselijk een revisiemethode te ontwikkelen waarbij voorkennis uitgesloten is.

Het nadeel van een foutnegatieve uitslag is dat de betrokken vrouw geen baat heeft gehad bij screening. Door de valse geruststelling kan het zijn dat vrouwen en artsen dan minder alert zijn wanneer er klachten of symptomen optreden die kunnen wijzen op borstkanker en dat zij de juiste maatregelen uitstellen. Uitstel (*patient delay*) zou kunnen leiden tot het later instellen van therapie en slechtere

voorzichten voor de patiënt dan het geval zou zijn zonder screening. Hoewel nogal eens geopperd wordt dat screening kan leiden tot valse geruststelling^{209,225} is dit alleen in Rotterdam onderzocht. Hieruit bleek dat borstkankerpatiënten die hadden meegedaan aan het bevolkingsonderzoek doktersbezoek niet langer uitstelden na de eerste ontdekking van borstafwijkingen dan patiënten die niet waren gescreend.¹⁶²

Andere nadelige effecten van foutnegatieve uitslagen kunnen zijn: teleurstelling en onbegrip, soms ook rechtelijke procedures en, na het optreden van intervalekanker, ondermijning van het vertrouwen in het bevolkingsonderzoek. Hierover is de commissie echter geen onderzoek bekend.

6.5.4 *Nadelige effecten van terecht positieve resultaten*

Screening vervroegt de diagnose. Dit kan voordeel bieden in termen van gewonnen levensjaren of slechts het nadeel hebben een aantal jaren langer weet te hebben van borstkanker, zonder dat de prognose verbetert.

Geopperd wordt dat 3 tot 13 procent van de vrouwen bij wie borstkanker via screening wordt ontdekt, daar echt baat bij heeft in termen van gewonnen levensjaren.²²⁶ Dit berust op berekeningen die betrekking hebben op de Amerikaanse situatie met opportunistische screening. Bij optimale uitvoering van het bevolkingsonderzoek en het vervolgtraject in Nederland geldt dat ongeveer 26 procent van de vrouwen bij wie borstkanker via screening wordt ontdekt, daar baat bij heeft.¹⁷⁶ Dankzij het bevolkingsonderzoek zullen zij niet de terminale ziektefase ondergaan en gemiddeld 16,5 gewonnen levensjaren winnen.

Bij de overige 74 procent wordt borstkanker wel een aantal jaren eerder ontdekt, maar staat daar geen gezondheidswinst in termen van levensverlenging tegenover. Zij hadden hun ziekte ook zonder bevolkingsonderzoek overleefd (56 procent), zullen overlijden ondanks deelname aan het bevolkingsonderzoek (13 procent) of zouden zonder bevolkingsonderzoek nooit de diagnose 'borstkanker' gekregen hebben (6 procent*) omdat zij vóór het optreden van ziekteverschijnselen aan iets anders zouden zijn overleden.¹⁷⁶

Wel valt te verwachten dat door screening en vroege diagnose de behandeling minder ingrijpend is, maar daarover is de commissie geen onderzoek bekend.

* Met digitale mammografie is bij 8 procent van de screeningscarcinomen sprake van overdiagnose.¹⁷⁶

6.6 Conclusie

Een belangrijk nadeel van borstkankerscreening is overdiagnose: het vaststellen van een tumor die zonder screening nooit aan het licht zou zijn gekomen. Schattingen van de mate van overdiagnose lopen sterk uiteen en veroorzaken veel discussie. De commissie stelt vast dat overdiagnose sterk overschat wordt wanneer onvoldoende rekening gehouden wordt met *lead time*, de achtergrondincidentie van borstkanker of de compensatoire daling van de borstkankerincidentie na beëindiging van de screening. Voor Nederland komt de geschatte overdiagnose uit op ongeveer 3 procent van de verwachte incidentie zonder screening oftewel ruim 8 procent van de screeningscarcinomen.

Overdiagnose leidt onvermijdelijk tot overbehandeling. Daarnaast wordt geopperd dat bevolkingsonderzoek tot 20 procent meer borstamputaties leidt. Dit blijkt niet juist te zijn.

De commissie acht de kans gering dat behandeling voor borstkanker op termijn leidt tot oversterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker. Omdat risico's van bestraling en adjuvante therapie eerst op langere termijn kunnen optreden blijft onderzoek naar langetermijngevolgen geboden.^{197,201,208}

Screening vervroegt de diagnose. Een nadelige kant daarvan is dat de betreffende vrouw een aantal jaren langer weet dat zij borstkanker heeft. In 3 op de 4 gevallen staat daar geen levensverlenging als voordeel tegenover. De kwaliteit van leven kan verder benadeeld worden door de angst en onzekerheid door een afwijkende screeningsuitslag en de daarop volgende nadere diagnostiek, ook als uiteindelijk geen borstkanker wordt vastgesteld. De kans op zo'n foutpositieve testuitslag is wel betrekkelijk klein in Nederland (1,7 procent in 2012) maar kan oplopen tot naar schatting 15 à 16 procent voor vrouwen die elke twee jaar gedurende een periode van 26 jaar meedoen.

Doelmatigheid van bevolkingsonderzoek

In de voorgaande hoofdstukken kwamen apart de gunstige effecten en de ongunstige effecten van screening aan de orde. Dit hoofdstuk behandelt de vraag van de minister hoe de voordelen van het huidige bevolkingsonderzoek zich verhouden tot de nadelen ervan. Hierbij gaat de commissie in op de kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek in Nederland.

7.1 Number needed to screen

De doelmatigheid van het bevolkingsonderzoek wordt sterk bepaald door het screeningsinterval. Het interval tussen twee screeningsonderzoeken is vastgesteld op twee jaar. In de trials die de effectiviteit van screening onderzochten lag het screeningsinterval tussen 12 en 33 maanden. Er is weinig bewijskracht dat jaarlijks screenen van vrouwen boven de 50 jaar belangrijk effectiever is dan tweejaarlijks screenen, terwijl de nadelen van screening, zoals het aantal foutpositieven en onnodige biopsieën, dan ongeveer twee keer zo groot zijn. Bij een langer interval dan twee jaar vermindert de doelmatigheid snel door de toenemende kans op intervalekanker.^{227,228}

Volgens modelberekeningen voorkomt het bevolkingsonderzoek jaarlijks gemiddeld 775 (683 geschat voor 2008 en 858 geschat voor 2018) sterfgevallen aan borstkanker.^{10,33} Er moeten (afgerond) 1.200 vrouwen een keer screening ondergaan per vermeden sterfgeval aan borstkanker. Dit komt redelijk overeen

met bijvoorbeeld de uitkomst van de Zweedse Two-County trial: 1.300 tot 1.700 keer screenen per vermeden sterfgeval (voor vrouwen vanaf 40 jaar).⁸¹

Volgens een cochrane-review moeten ten minste 2.000 vrouwen gedurende tien jaar voor screening worden uitgenodigd om een sterfgeval aan borstkanker te voorkomen.⁵ Bij een deelnamegraad van 80 procent en om de twee jaar screenen komt dit neer op ten minste 9.600 keer (2.000x6x0,8) screenen (in plaats van 1.200 keer).

Deze veel ongunstiger uitkomst berust op een meta-analyse van de enige screeningstrials die op subjectieve gronden adequaat werden geacht (Malmö, UK Age en de twee Canadese trials). Het grote verschil in schattingen heeft verder vooral te maken met de duur van de screening en van de follow-up en met de leeftijd van de gescreende vrouwen. De uitkomsten van de Two-County trial illustreren dit. Bij een follow-up van maximaal 29 jaar kwam uit de trial naar voren dat er 400 tot 500 vrouwen moesten worden gescreend gedurende het experimentele screeningsprogramma, dat zeven jaar had geduurd, om één sterfgeval aan borstkanker te voorkomen.⁸¹ Dit verhoudingsgetal staat in de literatuur bekend als *the number of women needed to screen to prevent one breast cancer death* (NNS). De NNS zou ruim twee keer groter (dus minder gunstig) zijn bij berekening over alleen de eerste tien jaar follow-up.⁸¹ De uitkomst van de cochrane-review betreft resultaten bij zeven jaar follow-up.⁵

Ook de screeningsperiode is van belang. Had de screening niet zeven maar tien jaar geduurd dan zou de NNS dalen naar 300 per vermeden sterfgeval.⁸¹ Ook de leeftijd waarop gescreend wordt telt mee. Voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar komt de NNS bij 7 jaar screenen uit op ruim 300 (in plaats van 400 tot 500 voor vrouwen van 40-74 jaar).⁸⁹

7.2 Kosteneffectiviteit en kostenutiliteit

Een belangrijke uitkomstmaat voor doelmatigheid is kosteneffectiviteit. De kosteneffectiviteit van een bevolkingsonderzoek zegt iets over de meerwaarde van screenen ten opzichte van een alternatieve benadering (bijvoorbeeld niet screenen), uitgedrukt in extra kosten per gewonnen levensjaar. Kosteneffectiviteitsanalyse behelst het ontwikkelen en valideren van een computermodel waarin gegevens gecombineerd worden over het natuurlijk beloop van een bepaalde ziekte, de daarmee samenhangende ziektelast en sterfte in een bepaalde populatie, de gunstige en ongunstige effecten van screenen over een lange periode, en de kosten en besparingen die het screeningsprogramma teweegbrengt.

Een kostenutiliteitsanalyse gaat een stap verder. Hierbij worden de gewonnen levensjaren gecorrigeerd voor kwaliteit van leven en uitgedrukt in QALY's: *qua-*

lity adjusted life years. QALY's worden berekend door de gewonnen levensjaren te vermenigvuldigen met een 'kwaliteit-van-leven-factor' (utiliteit), liggend tussen 0 en 1. Negatieve effecten op kwaliteit van leven door het ondergaan van screening en behandeling wegens borstkanker worden deels gecompenseerd door het vermijden van het terminale ziektestadium en palliatieve behandeling. Door vroege opsporing hoeft de primaire behandeling minder zwaar te zijn.

Er moeten kosten (medische en niet-medische, materiële en immateriële) gemaakt worden voordat zich gezondheidswinst en besparingen kunnen voordoen. Wanneer kosten en effecten niet onmiddellijk optreden maar in de toekomst, worden deze toekomstige kosten en effecten gediscoteerd. Discontering houdt in dat de waardering van kosten en effecten afhangt van het tijdstip waarop zij zich voordoen. De reden om effecten te disconteren (als het ware in de tijd gelijktrekken) is dat men in het algemeen liefst zo snel mogelijk beschikt over gunstige effecten en liefst zo laat mogelijk over ongunstige effecten (positieve tijdsvoorkeur). Kosten en effecten worden gediscoteerd tegen een bepaald percentage. Over de hoogte van deze jaarlijkse disconteringsvoet bestaat discussie. In de Farmacoeconomische Richtlijnen van het College voor Zorgverzekeringen wordt een disconteringsvoet van 4 procent voor de kosten en van 1,5 procent voor gezondheidseffecten voorgeschreven.^{229,230} De 'UK Treasury' hanteert een gelijke disconteringsvoet van 3,5 procent voor zowel kosten als effecten.^{230,231}

Modelberekeningen wijzen uit dat georganiseerd bevolkingsonderzoek borstkankersterfte tegen redelijke kosten kan verminderen. Voor een tweejaarlijks screeningsprogramma voor vrouwen van 50 tot 70 (of 75) jaar loopt de kosteneffectiviteitsverhouding uiteen van 1.600 tot 24.400 euro per gewonnen levensjaar.^{33,232-236} Deze spreiding komt door verschillen tussen landen in ziektelast en sterfte, in screeningsprogramma maar ook in rekenmodel en modelaannamen. In Nederland introduceerde de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg als bovengrens voor doelmatige collectief gefinancierde zorg 80.000 euro per QALY, afhankelijk van de ernst van de ziekte.²³⁷

De meest recente schatting van de kosten per gewonnen levensjaar van het bevolkingsonderzoek in Nederland komt uit op 1.600 euro.²³⁵ Hierbij inbegrepen zijn de directe kosten binnen de gezondheidszorg (screening, diagnose, behandeling), wat de maatschappij daarvoor betaalt. Niet inbegrepen zijn de directe kosten buiten de gezondheidszorg (reiskosten, tijdskosten en overige kosten van de patiënt), indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (betaald en onbetaald werk) en indirecte kosten binnen de gezondheidszorg (kosten van gerelateerde ziekten in gewonnen levensjaren).

Met kosteneffectiviteit scoort Nederland goed in vergelijking met het buitenland. Dit is waarschijnlijk toe te schrijven aan de achtergrondsituatie met een

vanouds hoge borstkankersterfte, aan de hoge kwaliteit van het screeningsprogramma (laag verwijscijfer in combinatie met een hoog borstkankerdetectiecijfer en dus een hoge positief voorspellende waarde),²³⁸ en de hoge deelnamegraad.

Tabel 1 in deze studie vergelijkt het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland met het huidige (cytologische) bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland, het door de Gezondheidsraad voor baarmoederhalskanker voorgestelde screeningsprogramma nieuwe stijl, met een HPV-test, en het hier in 2014 begonnen.

7.3 Verhouding tussen voordelen en nadelen

Met modelberekeningen is de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek in Nederland geschat.⁴¹ De uitkomst was dat jaarlijks tussen de 683 (schatting voor 2008) en 858 sterfgevallen aan borstkanker (schatting voor 2018) worden vermeden. Voor deze vrouwen betekent dit gemiddeld 16,5 gewonnen levensjaren. In totaal gaat het dus om (afgerond) 11.000 tot 14.000 gewonnen levensjaren. Screening heeft gunstige en ongunstige effecten op de kwaliteit van leven. Gunstig is dat het voorkómen van overlijden aan borstkanker inhoudt dat de betrokken vrouw geen palliatieve behandeling behoeft te ondergaan. Daar staan ongunstige effecten tegenover. Per vermeden sterfgeval aan borstkanker ondergaan 1.200 vrouwen een screening, op één na zonder gezondheidswinst, afgezien van de geruststelling dat er geen verdachte afwijkingen gevonden werden. Verder worden per vermeden sterfgeval aan borstkanker jaarlijks 23 vrouwen verwezen, van wie er 16 een foutpositieve screeningsuitslag blijken te hebben. Van de 7 terecht positieven hebben er 5 geen gezondheidswinst, afgezien van mogelijk een minder ingrijpende behandeling door vroege diagnose. Van hen zouden 3,7 vrouwen ook zonder screening de ziekte overleven; 0,9 overlijdt aan borstkanker ondanks de screening; 0,5 zou zonder screening nooit de diagnose ‘borstkanker’ gekregen hebben (overdiagnose).

Tabel 1 Kosteneffectiviteit van bevolkingsonderzoek in Nederland. Euro per gewonnen levensjaar.

	Disconteringsvoet	
	4%/1,5%	3%/3%
Baarmoederhalskanker (huidig programma 7 ronden cytologie) ²³⁹	5.900	11.300
Baarmoederhalskanker (GR-advies 5 ronden HPV-test) ²³⁹	4.100-4.600	5.100-8.700
Borstkanker ²³⁵	1.600	3.700
Darmkanker ²⁴⁰	2.600	2.200

Wat betekent dit uiteindelijk voor het verlies aan kwaliteit van leven door de screening? Daar zijn geen recente gegevens over. Op basis van een Nederlandse studie werd geschat dat correctie voor kwaliteit van leven de gezondheidswinst in termen van gewonnen levensjaren vermindert met 4,7 procent.²⁴¹

Een belangrijk punt in de discussie over het nut van screenen is hoe de vermeden borstkankersterfte zich in omvang verhoudt tot overdiagnose. Volgens bovenstaande schatting wordt bij ongeveer twee keer zo veel vrouwen het overlijden aan borstkanker voorkomen als het aantal vrouwen met overdiagnose. Een modelberekening van toekomstige screeningseffecten kwam uit op een verhouding van 3 op 1.¹⁷⁷ Een studie op basis van Engelse en Zweedse gegevens kwam voor de leeftijdsgroep 50-69 jaar uit op een verhouding van 2 à 2,5 op 1.⁸⁹

Deze uitkomsten zijn gunstiger dan de schatting van 1 op 3 op basis van andere berekeningen voor het Britse bevolkingsonderzoek (voor vrouwen van 50-69 jaar, screeningsinterval 3 jaar, deelnamegraad 70 procent).⁵⁰ Zij gaan uit van een geringere effectiviteit van het bevolkingsonderzoek (een relatieve borstkankersterftereductie van 20 procent in plaats van 25 procent volgens meta-analyse) en een grotere mate van overdiagnose: 19 procent van de gevallen van borstkanker die worden vastgesteld bij vrouwen van 50 jaar die gedurende 20 jaar screening aangeboden krijgen.

7.4 Conclusie

Voor een correcte beoordeling van de effecten van screening is het van belang te weten hoe lang er gescreend werd, wat de leeftijd van de doelgroep was en hoe lang de follow-up duurde. Hiermee rekening houdend ondergaan er in het Nederlandse bevolkingsonderzoek (afgerond) 1.200 vrouwen een mammografie per vermeden geval van borstkankersterfte. Kosteneffectiviteitsanalyse wijst uit dat de kosten per gewonnen levensjaar 1.600 euro bedragen. Het huidige bevolkingsonderzoek voorkomt jaarlijks bij 775 vrouwen (het gemiddelde van 683 voor 2008 en 858 voor 2012) dat zij overlijden aan borstkanker. Dit aantal is twee tot drie keer zo groot als het aantal vrouwen met overdiagnose.

Ook nu veel borstkankerpatiënten met adjuvante therapie behandeld worden, blijft het gunstige screeningseffect op borstkankersterfte substantieel en belangrijk groter dan de ongunstige effecten, zoals overdiagnose.

De volgende hoofdstukken gaan in op de ontwikkelingen die op korte of langere termijn de nut-risicoverhouding van borstkankerscreening verder kunnen verbeteren.

Verbeteringsmogelijkheden op korte termijn

8.1 Alternatieve verwijsstrategie

Voor vrouwen met BI-RADS-categorie 0 als screeningsuitslag wordt een alternatieve verwijsstrategie onderzocht in een gerandomiseerd experiment (www.lrcb.nl/MASS-trial). Bij deze categorie geeft het screeningsmammogram onvoldoende informatie, is nader onderzoek nodig, maar is de verdenking op borstkanker laag (PVW = 14 procent).²⁰ Het gaat hier om meer dan de helft van alle verwezen vrouwen, 24 procent van de screeningscarcinomen en 38 procent van de screeningstumoren kleiner dan 1 centimeter in doorsnee.²⁰

Bij meer dan de helft van de vrouwen met verwijs categorie BI-RADS 0 is, zo blijkt, alleen beeldvormend onderzoek voldoende om zonder invasieve diagnostiek de diagnose ‘borstkanker’ uit te sluiten.²⁰ De vrouw moet hiervoor nu nog via een mammapoli.

Voor vrouwen met BI-RADS 0 als screeningsuitslag wordt een traject ontwikkeld waarin zij zo snel mogelijk aanvullende beeldvormende diagnostiek en duidelijkheid krijgen over de uitkomst, met als doel de ongunstige effecten op angst, ongerustheid en kwaliteit van leven te verminderen.

Zo'n traject kan ook de toenemende druk op de gezondheidszorg verminderen. Volgens de richtlijn Mammacarcinoom van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) moet meer dan 90 procent van de verwezen vrouwen binnen vijf werkdagen op een mammapoli zijn onderzocht.²⁴² Dit doel haalt men lang niet overal; soms is er sprake van wachttijden van vijf tot zes weken.²¹ Door

verlaging van de verwijdsdrempel en de invoering van digitale screeningsmammografie is het verwijscijfer gestegen van nog geen 1 procent naar 2,7 procent (bijlage E, tabel 2).

8.2 De leeftijdsgrens van 50 jaar

Borstkankerscreening van vrouwen onder de 50 jaar is van meet af aan een controversieel onderwerp geweest. Meta-analyses van de oorspronkelijke screeningstrials laten zien dat eerst met een langere follow-up ook bij vrouwen tussen de 40 en 50 jaar borstkankersterfte statistisch significant verminderd wordt.^{5,243} De sterftereductie is minder groot, zowel relatief als absoluut, dan voor vrouwen boven de 50 jaar. De uitkomst van de recentere UK Age trial heeft hier geen ander licht op geworpen, met een statistisch niet-significante uitkomst van $RR=0,83$ (95%BI 0,66-1,04).²⁴⁴

In de meeste screeningsprogramma's is 50 jaar de onderste leeftijdsgrens. In het Verenigd Koninkrijk is deze leeftijdsgrens onlangs verlaagd naar 47 jaar, hoewel de UK Age trial daartoe geen aanleiding gaf.²⁴⁴ Opmerkelijk is de tegenbeweging in de Verenigde Staten, waar tot voor kort vrijwel alle betrokken organisaties screening vanaf 40 jaar aanbevelen. In 2009 heeft de US Preventive Services Task Force geconcludeerd dat screening onder de 50 jaar weinig nut heeft en niet standaard aangeboden moet worden.²²⁷

Enkele nieuwe ontwikkelingen brengen het onderwerp 'leeftijdsverlaging' opnieuw onder de aandacht. In de eerste plaats is de afgelopen jaren de incidentie van borstkanker bij vrouwen boven de 40 jaar duidelijk gestegen, vooral tussen de 45 en 50 jaar.⁷⁵ In de tweede plaats wordt verwacht dat juist bij jongere vrouwen digitale screeningsmammografie beter presteert.²⁴⁵

Tegen deze achtergrond is in opdracht van het RIVM literatuuronderzoek verricht naar de voordelen en nadelen van leeftijdsverlaging.^{73,246} Hieruit komt naar voren dat recent, observationeel onderzoek in Nederland en Zweden wijst op een grotere effectiviteit van analoge screening van vrouwen onder de 50 jaar, met name tussen de 45 en 50 jaar, dan de gerandomiseerde trials.^{247,248}

In juni 2010 ging de laatste screeningseenheid over op digitale mammografie. Het is niet duidelijk of bij vrouwen onder de 50 jaar digitale mammografie gevoeliger is voor borstkanker dan analoge screening en borstkankersterftereductie zal vergroten.³³⁸

Aan de nadelige kant van leeftijdsverlaging staat de mogelijkheid van meer foutpositieve uitkomsten en overdiagnose dan bij screening boven de 50 jaar.^{17,217} Deze mogelijke nadelen zijn nog onvoldoende gekwantificeerd en niet goed te extrapoleren vanuit de resultaten van digitale mammografie bij vrouwen

boven de 50 of vanuit de (doorgaans Amerikaanse) resultaten bij vrouwen onder de 50.

Bij een eventuele leeftijdsverlaging lijkt een screeningsinterval van twee jaar adequaat.²⁴⁷⁻²⁵⁰ De stralingsbelasting in het Nederlandse bevolkingsonderzoek is zeer laag bij digitale screening en zal geen beslissende factor zijn in de discussie.¹⁴⁹ Al met al is nog niet duidelijk hoe de verhouding tussen positieve en negatieve effecten uitpakt. Die verhouding is bij screening onder de 50 jaar ongunstiger dan boven de 50 jaar,^{243,250} tenzij het gaat om vrouwen onder de 50 (bijvoorbeeld 46 jaar) met een duidelijk verhoogd risico op borstkanker.²⁵⁰ Aan de andere kant zullen er ook vrouwen boven de 50 zijn met een lager risico dan sommige vrouwen onder de 50 jaar. De commissie komt hierop terug in 9.1.

De conclusie uit het literatuuronderzoek was dat er argumenten zijn voor leeftijdsverlaging, zoals de gestegen incidentie van borstkanker bij vrouwen onder de 50 jaar.²⁴⁶ Maar ook werd geconcludeerd dat het beschikbare wetenschappelijk bewijs onvoldoende is om een goede afweging te maken voor de Nederlandse situatie. Daarom wordt het van belang geacht om een verdiepende studie te koppelen aan het bevolkingsonderzoek.⁷³ Hiervoor worden twee scenario's beschreven. Het ene behelst een eenmalige uitbreiding van het bevolkingsonderzoek met één screeningsronde voor de helft van alle 48-jarige vrouwen in Nederland. Het andere scenario is een regionaal demonstratieproject waarbij vrouwen vanaf 44 jaar worden uitgenodigd.

De commissie concludeert dat er onvoldoende bewijskracht is voor leeftijdsverlaging. Zij betwijfelt of de voorgestelde verdiepende studie meer kans van slagen heeft dan de UK Age trial.²⁴⁴ Volgens een recente kosteneffectiviteitsanalyse heeft leeftijdsverlaging een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding.²³⁵ Omdat het primair gaat om de effectiviteit en de nut-risicoverhouding en omdat daar onzekerheid over is kan een kosteneffectiviteitsanalyse van leeftijdsverlaging weinig gewicht in de schaal leggen.

Aangezien de nut-risicoverhouding van screening bij vrouwen onder de 50 jaar met een gemiddeld risico op borstkanker minder gunstig is dan boven de 50 jaar lijkt het meer aanbeveling te verdienen om een verdiepende studie te richten op vrouwen onder de 50 jaar met een duidelijk verhoogd risico. Bij een verhoogd risico zal het nut van screening eerder opwegen tegen de nadelen dan bij een gemiddeld risico.²⁵⁰ Zo'n studie zou onderdeel kunnen zijn van onderzoek naar risicostratificatie door daarin ook vrouwen onder de 50 in te sluiten (zie ook 9.1).

8.3 De leeftijdsgrens van 75 jaar

De meeste screeningsprogramma's nodigen vrouwen uit tot zij de leeftijd van 70 jaar bereiken. Alleen in Engeland, Frankrijk, Nederland en Zweden geldt een hogere bovengrens (van 73, 74 of 75 jaar). Engeland kent een systeem van *self-referral*, waarbij oudere vrouwen op eigen initiatief een afspraak kunnen maken voor screening binnen het kader van het bevolkingsonderzoek. Tot 2012 was de stopleeftijd in Engeland 70 jaar en maakte 4 procent van de vrouwen boven de 70 gebruik van de mogelijkheid van screening op eigen initiatief.²⁵¹ In het reguliere bevolkingsonderzoek in Nederland is de deelnamegraad 78 procent in de leeftijdsgroep 70-75 jaar.⁷⁵

Zwaarwegende wetenschappelijke argumenten voor doorgaan met screening ontbreken; er zijn nauwelijks gegevens over de effectiviteit en nut-risicoverhouding van screening van vrouwen boven de 75 jaar. Zij hebben uiteraard een kortere levensverwachting dan jongere vrouwen en een grotere kans dat zij andere ziekten hebben en daaraan overlijden. Screenen zou dan relatief vaak leiden tot overdiagnose. De meeste studies, maar niet alle,²⁵² wijzen uit dat de groeisnelheid van borstkanker afneemt met het stijgen van de leeftijd. In lijn hiermee daalt de frequentie van intervalkanker met de leeftijd.^{75,253,254}

Een argument voor verhoging van de leeftijdsgrens is dat veel vrouwen van 75 jaar nog een gunstige levensverwachting hebben; de helft van hen heeft nog tien jaar of langer te leven. Onderzoek in Nijmegen wees uit dat onder de vrouwen die konden deelnemen aan het bevolkingsonderzoek en de leeftijd van 75 jaar hadden bereikt, ruim drie procent borstkanker kreeg voordat zij 85 jaar werden en dat 30 procent van hen aan deze ziekte overleed binnen een periode van tien jaar na het stellen van de diagnose.²⁵⁵ Dit onderzoek geeft mogelijk geen actueel beeld. Het bestrijkt een periode van meer dan 30 jaar (1975-2008), waarin de behandeling voor borstkanker verbeterd is en het bevolkingsonderzoek werd ingevoerd en uitgebreid voor vrouwen tot en met 75 jaar. Deze omstandigheden hebben geleid tot een belangrijke daling van sterfte aan borstkanker bij vrouwen tussen de 75 en 85 jaar (www.ikn.nl).

De belangrijkste onderbouwing voor de effectiviteit van screening bij ouderen zijn retrospectieve studies naar de samenhang tussen het recent ondergaan hebben van screening en de overlevingsduur van patiënten met borstkanker.^{256,257} Overleving is echter geen adequate uitkomstmaat voor onderzoek naar de effectiviteit van screening, omdat de resultaten door allerlei oorzaken (*lead-time bias*, duurvertekening, selectiebias) vertekend kunnen zijn, terwijl daarmee geen rekening werd gehouden in de studies. Dit blijkt ook wel uit het resultaat

dat de overleving van andere ziekten dan borstkanker ook groter was bij oudere patiënten bij wie borstkanker via screening werd ontdekt.²⁵⁷ Patiëntcontrole-onderzoek met een adequate uitkomstmaat, borstkankersterfte, wijst wel op de effectiviteit van screening beneden de 75 jaar maar niet daarboven.^{258,259}

De commissie stelt vast dat er geen resultaten beschikbaar zijn van gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van screening boven de 75 jaar. Observatief onderzoek met een adequate uitkomstmaat wijst er niet op dat screening boven de 75 jaar effectief is. Het is niet bekend of het eventuele nut van screening boven de 75 opweegt tegen de nadelen. De commissie concludeert dat er geen goede wetenschappelijke argumenten zijn om de leeftijdsgrens van 75 jaar te verhogen.

8.4 Screeningsinterval

Het interval tussen twee screeningsonderzoeken is vastgesteld op twee jaar (paragraaf 7.1). Het streven is erop gericht meer dan 80 procent van de doelgroep 'op tijd' (binnen 24 ± 2 maanden) weer uit te nodigen.⁷⁵ In praktijk lukt het niet altijd de mobiele onderzoekseenheid op tijd in de betreffende woonplaats te plaatsen. Bovendien maakt zo'n 30 procent van de uitgenodigde vrouwen gebruik van de mogelijkheid om de voorgestelde screeningsdatum te verplaatsen. Ook kunnen vrouwen door verhuizing in een ander screeningsschema terecht komen.

In 2011 daalde het percentage 'op tijd uitgenodigd' naar 72, met een grote spreiding tussen de screeningsregio's (41-91 procent).^{11,23} In 2007 was het daadwerkelijke screeningsinterval bij 12 procent van de vervolgonderzoeken ten minste 27 maanden en bij bijna 5 procent ten minste 30 maanden.⁷⁵ In 2012 was 75 procent van de heruitnodigingen 'op tijd'.

Ook kan er diagnostisch *delay* optreden. Volgens een onderzoek in de regio Zuid werd bij 6,5 procent van de 1.503 screeningscarcinomen de diagnose 'borstkanker' meer dan drie maanden na de screeningsuitslag gesteld.²⁶⁰ Er waren grote verschillen tussen ziekenhuizen in dit percentage, met een spreiding van 4 tot 11 procent.

Aannemelijk is dat uitstel van behandeling de prognose van borstkanker verslechtert. Per maand uitstel gaat het om drie tot zes maanden verlies aan levensverwachting volgens berekeningen op basis van klinische gegevens over het natuurlijk beloop van borstkanker.²⁶¹ Aangetoond is dat een te lang screeningsinterval gepaard gaat met een vergroot risico op voortgeschreden borstkanker.⁹⁵

Dit onderstreept dat onnodig uitstel van screening (en behandeling) moet worden vermeden.

De grote regionale verschillen in feitelijk screeningsinterval hebben geleid tot actie om te voldoen aan de norm. De commissie vindt de gebruikelijke rapportage van het *gemiddelde* interval niet informatief. Het percentage vervolgonderzoeken met een daadwerkelijke screeningsinterval van ten minste 27 maanden zegt meer.

8.5 Compressiepaddles, folie

Er zijn onlangs verscheidene studies in Nederland begonnen die op korte termijn meer inzicht kunnen geven hoe mammografie met minder pijn kan worden toegepast, zonder afbreuk te doen aan de kwaliteit van het mammogram en de stralingsdosis. In 2011 werd een vergelijkend onderzoek afgerond naar de twee typen compressieplaten (*paddles*) die in gebruik zijn om de borst stevig aan te drukken bij mammografie.²⁶² Hieruit bleek dat een nieuwer, flexibel type *paddles* ontraden moet worden, omdat zij minder borstweefsel afbeelden dan het klassieke, niet-flexibele type, het klierweefsel naar achteren drukken en het totaal van het borstklierweefsel minder goed afbeelden. Bovendien werd de claim niet waargemaakt dat vrouwen flexibele compressie minder onaangenaam vinden. Een subanalyse bij vrouwen met grotere borsten veranderde de uitkomsten niet.

In een tweede onderzoek wordt een nieuwe, drukgeleide compressiemethode beproefd, waarbij de compressie wordt aangepast aan de grootte en stevigheid van de borst. De eerste resultaten zijn gunstig.²⁶³ Vergeleken met de standaard, krachtgeleide compressiemethode is er een aanzienlijke afname van pijn, vooral van extreme pijn (NRS-score ≥ 7). De beeldkwaliteit van het mammogram blijft hoog. Wel moeten laboranten extra opleiding krijgen om drukgeleide compressie goed toe te passen.

Ook een derde studie, naar het gebruik van folie op de compressieplaat en de *bucky* om meer borstweefsel af te beelden, loopt nog.

8.6 Stralingsbelasting

In de loop der tijd is de stralingsdosis van screeningsmammografie aanzienlijk verminderd. Onderzocht wordt hoe de stralingsdosis verder teruggebracht kan worden zonder afbreuk te doen aan de testprestaties. Een nieuwe technologie, *spectral imaging of photon counting*, is in ontwikkeling om strooistraling dras-

tisch te verminderen. Daarmee lijkt de klierdosis bijna gehalveerd te kunnen worden.²⁶⁴

8.7 Geïnformeerde besluitvorming

Men is vaak geneigd om relatieve kansen (zoals risicoratio's en oddsratio's) te overschatten in vergelijking met absolute kansen (Kreuter, 1999). Het gebruik van absolute kansen in informatiematerialen is van groot belang om te voorkomen dat de voordelen van screening te rooskleurig worden voorgesteld. De nog steeds voorkomende tekst dat vrouwen die meedoen aan de screening 50 procent minder kans hebben om aan borstkanker te overlijden betekent in absolute termen dat een 50-jarige vrouw haar risico om voor haar tachtigste aan borstkanker te overlijden vermindert van 2,6 procent naar 1,3 procent.

Bij een verantwoord screeningsprogramma hoort dat vrouwen eerlijke, begrijpelijke, evenwichtige en toereikende informatie krijgen om goed geïnformeerd te kunnen besluiten wel of niet in te gaan op het screeningsaanbod.²⁶⁵ Wanneer het voorlichtingsmateriaal zowel de voordelen als de nadelen van kankerscreening belicht, neemt men vaker een weloverwogen beslissing. Dit hoeft de deelnamegraad niet te verminderen.²⁶⁶ Maar wat is goed geïnformeerd?

Onder deskundigen, waaronder een patiëntenvertegenwoordiging, is geïnteriseerd wat iedere vrouw moet weten over borstkankerscreening.²⁶⁷ Vervolgens is de voorlichting aangepast. Voor degenen die meer willen weten dan de essentiële informatie is een website beschikbaar (www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoek_borstkanker, geraadpleegd 7 januari 2014). De voorlichtingsmaterialen worden regelmatig geactualiseerd. Onder vrouwen die 50 jaar werden in 2008 leek het wel goed te zitten met de kennis, maar de steekproef was klein en de response slechts 50 procent.²⁶⁸ Onderzocht moet worden of de voorlichting inderdaad tegemoetkomt aan de eis van geïnformeerde besluitvorming.²⁶⁹ Ook is er behoefte aan een Nederlandstalige keuzehulp.

Verbeteringsmogelijkheden op langere termijn

Het huidige bevolkingsonderzoek biedt alle vrouwen in de doelgroep hetzelfde screeningsprogramma aan. De keuze van de doelgroep van het bevolkingsonderzoek is gebaseerd op slechts één risicofactor voor borstkanker, zij het de belangrijkste, namelijk de leeftijd van de vrouw. Maar de kans op het krijgen van borstkanker is niet voor iedereen gelijk. Is het mogelijk iemands risico goed in te schatten en daarmee de doeltreffendheid en doelmatigheid van het bevolkingsonderzoek te vergroten?

9.1 Risicostatificatie

Vroege pogingen om het bevolkingsonderzoek te beperken tot vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker (selectieve screening) bleken geen bestaansrecht te hebben. Op basis van klassieke risicofactoren als kinderloosheid en overgewicht bleek het niet mogelijk om een subgroep samen te stellen voor selectieve screening zonder aanzienlijk verlies aan effectiviteit.^{7,270} Het feit dat borstkanker zich vaak voordoet bij vrouwen die op basis van klassieke risicofactoren geen verhoogd risico zouden hebben, onderstreept dat er nog veel onbekend is.

Mogelijk zouden een verfijndere risicostatificatie en een daarop afgestemd screeningsprogramma de effectiviteit en doelmatigheid van het bevolkingsonderzoek wel kunnen vergroten en de verhouding tussen voordelen en nadelen van screening verbeteren.²⁷¹ Er zijn drie studies gaande om dit alternatief voor selectieve screening te onderzoeken: de KARMA-studie in Stockholm, PROCAS in

Manchester en PRISMA in Nederland (<http://www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/breast-cancer-screening-from-one-size-fits-all-to-a-personalised-risk-based-approach/samenvatting/>).^{272,273}

Door informatie te verzamelen over zoveel mogelijk risicofactoren bij deelnemers aan het bevolkingsonderzoek wordt voor iedere vrouw haar risico geschat. Met computermodellen wordt berekend wat het effect zou zijn als de hoogrisicogroep een intensief screeningsbeleid krijgt aangeboden en de laagrisicogroep juist minder intensieve screening.

Risicomodellen

Al zeker vijfendertig jaar wordt geprobeerd op basis van risicofactoren modellen te ontwikkelen om daarmee iemands (absolute) kans op borstkanker te voorspellen.^{274,275} Bekende voorbeelden zijn het Gail-model en het uitgebreidere, meer op Europa gerichte Tyrer-Cuzick-model.^{276 277} Het lukt echter niet goed om hiermee een scherp onderscheid naar risico te maken. Dit komt deels doordat relatief belangrijke risicofactoren, zoals overgewicht, gewichtstoename en botdichtheid, meestal ontbreken in risicomodellen.²⁷⁸ De matig belangrijke risicofactoren lichamelijke activiteit en alcoholgebruik ontbreken altijd. Bovendien zijn grote verschillen in risico nodig om onderscheid in screeningsaanbod te rechtvaardigen.

Betere risicoschatting is waarschijnlijk mogelijk met omvattender risicomodellen. 'Nieuwe' risicofactoren, zoals de radiologische dichtheid (densiteit) van het borstweefsel en bloedtests op basis van geslachtshormonen, genetische of andere markers zouden toegevoegde waarde kunnen hebben.²⁷⁹ Kandidaatmarkers en risicomodellen moeten gevalideerd worden in grote cohortstudies voordat zij verantwoord toe te passen zijn buiten de setting van wetenschappelijk onderzoek. Het klinisch nut van het model moet vaststaan.^{280,281}

Densiteit van het borstweefsel

Een hoge densiteit betekent dat de borst veel klier- en bindweefsel bevat en relatief weinig vetweefsel. Dit is volgens veel studies een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van borstkanker, onafhankelijk van andere risicofactoren. Daarnaast geldt dat mammografie bij een hoge densiteit minder gevoelig is om borstkanker te ontdekken.²⁸² Klier- en bindweefsel verzwakken röntgenstralen meer dan vetweefsel. Dit versluiert aanwezige afwijkingen en vergroot de kans op intervalkanker sterk.²⁸³ Informatie over de densiteit zou belangrijke gevolgen

kunnen hebben voor individuele aanpassing van de screeningsmethode of het screeningsinterval.

Volgens een Amerikaans onderzoek heeft 6 procent van de vrouwen tussen de 40 en 70 jaar een borstdensiteit van 75 procent of meer.²⁸³ Zij hebben een 4-5 keer zo grote kans op borstkanker als de 27 procent vrouwen met een densiteit van 10 procent of minder.²⁸⁴ Cohortonderzoek met een lange follow-up periode, waarbij de densiteit bepaald wordt tijdens de recrutering van de deelnemers in plaats van op het moment van diagnosestelling, bevestigt dat densiteit een risicofactor voor borstkanker en borstkankersterfte is.^{167,282}

Er zijn na de oorspronkelijke Wolfe-classificatie verscheidene kwalitatieve en kwantitatieve methoden ontwikkeld om de mate van densiteit te bepalen.²⁸⁴ Met digitale screeningsmammografie kan mogelijk het volume dicht weefsel beter bepaald worden, rekening houdend met de compressie van de borst en de projectiehoek. Deze volumetrische methode is gevalideerd met MRI.²⁸⁵ Zij levert mogelijk een betere risicoschatting dan vroegere methoden, maar onderzoek hiernaar is nog gaande. Tot dusver vergroot toevoeging van densiteit aan een risicomodel het vermogen niet sterk genoeg om vrouwen duidelijk te onderscheiden naar hun kans op borstkanker.^{273,286,287}

Bloedtests op genetische varianten

De basis van borstkanker ligt in de ontregeling van biologische processen in epitheelcellen van de borstklier, vooral door de (meestal niet erfelijke) veranderde functie van oncogenen en tumorsuppressorgen. Deze ontregeling gaat gepaard met veranderingen in samenstelling of hoeveelheid van moleculen, zoals DNA, RNA en eiwit. Deze moleculen – in deze context biomarkers genoemd – kunnen met laboratoriumtests gemeten worden in tumorweefsel, bloed of speeksel. Het onderzoek op dit gebied richt zich op het ontwikkelen en op grote schaal valideren van biomarkers met betere testkarakteristieken en het optimaliseren van de testmethodologie. Hiernaast zijn er ontwikkelingen gaande waarbij tumormarkers zichtbaar gemaakt kunnen worden met beeldvormende methoden, zoals PET en MRI.

Een aparte plaats nemen biomarkers in het DNA van de kiembaan (geslachtscellen) in. Zij bepalen de erfelijke aanleg voor borstkanker. Het gaat hier niet alleen om ‘erfelijke borstkanker’ door mutaties in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen. Bij de algemene bevolking is er ook sprake van variatie in erfelijke aanleg, waarbij variatie in de coderende sequentie binnen bepaalde genen of in het aantal kopieën dat een vrouw van een bepaald gen bezit per cel, een indicatie geeft van de kans op borstkanker. Kiembaanbiomarkers zouden in principe gebruikt kun-

nen worden om de selectie van de doelgroep voor screening te verfijnen. Individuele kiembaanbiomarkers hebben echter weinig effect op de kans op borstkanker; juist in combinatie zijn zij bepalend voor dit risico. Onderzoek op dit terrein wordt deels beperkt door de grote variatie in het genoom tussen individuen.

De toegenomen beschikbaarheid van DNA-analyse op grote schaal maakte genoom-brede associatiestudies mogelijk. Hierbij worden bij grote groepen patiënten en controles kenmerkende verschillen onderzocht in het vóórkomen van genetische factoren op het niveau van SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) door duizenden steekproeven tegelijk te nemen uit het hele genoom. Een SNP is een variatie van een nucleotide: een éénlettervariatie in de vier basen (aangeduid als A, C, G, T) waaruit het DNA is opgebouwd. Polymorf betekent dat in (grote) menselijke populaties soms (bijvoorbeeld minimaal 5 procent) de ene en soms een andere nucleotide voorkomt op die plek. Er zijn al miljoenen SNPs in kaart gebracht.

Ook voor borstkanker worden er steeds nieuwe SNPs gevonden.²⁸⁸ Een SNP gaat samen met slechts een kleine stijging of vermindering van het risico op borstkanker. Met combinaties van SNPs hoopt men de risicoschatting te verbeteren. In een onderzoek werden 96 SNPs betrokken die in meta-analyses onderzocht waren.²⁸⁹ Daarvan bleken er 41 significant samen te hangen met het borstkankerrisico. Een modelstudie wees uit dat deze 41 SNPs in combinatie de kans op borstkanker even goed voorspelden als bestaande risicomodellen. Een ander onderzoek liet zien dat een hypothetische screeningsstrategie met 67 genetische varianten, waarbij 24 procent minder vrouwen gescreend hoefde te worden dan in het Britse bevolkingsonderzoek, 14 procent minder gevallen van borstkanker aan het licht bracht.²⁹⁰

Voor SNPs zijn al gen-omgevingsinteracties beschreven.²⁹¹ Verscheidene studies laten zien dat deze interactie tussen SNPs en standaardrisicofactoren zwak is en dat het toevoegen van SNPs aan risicomodellen de risicoschatting matig verbetert.²⁹² Tegen de verwachting in is tot dusver de toegevoegde waarde van SNPs, en van densiteit en SNPs in combinatie, gering.²⁹³

Sommige mutaties nemen een tussenpositie in tussen SNPs en *BRCA1/2*. Zij voorspellen het risico vrij sterk maar lang niet zo sterk als *BRCA1/2*. Een voorbeeld is de mutatie 1100delC in het tumorsuppressorgen *CHEK2*-gen, met een oddsratio van 2,7 voor heterozygote vrouwen en een oddsratio van mogelijk 3,4 voor homozygoten.²⁹³ Eerstegraads familieleden van draagsters hebben eveneens een verhoogd risico op borstkanker.²⁹⁴

Bloedtests op hormoonspiegels

Hoge gehalten aan oestrogenen of androgenen in het bloed zijn risicofactoren voor borstkanker bij postmenopauzale vrouwen.^{295,296} Het gehalte aan geslachtshormonen hangt echter ook samen met sommige andere risicofactoren.^{297,298} Dit lijkt niet te gelden voor densiteit.²⁹⁹ Welke toegevoegde voorspellende waarde hormoonspiegels hebben, moet nog verder onderzocht worden.

9.2 Mogelijkheden om het screeningsprogramma op langere termijn te verbeteren met beeldvormende technieken

Het aanbieden van aanvullende screening aan vrouwen die blijkens de screeningsmammografie dicht borstweefsel hebben lijkt een aantrekkelijke vorm van risicostratificatie. Borstkanker is met mammografie moeilijker te ontdekken bij dicht borstweefsel. Dit geldt voor digitale mammografie evenzeer als voor analoge mammografie.³⁰⁰ Vaker screenen met mammografie heeft waarschijnlijk geen zin;^{283,301} een gevoeliger screeningsmethode mogelijk wel.

Een nadeel van mammografie is dat het tweedimensionale beelden geeft. Mammografie in twee richtingen wordt nu standaard uitgevoerd om het nadeel van overprojectie van structuren te ondervangen, maar doet dit slechts gedeeltelijk. Er worden verschillende beeldvormende technieken onderzocht die mogelijk beter presteren, zoals tomosynthese, MRI en echografie.

9.2.1 *Aanvullende screening met tomosynthese*

Tomosynthese is een techniek waarbij met een aangepaste mammograaf de röntgenbuis een zwaibeweging kan maken (vroeger ook wel planigrafie of tomografie genoemd) om een reeks lagedosisprojecties te maken. Met bepaalde algoritmes kunnen hieruit ‘plakken’ worden gereconstrueerd. Zo kunnen als het ware driedimensionale foto’s gemaakt worden, aanvullend op het reguliere tweedimensionale mammogram.

Dit heeft als voordeel dat overprojecties die relevante structuren kunnen verhullen vaker worden voorkomen. Wellicht minstens zo belangrijk is dat pseudotumoren die tot verwijzing aanleiding kunnen geven, eveneens worden voorkomen. Op de Europese markt dienen zich apparaten van verschillende leveranciers aan met vaak een sterk verschillende opzet en beeldacquisitie.

Onderzoek wijst uit dat met tomosynthese in combinatie met standaardmammografie (2D+3D) vaker borstkanker wordt ontdekt dan met alleen standaardmammografie (2D), terwijl er in de onderzochte gebieden (Oslo en Italië)

minder deelneemsters worden verwezen.³⁰²⁻³⁰⁴ Nadelen zijn voornamelijk de grotere stralingsbelasting, de langere opnametijd, waardoor pijn langer duurt, en de langere leestijd voor radiologen.

In hoeverre deze nadelen zijn te voorkomen hangt af van de ontwikkeling van de zogenaamde *2Dsynthetic+3D* tomosynthese. Hierbij worden de 2D-beelden niet apart geacquireerd maar gereconstrueerd uit de acquisitie voor de tomosynthese. De gereconstrueerde beelden zijn nog niet optimaal, maar daar wordt snel verbetering in verwacht.³⁰⁵ Naar verwachting komt er binnenkort een nieuwe versie beschikbaar die in testprestaties niet onderdoet voor 2D+3D.

Er is nog onvoldoende bewijskracht om over te stappen op aanvullende screening met tomosynthese.³⁰⁶ Nog niet aangetoond is dat het hogere detectiecijfer de kans op intervalkanker vermindert, of het lagere verwijscijfer ook voor Nederland geldt, waar het verwijscijfer al laag is, en bij welke toepassing de kosteneffectiviteitsverhouding optimaal is. Verder zijn er nog geen oplossingen voor bijvoorbeeld de enorme hoeveelheid data, onafhankelijke kwaliteitscontrole, en vooral voor het meest essentiële onderdeel van mammografische screening: vergelijking met het voorgaande onderzoek.

9.2.2 *Aanvullende screening met MRI*

Magnetic resonance imaging (MRI) is een gevoeliger techniek dan mammografie maar heeft vaker foutpositieve resultaten. MRI brengt op een andere manier, zonder ioniserende straling, weefsels in beeld. Voor vrouwen met *BRCA*₁- of *BRCA*₂-mutaties is het nut van aanvullende MRI-screening aangetoond. Dit geldt (nog) niet voor vrouwen met een minder groot risico op borstkanker. Nog niet duidelijk is hoe groot bijvoorbeeld bij bevolkingsonderzoek de voordelen van aanvullende MRI bij een hoge borstdensiteit zijn in termen van minder borstkankersterfte, en of deze voordelen wel opwegen tegen de nadelen.

In 2012 is in Nederland een gerandomiseerde studie begonnen naar de waarde van aanvullende MRI voor deelneemsters aan het reguliere bevolkingsonderzoek die een negatief mammogram hebben en een hoge borstdensiteit (75 procent of meer).³⁰⁷ Deze zogeheten DENSE-trial beoogt de effectiviteit van deze interventie te bepalen in termen van vermindering van het aantal intervalkankers. Dit eindpunt benadert de gewenste uitkomstmaat 'vermindering van borstkankersterfte' het best. Secundaire onderzoeksvragen betreffen de deelnamegraad, de kosteneffectiviteit en de kwaliteit van leven. Omdat er drie screeningsronden nodig zijn, zal de DENSE-trial betrekkelijk lang duren, in totaal acht jaar.

9.2.3 Aanvullende screening met echografie

Bij 2.662 Amerikaanse vrouwen met dicht klierweefsel en ten minste een andere risicofactor is onderzocht hoe vaak borstkanker werd ontdekt in drie jaarlijkse screeningsronden, bestaande uit mammografie en echografie.³⁰⁸ Een subgroep onderging aansluitend MRI (met contrast). Binnen een jaar na de screening werd bij 111 vrouwen borstkanker vastgesteld: 59 met mammografie, 91 met mammografie gecombineerd met echografie. De sensitiviteit steeg daarmee van 53 naar 76 procent, en met MRI naar 100 procent. Het aantal foutpositieve screeningsresultaten steeg echter ook: door aanvullende echografie steeg het verwijscijfer van 11 naar 27 procent in de eerste screeningsronde en van 9 naar 17 procent in vervolgronden. Verwijzing leidde vaak tot invasieve diagnostiek: het percentage deelneemsters die biopsie ondergingen steeg van 2 naar 10 procent in de eerste ronde en van 2 naar 7 procent in vervolgronden. Van de vrouwen met aanvullende MRI werd 36 procent verwezen en onderging 13 procent biopsie. De onderzoekers concludeerden dat toevoeging van echografie of MRI aan mammografie leidt tot het vaker opsporen van borstkanker bij vrouwen met een verhoogd risico, zij het ten koste van extra foutpositieven. Bovendien is echografie tijdrovend. Echografie van beide borsten, inclusief de beoordeling, vergt zo'n 19 minuten.³⁰⁹

De extra opbrengst biedt echter weinig voordeel als die grotendeels bestaat uit sluimerende tumoren die, in een situatie zonder aanvullende screening, niet tot klachten en sterfte zouden hebben geleid.³⁰⁷ Meer is niet per se beter.³¹⁰ Het gaat uiteindelijk om het verminderen van borstkankersterfte. Of het beoogde effect inderdaad optreedt, kon niet worden onderzocht in dit niet-gerandomiseerde onderzoek.³⁰⁸ of in een recent retrospectief onderzoek.³¹¹ Nu het beoogde effect dus nog niet vastgesteld is, valt nog niet te zeggen of dit wel opweegt tegen de nadelen van het extra aantal foutpositieve screeningsuitslagen en biopsieën. Dit maakt aanvullende echografie als screeningsmethode alleen gerechtvaardigd binnen het kader van goed opgezet wetenschappelijk onderzoek.

9.2.4 3D-echografie

Van 3D-echografie (ABUS, *automated breast ultrasound*) als aanvulling op mammografie bij vrouwen met dicht borstweefsel wordt veel verwacht.³¹² Het zou de hoge sensitiviteit van handmatige echografie voor borstkanker evenaren en niet behept zijn met de slechte standaardisatie en reproduceerbaarheid van de conventionele methode. 3D-echografie is ook minder tijdrovend en vergt 5-7

minuten per borst. Er is nog weinig onderzoek gedaan met 3D-echografie onder vrouwen uit de algemene bevolking.³¹³ Onder Britse supervisie is een screeningstrial gaande waarin digitale screening in combinatie met 3D-echografie wordt vergeleken met digitale screening alleen (met een *matched-pair design*).³¹² De trial moet 22.000-25.000 vrouwen met hoge densiteit (>50%) omvatten.

9.2.5 Computerondersteunde screening

Er zijn verschillende vormen van computerondersteunde screening (CAD, *computer-aided detection*). In de eerste plaats kan CAD dienen om relevante afwijkingen niet over het hoofd te zien (perceptie). Daarnaast zijn er CAD-vormen in ontwikkeling die kunnen helpen bij de interpretatie van gevonden afwijkingen (analyse), bijvoorbeeld door de kans op aanwezigheid van ziekte te presenteren of door vergelijkbare afwijkingen met bekende diagnoses te tonen. Bij het Nederlandse bevolkingsonderzoek wordt geen CAD gebruikt.

Voor de vraag of CAD effectief kan zijn in Nederland zijn de uitkomsten van de vele Amerikaanse studies weinig relevant.³¹⁴ De reden is dat CAD in de VS uitsluitend gebruikt wordt om perceptiefouten te vermijden. De radioloog neemt dan eerst een beslissing zonder CAD en kan daarna zo nodig extra verwijzen als CAD iets verdachts aangeeft. Het is daar echter niet toegestaan om terug te komen op een verwijsbeslissing als CAD niets aangeeft. Zo kan de specificiteit van CAD alleen maar dalen en de sensitiviteit alleen maar stijgen.

Verscheidene studies tonen aan dat CAD de sensitiviteit vergroot als aanvulling op de beoordeling van mammogrammen door een radioloog (*single reading*). Er zijn echter nauwelijks studies naar de waarde van CAD vergeleken met de (in Nederland) bestaande praktijk van dubbele, onafhankelijke beoordeling door twee radiologen (*double reading*).

In een gerandomiseerde trial in Engeland waaraan ruim 30.000 vrouwen deelnamen werd *double reading* vergeleken met beoordeling door een radioloog die CAD gebruikte.³¹⁵ CAD vergrootte de (relatieve) sensitiviteit niet ondanks een wat groter verwijscijfer. Een aan deze trial gekoppelde economische analyse wees uit dat CAD het Britse bevolkingsonderzoek waarschijnlijk niet kosteneffectiever kan maken als het niet beter presteert, bijvoorbeeld door verlaging van het verwijscijfer.³¹⁶ Een systematische review leidde tot de conclusie dat er nog onvoldoende bewijskracht is dat CAD ten minste even goed presteert als dubbele, onafhankelijke beoordeling door twee radiologen.³¹⁷

Door digitalisering van de screeningsmammografie worden CAD-programma's steeds beter. Vooral interactieve CAD lijkt veelbelovend maar is nog

niet in een klinische setting getest.³¹⁸ Of CAD ook leidt tot een betere screeningsmethode moet nog blijken uit formele evaluatie van het klinisch nut.³¹⁹

9.2.6 Overige beeldvormende technieken

Er dienen zich regelmatig nieuwe technieken aan die voordelen zouden hebben ten opzichte van mammografie, zoals thermografie (*digital infrared thermal imaging*, DITI), optische mammografie, borst-specifieke gamma'sweergave (BSGI), positronemissie mammografie (PEM), elastografie, *computerized breast imaging* (CBI), elektrische impedantiescanning (EIS), *photoacoustic mammoscopy* (PAM).^{320,321} Er is ook een ruim commercieel aanbod op het internet. Uit enquêteonderzoek blijkt dat respondenten de positieve reclameboodschap (voor thermografie, EIS en CBI) overtuigend vinden en er een aantrekkelijk alternatief voor mammografie in zien.³²² De meeste technieken zijn eerder in concurrentie met *breast MRI* dan een alternatief voor screeningsmammografie.

Een samenvattende studie van zestig publicaties leidde tot de conclusie dat er onvoldoende bewijskracht is voor de bruikbaarheid van deze doorgaans nog erg prille technieken als zelfstandige of aanvullende screeningsmethode.³²³ Bovendien hebben sommige technieken (BSGI, PEM) het nadeel van een 20-30 keer grotere stralingsbelasting dan digitale mammografie.³²⁴

De commissie concludeert dat er onder deze nieuwe technieken geen concurrent in aankomst is die de resultaten van screeningsmammografie kan evenaren.

9.3 Overdiagnose en overbehandeling zo mogelijk voorkomen

Diagnostiek en behandeling vallen strikt genomen buiten het domein van bevolkingsonderzoek maar is hier wel aan de orde omdat dit natraject de nut-risicoverhouding van screening mede bepaalt. Voorkomen moet worden dat een eenzijdig accent op het vergroten van de screeningssensitiviteit slechts leidt tot meer overdiagnose.³²⁵

9.3.1 Is overdiagnose te beperken?

Borstkanker en vooral DCIS worden met digitale mammografie vaker ontdekt dan met analoge screening (bijlage E, tabel 2). Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de aard van de extra gevonden gevallen. Volgens een studie in Zuidoost Nederland ging het vooral om laaggradige DCIS.³²⁶ Dit kan wijzen op overdiagnose, te meer daar een studie uitwees dat digitale screening het aantal

intervalkankers niet verminderde.³²⁷ Een grotere, landelijke studie laat zien dat de meeropbrengst van digitale screening niet alleen DCIS betreft maar ook kleine invasieve borstkanker.³²⁸ Een ander onderzoek gaf geen aanwijzing dat digitale screening leidt tot het vaststellen van meer laaggradige DCIS.³²⁸ Nader onderzoek moet hierover uitsluitsel geven. Een vraag hierbij is of de detectiedrempel kan worden verhoogd.

Andere mogelijke nadelen van screening met digitale mammografie, zoals meer foutpositieve uitkomsten en meer diagnostische verrichtingen,³²⁸⁻³³⁰ zijn eveneens nog onvoldoende gekwantificeerd. Nader onderzoek verdient aanbeveling.³³¹

Met oog op beperking van overbehandeling worden in Engeland en Nederland gerandomiseerde trials voorbereid om bij DCIS met maligniteitsgraad 1 de gangbare therapie te vergelijken met afwachtend beleid.³³²

Screeningscarinomen hebben een gunstiger prognose dan borstkanker met dezelfde kenmerken die niet via screening maar naar aanleiding van klachten aan het licht komt.¹⁴⁰ Onderzoek hiernaar zou overbehandeling kunnen terugdringen en is hard nodig. Moleculaire tests die biologisch agressieve en niet-agressieve borstkanker beter zouden kunnen onderscheiden dan klassieke prognostische kenmerken alleen, verdienen valideringsonderzoek.³²⁵

9.3.2 *Is radiotherapie altijd en in volle omvang nodig?*

Radiotherapie is een belangrijk onderdeel van de behandeling. Omdat de kans op het terugkeren van borstkanker na een sparende operatie afhangt van de leeftijd wordt onderzocht of bij oudere patiënten met een vroeg stadium van borstkanker nabestraling nodig is.³³³ Het is duidelijk dat bij een belangrijk deel van de patiënten bestraling (of adjuvante chemotherapie) niet nodig is. Helaas ontbreken gevalideerde selectiecriteria om in individuele gevallen met grote zekerheid de noodzaak van bestraling te voorspellen.

Hypofractioneren (toepassen van een korter, intensiever bestralingschema) verkort de behandeling en vermindert de fysieke belasting voor veel patiënten (pT_{1-3a}N₀₋₁M₀) en de logistiek in het ziekenhuis. In verscheidene trials zijn conventionele nabestraling (25 fracties van 2 Gy) en kortere schema's (13-16 fracties) onderzocht. Er bleek na tien jaar follow-up geen verschil in het opnieuw optreden van borstkanker, overleving, cosmetisch resultaat en bijwerkingen.³³⁴ Ondanks de grotere dosis per fractie in het gehypofractioneerde schema is de harddosis niet groter dan in het 25x-schema. De duur van de gebruikelijke nabestralingsperiode na borstsparende operatie van 6 tot 7 weken is inmiddels in bijna

alle centra in Nederland teruggebracht tot 3 tot 4 weken. Het *boost*-schema is aangepast, van acht naar vijf bestralingen in het 16x-schema.

Het in het Verenigd Koninkrijk toegepaste 15x-schema van drie weken wordt in de FAST-FORWARD-trial vergeleken met een 5x-schema, vijf werkdagen in één week (www.cancerresearchuk.org). De trial loopt tot voorjaar 2016.

Een andere ontwikkeling die de nadelen van radiotherapie zou kunnen verminderen zonder afbreuk te doen aan de voordelen, is intraoperatieve radiotherapie (IORT). IORT is een experimentele bestralingsmethode voor patiënten met vroege borstkanker die in aanmerking komen voor sparende chirurgie. Na het verwijderen van de tumor wordt nog tijdens de operatie het tumorbed van binnenuit gericht bestraald. Als deze eenmalige procedure effectief blijkt te zijn, kan de gebruikelijke uitwendige nabestraling gedurende 3-4 weken achterwege blijven. IORT vermijdt bijna geheel blootstelling van het naburige borstweefsel, hart, longen en slokdarm aan straling. De voorlopige resultaten zijn hoopvol wat betreft het voorkómen van uitzaaiingen in andere organen, overleving en bijwerkingen zoals pijn of huidverharding.^{335,336} Maar na ruim vijf jaar follow-up bleek IORT de terugkeer van borstkanker in de aangedane borst minder effectief te voorkomen dan de standaardprocedure. Nader onderzoek moet uitwijzen welke subgroep profijt kan hebben van IORT.

Beantwoording adviesaanvraag

10.1 Hoe effectief is het huidige bevolkingsonderzoek in Nederland?

In 1989 werd in Nederland begonnen met de geleidelijke invoering van een bevolkingsonderzoek naar borstkanker. De verwachting was dat dankzij dit screeningsprogramma op den duur, rond het jaar 2015, jaarlijks 700 vrouwen minder aan borstkanker zouden overlijden dan het geval zou zijn zonder bevolkingsonderzoek. Deze verwachting was gebaseerd op de uitkomsten van buitenlandse screeningstrialen en proefbevolkingsonderzoeken in Utrecht en Nijmegen.

Inmiddels munt het Nederlandse bevolkingsonderzoek uit door zijn hoge deelnamegraad, lage verwijscijfer en hoge positief voorspellende waarden. De commissie concludeert dat het gunstige effect van het bevolkingsonderzoek op borstkankersterfte blijft voldoen aan de aanvankelijke verwachtingen, ook al zijn de omstandigheden in de loop der tijd veranderd, met name door het beschikbaar komen van betere behandeling voor borstkankerpatiënten.

Borstkankersterfte daalde tussen 1989 en 2011 van 39 naar 27 per 100.000 vrouwen (alle leeftijden) in Nederland. Hoeveel van deze daling van 31 procent er op het conto van het bevolkingsonderzoek geschreven mag worden, is moeilijk te meten. Op basis van computermodellering wordt geschat dat ongeveer de helft (16 procent) aan het bevolkingsonderzoek is toe te schrijven en de rest aan betere therapie. Dit betekent dat het huidige bevolkingsonderzoek jaarlijks het overlijden van gemiddeld 775 vrouwen aan borstkanker voorkomt en dus voldoet aan de verwachting.

10.2 Hoe groot zijn de nadelen in Nederland?

Screening vervroegt de diagnose. De betreffende vrouw weet dan een aantal jaren eerder dat zij borstkanker heeft. In drie van de vier gevallen staat daar geen voordeel tegenover in termen van gewonnen levensjaren, mogelijk wel minder ingrijpende therapie. De kwaliteit van leven kan verder benadeeld worden door de angst en onzekerheid die een afwijkende screeningsuitslag en de daarop volgende nadere diagnostiek teweegbrengen, ook als uiteindelijk geen borstkanker wordt vastgesteld. De kans op zo'n foutpositieve testuitslag is per screening wel klein in Nederland (1,7 procent van de deelnemers in 2012, tegen ruim boven de 10 procent in de VS bijvoorbeeld) maar kan oplopen tot ruim 15 procent voor vrouwen die gedurende de gehele periode van 26 jaar elke twee jaar meedoen.

Het voor een vrouw belangrijkste nadeel van borstkankerscreening is overdiagnose. Dit houdt in dat een tumor wordt vastgesteld en behandeld die zonder screening nooit bij haar leven tot klachten zou hebben geleid. In Nederland gaat het om ruim acht procent van de via screening vastgestelde gevallen van borstkanker.

De commissie acht de kans gering dat behandeling voor borstkanker op termijn leidt tot oversterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker. Omdat bijvoorbeeld hartschade door bestraling of chemotherapie eerst op langere termijn kan optreden blijven studies met een lange looptijd geboden.

10.3 Hoe verhoudt het nut zich tot de nadelen?

In het Nederlandse bevolkingsonderzoek moeten er 1.200 vrouwen een keer mammografie ondergaan om te voorkomen dat één vrouw aan borstkanker overlijdt. Wanneer de screening voorkomt dat een vrouw overlijdt aan borstkanker zal zij niet de terminale ziektefase ondergaan en gemiddeld 16,5 levensjaren winnen. Een kosteneffectiviteitsanalyse wijst uit dat de kosten per gewonnen levensjaar 1.600 euro bedragen. Het huidige bevolkingsonderzoek voorkomt jaarlijks bij gemiddeld 775 vrouwen dat zij overlijden aan borstkanker. Dit aantal is twee tot drie keer zo groot als het geschatte aantal vrouwen met overdiagnose.

De commissie concludeert dat er via screening minder vrouwen sterven aan borstkanker. Die reductie is belangrijk groter dan de omvang van ongunstige effecten door met name overdiagnose en foutpositieve screeningsuitkomsten.

10.4 Wat zijn de verbeteringsmogelijkheden op korte termijn?

Volgens de commissie zijn er geen wetenschappelijke gronden voor aanpassing van de leeftijdsgrenzen van de doelgroep, het screeningsinterval of de screeningsmethode. De commissie ziet geen heil in weer een onderzoek naar de effectiviteit van screening van vrouwen onder de 50 jaar, ongeacht hun risico op borstkanker. Wel beveelt zij aan om in het kader van studies naar risicostratificatie te onderzoeken of selectieve screening van vrouwen onder de 50 met een verhoogd risico op borstkanker mogelijk en wenselijk is.

Na verlaging van de verwijdsrempel en de invoering van digitale screeningsmammografie is het verwijscijfer gestegen en wordt vaker borstkanker vastgesteld. Maar ook is het aantal foutpositieve verwijzingen gestegen (bijlage E, tabel 2). Dit vraagt om nader onderzoek. Om de last van verwijzing naar een mammopoli voor de betrokken vrouwen en de gezondheidszorg te verkleinen wordt een alternatieve verwijspprocedure onderzocht voor vrouwen met een screeningsuitslag waarbij de verdenking op borstkanker laag is (BI-RADS-0). Als de resultaten gunstig uitvallen kan invoering van de optimale verwijfsstrategie de last van foutpositieve verwijzingen aanzienlijk verminderen.

Uit onderzoek blijkt dat vrouwen met een foutpositieve screeningsuitslag na de diagnose ‘goedaardige borstafwijking’ vaak toch nog weer poliklinische controle ondergaan. De commissie vindt nader onderzoek geboden om de begeleiding van deze vrouwen te verbeteren.

Er lopen verscheidene studies in Nederland die op korte termijn meer inzicht kunnen geven hoe mammografie met minder pijn kan worden toegepast, zonder afbreuk te doen aan de kwaliteit van het mammogram en de stralingsdosis.

10.5 Wat zijn de verbeteringsmogelijkheden op middellange termijn?

10.5.1 *Risicostratificatie*

Het huidige bevolkingsonderzoek biedt alle vrouwen in de doelgroep hetzelfde screeningsprogramma aan. De keus van de doelgroep is gebaseerd op slechts één risicofactor voor het krijgen van borstkanker: de leeftijd van de vrouw. Afstemming van de screening op de schatting van het individuele borstkankerrisico lijkt aantrekkelijk om de effectiviteit en doelmatigheid van het bevolkingsonderzoek te kunnen vergroten. Met bestaande risicomodellen lukt het echter nog niet goed om een scherp onderscheid naar risico te maken. Betere risicoschatting is waarschijnlijk mogelijk met omvattender modellen. Vooral risicofactoren als dicht-

heid van het borstweefsel en bloedtests op genetische varianten en geslachtshormonen zouden aanvullende waarde kunnen hebben. Er is veel onderzoek gaande naar kandidaatmarkers en de validiteit van nieuwe modellen. Ook zijn er nog vragen over de logistiek van risicostratificatie binnen bevolkingsonderzoek en de acceptatie en effecten van het aanbieden van intensieve screening (lagere startleeftijd, aanvullende screeningsmethode) aan de hoogrisicogroep en minder intensieve screening aan de laagrisicogroep.

10.5.2 *Tomosynthese*

Tomosynthese is een nieuwe techniek waarbij aanvullend op het reguliere tweedimensionale mammogram als het ware driedimensionale foto's van de borst worden gemaakt. Tomosynthese is een veelbelovende techniek om de testprestaties van de screening verder te verbeteren. Nadelen zijn vooralsnog de grotere stralingsbelasting, de langere opnametijd, waardoor pijn langer duurt, en de langere leestijd voor radiologen. Er zijn nog belangrijke problemen op te lossen voordat proefbevolkingsonderzoek aan de orde is.

Aanbevelingen

11.1 Aanbevelingen voor het beleid

- 1 De commissie concludeert dat het bevolkingsonderzoek in Nederland aanzienlijke gezondheidswinst oplevert. Zij beveelt aan om het bevolkingsonderzoek voort te zetten en verder te verbeteren.
- 2 Er is onvoldoende bewijskracht voor aanpassing van de leeftijdsgrenzen van 50 en 75 jaar (in het huidige screeningsprogramma op basis van leeftijd, ongeacht het borstkankerrisico, paragraaf 8.2 en 8.3).
- 3 Regionale verschillen, zoals in het feitelijke screeningsinterval (paragraaf 8.4), dienen verder verkleind te worden. Actuele informatie over de resultaten in de jaarlijkse evaluatierapporten kan dit streven ondersteunen.
- 4 De digitalisering van het screeningsprogramma kan de kwaliteitsborging, monitoring en evaluatie verder verbeteren, onder meer door snellere beschikbaarheid van informatie. Hierbij past het ontwikkelen van een revisiemethode waarbij voorkennis uitgesloten is (6.5.3).
- 5 Betrek de BI-RADS-codering in de evaluatierapporten; dit kan de monitoring verbeteren.
- 6 Evenwichtige voorlichting en geïnformeerde besluitvorming over wel of niet meedoen aan screening vragen blijvende aandacht (paragraaf 8.7).

11.2 Aanbevelingen voor verder onderzoek

- 1 Onderzoek waarom vrouwen met een foutpositief gebleken screeningsuitslag zo vaak en zo lang onder poliklinische nacontrole blijven en niet terugverwezen worden naar het screeningsprogramma (6.5.1).
- 2 Onderzoek de mogelijkheid en wenselijkheid van risicostratificatie (paragraaf 9.1). Betrek in dit onderzoek vrouwen onder de 50 jaar met een verhoogd risico op borstkanker in vergelijking met leeftijdgenoten (paragraaf 8.2).
- 3 Onderzoek de omvang en redenen van opportunistische screening (paragraaf 2.2).
- 4 Onderzoek de optimale tumordetectiedrempel (paragraaf 9.3). Heeft de stijgende borstkankerdetectie via digitale screening de kans op intervalekanker verkleind?
- 5 Onderzoek de intrinsiek betere prognose van screeningscarcinomen dan borstkanker met dezelfde kenmerken die niet via screening gevonden zijn (paragraaf 9.3). Dit zou overbehandeling kunnen verminderen.
- 6 Onderzoek prognostische kenmerken op basis waarvan kan worden vastgesteld of postoperatieve radiotherapie nodig is.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: 2008/05. Internet: www.gr.nl.
 - 2 Geuns HA van. Waarde bevolkingsonderzoek op tuberculose. Medisch Contact 1983; 29: 891-893.
 - 3 Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included. BMJ 2013; 346: f385.
 - 4 Baum M, Thornton H, Götzsche PC, Bewley S, Jørgensen KJ, Barratt A e.a. Breast cancer awareness month. Still awaiting screening facts. BMJ 2010; 341: c6152.
 - 5 Götzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1): CD001877.
 - 6 Bonneux LG, Autier P. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker loont niet: screening heeft nauwelijks invloed op sterfte. Ned Tijdschr Geneesk 2011; 155(35): A3774.
 - 7 Gezondheidsraad. De vroege opsporing van borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 1987: 1987/09. Internet: www.gr.nl.
 - 8 Gezondheidsraad. Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: 2002/03. Internet: www.gr.nl.
 - 9 Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/10 WBO. Internet: www.gr.nl.
 - 10 Gelder R de, Heijnsdijk EAM, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 compared to the effects of adjuvant systematic therapy. In: de Gelder R, editor. Predicting the benefits and harms of breast cancer screening. Rotterdam: Thesis, Erasmus University; 2012: 113-132.
-

- 11 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. LETB rapportage 2012. Belangrijkste resultaten 2010 bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam: Erasmus MC, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Radboud Universiteit Nijmegen, afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA.; 2012.
- 12 Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007; 146(7): 502-510.
- 13 Fletcher SW, Elmore JG. False-positive mammograms--can the USA learn from Europe? *Lancet* 2005; 365(9453): 7-8.
- 14 Hofvind S, Thoresen S, Tretti S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer* 2004; 101(7): 1501-1507.
- 15 Njor SH, Olsen AH, Schwartz W, Vejborg I, Lyng E. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen* 2007; 14(2): 94-97.
- 16 Puliti D, Miccinesi G, Zappa M. More on screening mammography. *N Engl J Med* 2011; 364(3): 284-285.
- 17 Salas D, Ibanez J, Roman R, Cuevas D, Sala M, Ascunce N e.a. Effect of start age of breast cancer screening mammography on the risk of false-positive results. *Prev Med* 2011; 53(1-2): 76-81.
- 18 Landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Optimalisatiestudie 1999-2001. Rotterdam/ Nijmegen: Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) en Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB); 2002.
- 19 Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek AL e.a. Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(10): 748-754.
- 20 Timmers JM, van Doorne-Nagtegaal HJ, Zonderland HM, van Tinteren H, Visser O, Verbeek AL e.a. The Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) in the Dutch breast cancer screening programme: its role as an assessment and stratification tool. *Eur Radiol* 2012; 22(8): 1717-1723.
- 21 Timmers J, den Heeten G, Zonderland H, Verbeek A, Broeders M. Veranderingen in bevolkingsonderzoek borstkanker. *Huisarts Wet* 2012; 55(7): 296-300.
- 22 Louwman WJ, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, van de Sangen MJ, Nieuwenhuizen GAP, Voogd AC. Mammacarcinoom in onze IKZ-regio; Factsheet op basis van gegevens uit de Kankerregistratie van het IKZ, 2010 en 2011. Eindhoven: IKZ; 2013.
- 23 LETB. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990-2012. LETB XIII. Rotterdam/Nijmegen: Erasmus MC/UMC St Radboud (ter perse); 2014.
- 24 Council of the European Union (16 December 2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *OJ L* 2004; 327: 34-38.
- 25 Karsa L von, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M e.a. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening - First Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
-

- 26 Lyng E, Tornberg S, von KL~~2222~~, Segnan N, van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer* 2012; 48(5): 743-748.
- 27 Giordano L, Von Karsa L, Tomatis M, Majek O, de Wolf C, Lancucki L e.a. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 72-82.
- 28 Broeders MJ, Scharpantgen A, Ascunce N, Gairard B, Olsen AH, Mantellini P e.a. Comparison of early performance indicators for screening projects within the European Breast Cancer Network: 1989-2000. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(2): 107-116.
- 29 Fabri V, Remacle A, Boutsen M. Programma Borstkankerscreening. Vergelijking van de eerste drie rondes 2002-2003, 2004-2005 en 2006-2007. Rapport nr. 7 van het Intermutualistisch Agentschap. Brussel: 2010. Internet: www.nic-ima.be.
- 30 Nunen K van, van der Burg M, Teughels S, van Hal G. Preventiebonus borstkankerscreening bij huisartsen en gynaecologen uit de regio Zuiderkempen. Universiteit Antwerpen; 2011.
- 31 Majek O, Danes J, Skovajsova M, Bartonkova H, Buresova L, Klimes D e.a. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organised programme. *BMC Public Health* 2011; 11: 288.
- 32 Boncz I, Sebestyen A, Pinter I, Battyany I, Ember I. The effect of an organized, nationwide breast cancer screening programme on non-organized mammography activities. *J Med Screen* 2008; 15(1): 14-17.
- 33 Gelder R de , Bulliard JL, de Wolf C, Fracheboud J, Draisma G, Schopper D e.a. Cost-effectiveness of opportunistic versus organised mammography screening in Switzerland. *Eur J Cancer* 2009; 45(1): 127-138.
- 34 Autier P, Ait OD. Determinants of the number of mammography units in 31 countries with significant mammography screening. *Br J Cancer* 2008; 99(7): 1185-1190.
- 35 Smith-Bindman R, Ballard-Barbash R, Miglioretti DL, Patnick J, Kerlikowske K. Comparing the performance of mammography screening in the USA and the UK. *J Med Screen* 2005; 12(1): 50-54.
- 36 Palencia L, Espelt A, Rodriguez-Sanz M, Puigpinos R, Pons-Vigues M, Pasarin MI e.a. Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program. *Int J Epidemiol* 2010; 39(3): 757-765.
- 37 Bihrmann K, Jensen A, Olsen AH, Njor S, Schwartz W, Vejborg I e.a. Performance of systematic and non-systematic ('opportunistic') screening mammography: a comparative study from Denmark. *J Med Screen* 2008; 15(1): 23-26.
- 38 Hofvind S, Yankaskas BC, Bulliard JL, Klabunde CN, Fracheboud J. Comparing interval breast cancer rates in Norway and North Carolina: results and challenges. *J Med Screen* 2009; 16(3): 131-139.
- 39 Hofvind S, Geller BM, Skelly J, Vacek PM. Sensitivity and specificity of mammographic screening as practised in Vermont and Norway. *Br J Radiol* 2012; 85(1020): e1226-e1232.
-

- 40 Koning HJ de, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, Boer R, Collette HJA, Verbeek AL. De kosten en effecten van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg Erasmus Universiteit Rotterdam. Instituut Sociale Geneeskunde Katholieke Universiteit Nijmegen. Prevention, Vakgroep Gezondheidszorg en Epidemiologie Rijksuniversiteit Utrecht; 1990.
- 41 Gelder R de. Predicting the benefits and harms of breast cancer screening: current debates and future directions. Table 8.2 p170 [Proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit.
- 42 Götzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355(9198): 129-134.
- 43 Duffy S, Tabár L, Smith RA. The mammographic screening trials: commentary on the recent work by Olsen and Götzsche. *J Surg Oncol* 2002; 81(4): 159-162.
- 44 Duffy SW. Interpretation of the breast screening trials: a commentary on the recent paper by Götzsche and Olsen. *Breast* 2001; 10(3): 209-212.
- 45 Miller AB. Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9299): 2164-2168.
- 46 Holmberg L, Duffy SW, Yen AM, Tabár L, Vitak B, Nyström L e.a. Differences in endpoints between the Swedish W-E (two county) trial of mammographic screening and the Swedish overview: methodological consequences. *J Med Screen* 2009; 16(2): 73-80.
- 47 Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004; 33(1): 43-55.
- 48 Veen WA van, Knottnerus JA. Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker; een advies van de Gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(22): 1023-1026.
- 49 Glasziou P, Houssami N. The evidence base for breast cancer screening. *Prev Med* 2011; 53(3): 100-102.
- 50 The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. London: A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England); 2012.
- 51 Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S e.a. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341(8851): 973-978.
- 52 Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9310): 909-919.
- 53 Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19(5): 1009-1018.
- 54 Tryggvadóttir L, Sigvaldason H, Olafsdóttir GH, Jonasson JG, Jonsson T, Tulinius H e.a. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920-2000. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(2): 116-122.
-

- 55 Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004; 363(9414): 1007-1016.
- 56 Huis M van. Cohortvruchtbaarheid van niet-westers allochtone vrouwen. *Bevolkingstrends*. Voorburg: Bevolkingstrends. CBS; 2013.
- 57 Nab H, Mulder P, Crommelin M, van der Heijden L, Coebergh J. Veranderingen in de incidentie van borstkanker per geboortecohort in Zuidoost-Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139(7): 332-335.
- 58 Soerjomataram I, Pukkala E, Brenner H, Coebergh JW. On the avoidability of breast cancer in industrialized societies: older mean age at first birth as an indicator of excess breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111(2): 297-302.
- 59 Talma H, Schönbeck Y, van Dommelen P, Bakker B, van Buuren S, Hirasings RA. Trends in menarcheal age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *PLoS One* 2013; 8(4): e60056.
- 60 Eaton SB, Pike MC, Short RV, Lee NC, Trussell J, Hatcher RA e.a. Women's reproductive cancers in evolutionary context. *Q Rev Biol* 1994; 69(3): 353-367.
- 61 Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE e.a. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278(17): 1407-1411.
- 62 Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; Epub ahead of print.
- 63 Grundy A, Richardson H, Burstyn I, Lohrisch C, Sengupta SK, Lai AS e.a. Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occup Environ Med* 2013; 70(12): 831-838.
- 64 Gezondheidsraad. *Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?* Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatienr 2006/15. Internet: www.gr.nl.
- 65 Gezondheidsraad. *Ethanol (ethyl alcohol)*. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/06OSH. Internet: www.gr.nl.
- 66 Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer* 2009; 45(9): 1649-1653.
- 67 Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9382): 419-427.
- 68 Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M e.a. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 573-587.
- 69 Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MW, Visser O, van Leeuwen FE. Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? *J Clin Oncol* 2007; 25(31): 5038-5039.
- 70 Louwman WJ, Voogd AC, van Dijk JA, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Pruijt JF e.a. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008; 19(1): 97-106.
- 71 Paap E, Broeders MJ, van SG, Otten JD, Verbeek AL. Large increase in a Dutch woman's lifetime risk of developing breast cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(11): 1485-1487.
-

- 72 Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer* 2008; 123(8): 1929-1934.
- 73 Broeders MJM, van Kalken PJF, Paap E, Ten Voorde M, Kroeze-Voogd EH, Dunning-van Faassen L. Verdienende studie naar leeftijdsverlaging binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker. Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek. Bevolkingsonderzoek oost, Business unit Borstkanker Enschede. Bevolkingsonderzoek Noord; 2012.
- 74 Voogd AC, Repelaer van Driel OJ, Roumen RMH, Crommelin MA, van Beek MW, Coebergh JWW. Changing attitudes towards breast-conserving treatment of early breast cancer in the Southeastern Netherlands: results of a survey among surgeons and a registry-based analysis of patterns of care. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 134-138.
- 75 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990-2007. Rotterdam: Erasmus MC, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg; LETB XII, 2009.
- 76 Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, Roukema JA. Wel degelijk gunstig effect van borstkankerscreening op de trend in mammasparende chirurgie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002; 146(36): 1712.
- 77 Struikmans H, Aarts MJ, Jobsen JJ, Koning CCE, Poortmans PMP, Louwman MWJ e.a. Trends in toepassing van primaire radiotherapie voor kanker in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012; 156(12): 508-513.
- 78 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
- 79 Hurvitz SA, Hu Y, O'Brien N, Finn RS. Current approaches and future directions in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(3): 219-229.
- 80 Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF e.a. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4): 625-651.
- 81 Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T e.a. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011; 260(3): 658-663.
- 82 Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O e.a. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; 1(8433): 829-832.
- 83 Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Hery C e.a. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341: c3620.
-

- 84 Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011; 343: 1-10.
- 85 Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19(6): 1187-1194.
- 86 Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 1998-2005.
- 87 Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 2010; 340: c1241.
- 88 Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1980-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 2000; 321: 665-669.
- 89 Duffy SW, Tabár L, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM e.a. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010; 17(1): 25-30.
- 90 Pons-Vigues M, Puigpinos R, Cano-Serral G, Mari-Dell'Olmo M, Borrell C. Breast cancer mortality in Barcelona following implementation of a city breast cancer-screening program. *Cancer Detect Prev* 2008; 32(2): 162-167.
- 91 Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos UA, Ardanaz E, Ederra SM, Castilla J e.a. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen* 2007; 14(1): 14-20.
- 92 Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH e.a. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9367): 1411-1417.
- 93 Yen AM, Duffy SW, Chen TH, Chen LS, Chiu SY, Fann JC e.a. Long-term incidence of breast cancer by trial arm in one county of the Swedish Two-County Trial of mammographic screening. *Cancer* 2012; 118(23): 5728-5732.
- 94 Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004; 91(5): 861-867.
- 95 Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, Groeneveld JH, Jansen FH, Louwman MW. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in the Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Research* 2012; 14(1): R10.
- 96 Hofvind S, Sörum R, Thoresen S. Incidence and tumor characteristics of breast cancer diagnosed before and after implementation of a population-based screening-program. *Acta Oncol* 2008; 47(2): 225-231.
-

- 97 Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(1): 291-299.
- 98 Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer* 2007; 109(11): 2205-2212.
- 99 Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, De Lisi V, Falcini F, Federico M e.a. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006; 95(9): 1265-1268.
- 100 Foca F, Mancini S, Bucchi L, Puliti D, Zappa M, Naldoni C e.a. Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer* 2013; 119(11): 2022-2028.
- 101 Sarkeala T, Heinavaara S, Anttila A. Breast cancer mortality with varying invitational policies in organised mammography. *Br J Cancer* 2008; 98(3): 641-645.
- 102 Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010; 363(13): 1203-1210.
- 103 Lyng E, Braaten T, Njor SH, Olsen AH, Kumle M, Waaseth M e.a. Mammography activity in Norway 1983 to 2008. *Acta Oncol* 2011; 50(7): 1062-1067.
- 104 Paci E, Giorgi D, Bianchi S, Vezzosi V, Zappa M, Crocetti E e.a. Assessment of the early impact of the population-based breast cancer screening programme in Florence (Italy) using mortality and surrogate measures. *Eur J Cancer* 2002; 38(4): 568-573.
- 105 Hakama M, Pukkala E, Heikkila M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *BMJ* 1997; 314(7084): 864-867.
- 106 Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen M-B e.a. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005; 330: 220-222 (340:c1241), letters *BMJ* 2005; 330:1024-1025.
- 107 Götzsche PC, Thornton H, Jørgensen KJ. Reduction in mortality from breast cancer: presentation of benefits and harms needs to be balanced. *BMJ* 2005; 330(7498): 1024-1025.
- 108 Lyng E, Olsen AH. Presentation of benefits and harms needs to be balanced. *BMJ* 2005; 330: 1025.
- 109 Duffy SW, Tabár L, Chen H-H, Holmqvist M, Yen M-F. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. A collaborative evaluation. *Cancer* 2002; 95(3): 458-469.
- 110 The Swedish organised service screening evaluation group. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(1): 45-51.
- 111 Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001; 91(9): 1724-1731.
- 112 Anttila A, Koskela J, Hakama M. Programme sensitivity and effectiveness of mammography service screening in Helsinki, Finland. *J Med Screen* 2002; 9(4): 153-158.
-

- 113 Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N e.a. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 2012; 19(Suppl 1): 33-41.
- 114 Knol MJ. Weg met oddsratio's: risicoratio's in cohortonderzoek en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012; 156(28): 1136-1141.
- 115 Autier P, Boniol M. Mammography screening and breast cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(5): 869.
- 116 Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, Hankey BF, Singh GK, Lin YD e.a. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* 2009; 20(4): 417-435.
- 117 Dano H, Hansen KD, Jensen P, Petersen JH, Jacobsen R, Ewertz M e.a. Fertility pattern does not explain social gradient in breast cancer in denmark. *Int J Cancer* 2004; 111(3): 451-456.
- 118 Aarts MJ, Voogd AC, Duijm LE, Coebergh JW, Louwman WJ. Socioeconomic inequalities in attending the mass screening for breast cancer in the south of the Netherlands--associations with stage at diagnosis and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(2): 517-525.
- 119 Bastiaannet E, Portielje JE, van de Velde C, de Craen AJ, van der Velde S, Kuppen PJ e.a. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *Oncologist* 2011; 16(4): 415-423.
- 120 Cronin KA, Weed DL, Connor RJ, Prorok PC. Case-control studies of cancer screening: theory and practice. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(7): 498-504.
- 121 Roder D, Houssami N, Farshid G, Gill G, Luke C, Downey P e.a. Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108(3): 409-416.
- 122 Stirbu I, Kunst AE, Vlems FA, Visser O, Bos V, Deville W e.a. Cancer mortality rates among first and second generation migrants in the Netherlands: Convergence toward the rates of the native Dutch population. *Int J Cancer* 2006; 119(11): 2665-2672.
- 123 Visser O, van Peppen AM, Ory FG, van Leeuwen FE. Results of breast cancer screening in first generation migrants in Northwest Netherlands. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(3): 251-255.
- 124 Vermeer B, Van den Muijsenbergh ME. The attendance of migrant women at the national breast cancer screening in the Netherlands 1997-2008. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19(3): 195-198.
- 125 Yilmaz HH, Yazihan N, Tunca D, Sevinc A, Olcayto EÖ, Özgül N e.a. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(1): 10-16.
- 126 Middelkoop BJ, Struben HW, Burger I, Vroom-Jongerden JM. Urban cause-specific socioeconomic mortality differences. Which causes of death contribute most? *Int J Epidemiol* 2001; 30(2): 240-247.
- 127 Paap E, Holland R, den Heeten GJ, van Schoor G, Botterweck AA, Verbeek AL e.a. A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened versus unscreened women: a case-referent study. *Cancer Causes Control* 2010; 21(10): 1569-1573.
- 128 Schoor G van, Paap E, Broeders MJ, Verbeek AL. Residual confounding after adjustment for age: a minor issue in breast cancer screening effectiveness. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(8): 585-588.
-

- 129 Paap E, Verbeek A, Puliti D, Broeders M, Paci E. Minor influence of self-selection bias on the effectiveness of breast cancer screening in case-control studies in the Netherlands. *J Med Screen* 2011; 18(3): 142-146.
- 130 Puliti D, Miccinesi G, Collina N, De Lisi V, Federico M, Ferretti S e.a. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 2008; 99(3): 423-427.
- 131 Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL e.a. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14): 1035-1043.
- 132 Gabe R, Tryggvadottir L, Sigfusson BF, Olafsdottir GH, Sigurdsson K, Duffy SW. A case-control study to estimate the impact of the Icelandic population-based mammography screening program on breast cancer death. *Acta Radiol* 2007; 48(9): 948-955.
- 133 Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD e.a. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(1): 66-73.
- 134 Schoor G van, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ e.a. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer* 2011; 104(6): 910-914.
- 135 Allgood PC, Warwick J, Warren RM, Day NE, Duffy SW. A case-control study of the impact of the East Anglian breast screening programme on breast cancer mortality. *Br J Cancer* 2008; 98(1): 206-209.
- 136 Fielder HM, Warwick J, Brook D, Gower-Thomas K, Cuzick J, Monypenny I e.a. A case-control study to estimate the impact on breast cancer death of the breast screening programme in Wales. *J Med Screen* 2004; 11(4): 194-198.
- 137 Paap E, Verbeek AL, Puliti D, Paci E, Broeders MJ. Breast cancer screening case-control study design: impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 863-869.
- 138 Kiemeny LALM, Lemmers FAMO, Verhoeven RHA, Aben KKH, Honing C, de Nooijer J e.a. De kans op kanker voor Nederlanders. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(41): 2233-2241.
- 139 Tabár L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH e.a. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen* 2002; 9(4): 159-162.
- 140 Mook S, van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Ravdin PM, van de Velde AO, van Leeuwen FE e.a. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(7): 585-597.
- 141 Vilaprinyo E, Puig T, Rue M. Contribution of early detection and adjuvant treatments to breast cancer mortality reduction in Catalonia, Spain. *PLoS One* 2012; 7(1): e30157.
- 142 Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M e.a. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(17): 1784-1792.
- 143 Paci E, Ponti A, Zappa M, Patriarca S, Falini P, Delmastro G e.a. Early diagnosis, not differential treatment, explains better survival in service screening. *Eur J Cancer* 2005; 41(17): 2728-2734.
-

- 144 Yaffe MJ, Mainprize JG, Jong RA. Technical developments in mammography. *Health Phys* 2008; 95(5): 599-611.
- 145 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker in Nederland. LETB tussenrapportage 2011. Belangrijkste resultaten 2008-2009 bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam: LETB; 2011.
- 146 Zoetelief J, Veldkamp WJ, Thijssen MA, Jansen JT. Glandularity and mean glandular dose determined for individual women at four regional breast cancer screening units in the Netherlands. *Phys Med Biol* 2006; 51(7): 1807-1817.
- 147 Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A, Moran C, Berns EA, Yaffe MJ e.a. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(2): 362-369.
- 148 National Research Council of the National Academies. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2ed. Washington, D.C.: 2006.
- 149 Gelder R de, Draisma G, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. *Br J Cancer* 2011; 104(7): 1214-1220.
- 150 Bijwaard H, Brenner A, Dekkers F, van Dillen T, Land CE, Boice JD, Jr. Breast cancer risk from different mammography screening practices. *Radiat Res* 2010; 174(3): 367-376.
- 151 Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ* 2013; 347:f4706.
- 152 Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijssen I, Damhuis RA, Schröder FH e.a. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(12): 868-878.
- 153 Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B e.a. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346(14): 1047-1053.
- 154 Zahl PH, Götzsche PC, Maehlen J. Natural history of breast cancers detected in the Swedish mammography screening programme: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12(12): 1118-1124.
- 155 Horii R, Akiyama F, Kasumi F, Koike M, Sakamoto G. Spontaneous "healing" of breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12(2): 140-144.
- 156 Larsen SU, Rose C. [Spontaneous remission of breast cancer. A literature review]. *Ugeskr Laeger* 1999; 161(26): 4001-4004.
- 157 Ross MB, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Lukeman JM. Spontaneous regression of breast carcinoma: follow-up report and literature review. *J Surg Oncol* 1982; 19(1): 22-24.
- 158 Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C e.a. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 477-486.
-

- 159 Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2005; 103(9): 1778-1784.
- 160 Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005; 103(12): 2481-2484.
- 161 Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007; 8(12): 1129-1138.
- 162 Gelder R de, van As E, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Boer R, Draisma G e.a. Breast cancer screening: evidence for false reassurance? *Int J Cancer* 2008; 123(3): 680-686.
- 163 Götzsche PC, Jørgensen KJ, Zahl P-H, Maehlen J. Why mammography screening has not lived up to expectations from the randomised trials. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 15-21.
- 164 Weedon-Fekjaer H, Vatten LJ, Aalen OO, Lindqvist B, Tretli S. Estimating mean sojourn time and screening test sensitivity in breast cancer mammography screening: new results. *J Med Screen* 2005; 12(4): 172-178.
- 165 Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grøntoft O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992; 30(1): 187-210.
- 166 Wu JC, Hakama M, Anttila A, Yen AM, Malila N, Sarkeala T e.a. Estimation of natural history parameters of breast cancer based on non-randomized organized screening data: subsidiary analysis of effects of inter-screening interval, sensitivity, and attendance rate on reduction of advanced cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(2): 553-566.
- 167 Chiu SY-H, Duffy S, Yen AM-F, Tabár L, Smith RA, Chen H-H. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(5): 1219-1228.
- 168 Paci E, Miccinesi G, Puliti D, Baldazzi P, De Lisi V, Falcini F e.a. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006; 8(6): R68.
- 169 Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lyng E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J* 2006; 12(4): 338-342.
- 170 Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2013; 158(11): 831-838.
- 171 Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H., Lyng E, Zappa M e.a. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 42-56.
- 172 Duffy SW, Lyng E, Jonsson H, Ayyaz S, Olsen AH. Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer screening. *Br J Cancer* 2008; 99(7): 1176-1178.
-

- 173 Njor SH, Olsen AH, Blichert-Toft M, Schwartz W, Vejborg I, Lyng E. Overdiagnosis in screening mammography in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2013; 346: f1064.
- 174 Peeters PH, Verbeek AL, Straatman H, Holland R, Hendriks JH, Mravunac M e.a. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography: results of the Nijmegen programme. *Int J Epidemiol* 1989; 18(2): 295-299.
- 175 Verbeek AL, Broeders MJ, Otto SJ, Frachebou J, Otten JD, Holland R e.a. Effecten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157(10): A5218.
- 176 Gelder R de, Heijnsdijk EA, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33(1): 111-121.
- 177 Gelder R de, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten G, Verbeek AL, Broeders MJ e.a. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med* 2011; 53(3): 134-140.
- 178 Jörgensen KJ, Göttsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009; 339: b2587.
- 179 Kopans DB, Smith RA, Duffy SW. Mammographic screening and “overdiagnosis”. *Radiology* 2011; 260(3): 616-620.
- 180 Johnson A, Shekhdar J. Breast cancer incidence: what do the figures mean? *J Eval Clin Pract* 2005; 11(1): 27-31.
- 181 Svendsen AL, Olsen AH, von Euler-Chelpin M, Lyng E. Breast cancer incidence after the introduction of mammography screening: what should be expected? *Cancer* 2006; 106(9): 1883-1890.
- 182 Jörgensen KJ, Zahl P-H, Göttsche PC. Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Women’s Health* 2009; 9(36): .
- 183 Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med* 2012; 156(7): 491-499.
- 184 Falk RS, Skaane P, Hofvind S. Overdiagnosis of Invasive Breast Cancer due to Mammography Screening [letter]. *Annals of Internal Medicine* 2012; 157(3):219.
- 185 Haldorsen T, Tretli S, Ursin G. Overdiagnosis of Invasive Breast Cancer due to Mammography Screening [letter]. *Annals of Internal Medicine* 2012; 157(3):220.
- 186 Waller M, Moss S, Watson J, Moller H. The effect of mammographic screening and hormone replacement therapy use on breast cancer incidence in England and Wales. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(11): 2257-2261.
- 187 Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E, Paci E. An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur J Cancer* 2009; 45(18): 3166-3171.
- 188 Seigneurin A, François O, Labarère J, Oudeville P, Monlong J, Colonna M. Overdiagnosis from non-progressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. *BMJ* 2011; 343: d7017.
-

- 189 Olsen O, Götzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): CD001877.
- 190 Jørgensen KJ, Keen JD, Götzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology* 2011; 260(3): 621-627.
- 191 Hayes BD, Fitzpatrick P, Quinn C. Mastectomy rates in the Irish national breast screening programme, 2000-2010. *Br Med J* (www.bmj.com/content/343/bmj.d4692?tab=responses) 2011;
- 192 Suhrke P, Maehlen J, Schlichting E, Jørgensen KJ, Götzsche PC, Zahl PH. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ* 2011; 343: d4692.
- 193 Walsh PM, McCarron P, Middleton RJ, Comber H, Gavin AT, Murray L. Influence of mammographic screening on trends in breast-conserving surgery in Ireland. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15(2): 138-148.
- 194 Juffs HG, Tannock IF. Screening trials are even more difficult than we thought they were. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(3): 156-157.
- 195 Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6(8): 557-565.
- 196 Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M e.a. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707-1716.
- 197 Morton LM, Gilbert ES, Hall P, Andersson M, Joensuu H, Vaalavirta L e.a. Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2012; 23(12): 3081-3091.
- 198 Giard R. Twijfel aan nut van borstkankerscreening. *Huisarts Wet* 2002; 45(03): 110-112.
- 199 Götzsche PC. Time to stop mammography screening? *CMAJ* 2011; 183(17): 1957-1958.
- 200 Brenner DJ, Shuryak I, Jozsef G, Dewyngaert KJ, Formenti SC. Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy. *JAMA Intern Med* 2014; 174(1): 158-160.
- 201 Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D e.a. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(11): 987-998.
- 202 McGale P, Darby SC, Hall P, Adolphsson J, Bengtsson NO, Bennet AM e.a. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011; 100(2): 167-175.
- 203 Formenti SC, DeWyngaert JK. Positioning during radiotherapy for breast cancer. *JAMA* 2013; 309(2): 137.
- 204 Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozsef G, Goldberg JD. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. *JAMA* 2012; 308(9): 861-863.
- 205 Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56(4): 464-472.
-

- 206 Alderliesten T, Betgen A, Elkhuizen PH, van Vliet-Vroegindewij C, Remeijer P. Estimation of heart-position variability in 3D-surface-image-guided deep-inspiration breath-hold radiation therapy for left-sided breast cancer. *Radiother Oncol* 2013; 109(3): 442-447.
- 207 Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6): 419-424.
- 208 Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG e.a. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(5): 365-375.
- 209 Drossaert CHC, Boekema AG, Boer H, Seydel ER. Psychosociale gevolgen van borstkankerscreening. *Tijdschrift voor gezondheidswetenschappen* 1998; 76(2): 59-66.
- 210 Poulos A, McLean D, Rickard M, Heard R. Breast compression in mammography: how much is enough? *Australas Radiol* 2003; 47(2): 121-126.
- 211 Keyzer-Dekker CMG, De Vries J, Roukema JA, Van der Steeg AFW. Nadelige effecten van een afwijkend screeningsmammogram op kwaliteit van leven en angstbeleving. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155(28): 1243-1248.
- 212 Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S e.a. Psychological consequences of false-positive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med* 2013; 18(2): 54-61.
- 213 Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 2013; 11(2): 106-115.
- 214 Roukema JA. Niets is zeker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157: A5384
- 215 Setz-Pels W, Duijm LE, Coebergh JW, Rutten M, Nederend J, Voogd AC. Re-attendance after false-positive screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br J Cancer* 2013; 109(8): 2044-2050.
- 216 Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 481-492.
- 217 Sala M, Salas D, Belvis F, Sanchez M, Ferrer J, Ibanez J e.a. Reduction in false-positive results after introduction of digital mammography: analysis from four population-based breast cancer screening programs in Spain. *Radiology* 2011; 258(2): 388-395.
- 218 Castells X, Molins E, Macia F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60(4): 316-321.
- 219 Roman R, Sala M, Salas D, Ascunce N, Zubizarreta R, Castells X. Effect of protocol-related variables and women's characteristics on the cumulative false-positive risk in breast cancer screening. *Ann Oncol* 2012; 23(1): 104-111.
- 220 Otten JD, Fracheboud J, den Heeten GJ, Otto SJ, Holland R, de Koning HJ e.a. Likelihood of early detection of breast cancer in relation to false-positive risk in life-time mammographic screening: population-based cohort study. *Ann Oncol* 2013; 24(10): 2501-2506.
- 221 Horst F van der, Hendriks JHCL, Rijken HJTM, Holland R. Breast cancer screening in the Netherlands: audit and training of radiologists. *Seminars in Breast Disease* 2003; 6(3): 114-122.
-

- 222 Broeders MJ, Onland-Moret NC, Rijken HJ, Hendriks JH, Verbeek AL, Holland R. Use of previous screening mammograms to identify features indicating cases that would have a possible gain in prognosis following earlier detection. *Eur J Cancer* 2003; 39(12): 1770-1775.
- 223 Ciatto S, Catarzi S, Lamberini MP, Risso G, Saguatti G, Abbattista T e.a. Interval breast cancers in screening: the effect of mammography review method on classification. *Breast* 2007; 16(6): 646-652.
- 224 Rijke JM de, Schouten LJ, Schreutelkamp JL, Jochem I, Verbeek AL. A blind review and an informed review of interval breast cancer cases in the Limburg screening programme, the Netherlands. *J Med Screen* 2000; 7(1): 19-23.
- 225 Webster P, Austoker J. Women's knowledge about breast cancer risk and their views of the purpose and implications of breast screening--a questionnaire survey. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28(3): 197-202.
- 226 Welch HG, Frankel BA. Likelihood that a woman with screen-detected breast cancer has had her "life saved" by that screening. *Arch Intern Med* 2011; 171(22): 2043-2046.
- 227 U.S.Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(10): 716-236.
- 228 Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987; 55(5): 547-551.
- 229 College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; evaluatie en actualisatie. Diemen: CvZ; 2005.
- 230 Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek: methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluatie in de gezondheidszorg. Amstelveen: 2004.
- 231 Earnshaw J, Lewis G. NICE guide to the methods of technology appraisal: pharmaceutical industry perspective. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(9): 725-727.
- 232 Carles M, Vilapriño E, Cots F, Gregori A, Pla R, Roman R e.a. Cost-effectiveness of early detection of breast cancer in Catalonia (Spain). *BMC Cancer* 2011; 11: 192.
- 233 Norum J. Breast cancer screening by mammography in Norway. Is it cost-effective? *Ann Oncol* 1999; 10(2): 197-203.
- 234 Leivo T, Sintonen H, Tuominen R, Hakama M, Pukkala E, Heinonen OP. The cost-effectiveness of nationwide breast carcinoma screening in Finland, 1987-1992. *Cancer* 1999; 86(4): 638-646.
- 235 Sankatsing VD, Heijnsdijk E, van Luijt PA, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, de Koning HJ. Kosteneffectiviteitsanalyse met betrekking tot het screenen van vrouwen onder de 50 jaar in Nederland. Erasmus MC, Maatschappelijke Gezondheidszorg. November 2013.
- 236 Pharoah PD, Sewell B, Fitzsimmons D, Bennett HS, Pashayan N. Cost effectiveness of the NHS breast screening programme: life table model. *BMJ* 2013; 346: f2618.
- 237 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Zinnige en duurzame zorg. Den Haag: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; 2006: Advies nr. 06/06.
-

- 238 Luijt PA van, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten GJ, de Koning HJ. Nation-wide data on screening performance during the transition to digital mammography: Observations in 6 million screens. *Eur J Cancer* 2013; 49(16): 3517-3525.
- 239 Gezondheidsraad. Screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011: publicatie nr 2011/07.
- 240 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/13.
- 241 Haes JC de, de Koning HJ, van Oortmarssen GJ, van Agt HM, de Bruyn AE, van der Maas PJ. The impact of a breast cancer screening programme on quality-adjusted life-years. *Int J Cancer* 1991; 49(4): 538-544.
- 242 Nationaal Borstkanker Overleg Nederland. Richtlijn Mammacarcinoom. Amsterdam: NABON; 2008.
- 243 Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(10): 727-742.
- 244 Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9552): 2053-2060.
- 245 Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S e.a. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 353(17): 1773-1783.
- 246 Broeders M, van Schoor G, Bluekens A, Visser R, Otten JDM, Paap E e.a. Rapportage over een eventuele verlaging van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op borstkanker. Een analyse van de literatuur en vertaling van de bevindingen naar de Nederlandse situatie. Nijmegen: Landelijk Referentiecentrum voor het Bevolkingsonderzoek op Borstkanker en Afd. Epidemiologie, Biostatistiek en HTA, UMC St Radboud, 2009.
- 247 Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björnelid L, Bordás P, Tabár L e.a. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer* 2011; 117(4): 714-722.
- 248 Schoor G van, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ e.a. Effective biennial mammographic screening in women aged 40-49. *Eur J Cancer* 2010; 46(18): 3137-3140.
- 249 Mandelblatt JS, Cronin KA, Berry DA, Chang Y, de Koning HJ, Lee SJ e.a. Modeling the impact of population screening on breast cancer mortality in the United States. *Breast* 2011; 20 Suppl 3: S75-S81.
- 250 Ravesteyn NT van, Miglioretti DL, Stout NK, Lee SJ, Schechter CB, Buist DS e.a. Tipping the balance of benefits and harms to favor screening mammography starting at age 40 years: a comparative modeling study of risk. *Ann Intern Med* 2012; 156(9): 609-617.
- 251 Bennett RL, Moss SM. Screening outcomes in women over age 70 who self-refer in the NHSBSP in England. *J Med Screen* 2011; 18(2): 91-95.
-

- 252 Schoor G van. Breast cancer screening: Increasing benefits and extending scope [Proefschrift]. Radboud Universiteit Nijmegen; 2012.
- 253 Hofvind S, Bjurstam N, Sorum R, Bjorndal H, Thoresen S, Skaane P. Number and characteristics of breast cancer cases diagnosed in four periods in the screening interval of a biennial population-based screening programme. *J Med Screen* 2006; 13(4): 192-196.
- 254 Törnberg S, Kemetli L, Ascunce N, Hofvind S, Anttila A, Sèradour B e.a. A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19(2): 87-93.
- 255 Schoor G van, Otten JD, den Heeten GJ, Holland R, Broeders MJ, Verbeek AL. Breast cancer among women over 75 years: an important public health problem? *Eur J Public Health* 2012; 22(3): 422-424.
- 256 McPherson CP, Swenson KK, Lee MW. The effects of mammographic detection and comorbidity on the survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(6): 1061-1068.
- 257 Badgwell BD, Giordano SH, Duan ZZ, Fang S, Bedrosian I, Kuerer HM e.a. Mammography before diagnosis among women age 80 years and older with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2482-2488.
- 258 Dijk JA van, Holland R, Verbeek AL, Hendriks JH, Mravunac M. Efficacy of mammographic screening of the elderly: a case-referent study in the Nijmegen program in The Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(12): 934-938.
- 259 Dijk JA van, Verbeek AL, Beex LV, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M e.a. Mammographic screening after the age of 65 years: evidence for a reduction in breast cancer mortality. *Int J Cancer* 1996; 66(6): 727-731.
- 260 Duijm LE, Groenewoud JH, de Koning HJ, Coebergh JW, van Beek M., Hooijen MJ e.a. Delayed diagnosis of breast cancer in women recalled for suspicious screening mammography. *Eur J Cancer* 2009; 45(5): 774-781.
- 261 Kievit J. De invloed van uitstel van behandeling op de prognose bij patiënten met borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(22): 1031-1034.
- 262 Voorde M ten, Kroeze-Voogd EH. Vergelijking F.A.S.T. compressie paddle en standaard paddle. Enschede: Bevolkingsonderzoek Oost, Business unit Borstkanker Enschede/Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek; 2011.
- 263 Broeders MJM, Den Heeten GJ, Grimbergen CA. Is pain an unavoidable side effect of mammography? A 'proof-of-principle' study on pressure-guided compression. Nijmegen: Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek; 2013.
- 264 Cole EB, Toledano AY, Lundqvist M, Pisano ED. Comparison of radiologist performance with photon-counting full-field digital mammography to conventional full-field digital mammography. *Acad Radiol* 2012; 19(8): 916-922.
- 265 Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect* 2001; 4(2): 99-108.
- 266 Steckelberg A, Hulfenhaus C, Haastert B, Muhlhauser I. Effect of evidence based risk information on "informed choice" in colorectal cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 342: d3193.
-

- 267 Agt HME van, Fracheboud J, Rebolj M, Korfage IJ, de Koning HJ. Volledige, evenwichtige en eerlijke voorlichting over nut en risico's van bevolkingsonderzoek naar kanker. Rotterdam: Erasmus MC, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2008.
- 268 Agt H van, Fracheboud J, van der Steen A, de Koning HJ. Do women make an informed choice about participating in breast cancer screening? A survey among women invited for a first mammography screening examination. *Patient Educ Couns* 2012; 89(2): 353-359.
- 269 Essink-Bot ML, Korfage IJ, de Koning HJ. 'Geïnformeerde keuze'. Uitdaging voor bevolkingsonderzoek borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157(9): A5756.
- 270 Waard F de, Collette HJ, Rombach JJ, Collette C. Breast cancer screening, with particular reference to the concept of 'high risk' groups. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 11(2): 125-132.
- 271 Dent T, Jbilou J, Rafi I, Segnan N, Törnberg S, Chowdhury S e.a. Stratified cancer screening: the practicalities of implementation. *Public Health Genomics* 2013; 16(3): 94-99.
- 272 Evans DG, Warwick J, Astley SM, Stavrinou P, Sahin S, Ingham S e.a. Assessing individual breast cancer risk within the U.K. National Health Service Breast Screening Program: a new paradigm for cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5(7): 943-951.
- 273 Howell A, Astley S, Warwick J, Stavrinou P, Sahin S, Ingham S e.a. Prevention of breast cancer in the context of a national breast screening programme. *J Intern Med* 2012; 271(4): 321-330.
- 274 Soini I, Hakama M. Failure of selective screening for breast cancer by combining risk factors. *Int J Cancer* 1978; 22(3): 275-281.
- 275 Pfeiffer RM, Park Y, Kreimer AR, Lacey JV, Jr., Pee D, Greenlee RT e.a. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women aged 50 y or older: derivation and validation from population-based cohort studies. *PLoS Med* 2013; 10(7): e1001492.
- 276 Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C e.a. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(24): 1879-1886.
- 277 Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23(7): 1111-1130.
- 278 Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M e.a. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(2): 169-187.
- 279 Brennan K, Garcia-Closas M, Orr N, Fletcher O, Jones M, Ashworth A e.a. Intragenic ATM methylation in peripheral blood DNA as a biomarker of breast cancer risk. *Cancer Res* 2012; 72(9): 2304-2313.
- 280 Holmberg L, Vickers A. Evaluation of prediction models for decision-making: beyond calibration and discrimination. *PLoS Med* 2013; 10(7): e1001491.
- 281 Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N e.a. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 2010; 21(1): 128-138.
-

- 282 Olsen AH, Bihmann K, Jensen MB, Vejborg I, Lyng E. Breast density and outcome of
mammography screening: a cohort study. *Br J Cancer* 2009; 100(7): 1205-1208.
- 283 Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E e.a. Mammographic density and the risk and
detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 227-236.
- 284 Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and
susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(16): 1224-1237.
- 285 Engeland S van, Snoeren PR, Huisman H, Boetes C, Karssemeijer N. Volumetric breast density
estimation from full-field digital mammograms. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25(3): 273-282.
- 286 Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, Cronin WM, Wickerham DL, Bandos H e.a. Baseline
mammographic breast density and the risk of invasive breast cancer in postmenopausal women
participating in the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Cancer Prev Res (Phila)*
2012; 5(11): 1321-1329.
- 287 Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR e.a. Mammographic density,
breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res* 2007; 9(6): 217.
- 288 Milne RL, Herranz J, Michailidou K, Dennis J, Tyrer JP, Zamora MP e.a. A large-scale assessment of
two-way SNP interactions in breast cancer susceptibility using 46,450 cases and 42,461 controls from
the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 2013; doi: 10.1093/hmg/ddt581 [Epub
ahead of print].
- 289 Zitteren M van, van der Net JB, Kundu S, Freedman AN, van Duijn CM, Janssens AC. Genome-
based prediction of breast cancer risk in the general population: a modeling study based on meta-
analyses of genetic associations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(1): 9-22.
- 290 Pashayan N, Duffy SW, Chowdhury S, Dent T, Burton H, Neal DE e.a. Polygenic susceptibility
to prostate and breast cancer: implications for personalised screening. *Br J Cancer* 2011; 104(10):
1656-1663.
- 291 Nickels S, Truong T, Hein R, Stevens K, Buck K, Behrens S e.a. Evidence of gene-environment
interactions between common breast cancer susceptibility loci and established environmental risk
factors. *PLoS Genet* 2013; 9(3): e1003284.
- 292 Wacholder S, Hartge P, Prentice R, Garcia-Closas M, Feigelson HS, Diver WR e.a. Performance of
common genetic variants in breast-cancer risk models. *N Engl J Med* 2010; 362(11): 986-993.
- 293 Huijts PE, Hollestelle A, Balliu B, Houwing-Duistermaat JJ, Meijers CM, Blom JC e.a.
CHEK2*1100delC homozygosity in the Netherlands-prevalence and risk of breast and lung cancer.
Eur J Hum Genet 2013; doi: 10.1038/ejhg.2013.85. [Epub ahead of print]
- 294 Adank MA, Verhoef S, Oldenburg RA, Schmidt MK, Hoening MJ, Martens JW e.a. Excess breast
cancer risk in first degree relatives of CHEK2 *1100delC positive familial breast cancer cases. *Eur J*
Cancer 2013; 49(8): 1993-1999.
- 295 Cummings SR, Lee JS, Lui LY, Stone K, Ljung BM, Cauleys JA. Sex hormones, risk factors, and risk
of estrogen receptor-positive breast cancer in older women: a long-term prospective study. *Cancer*
Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(5): 1047-1051.
-

- 296 Zhang X, Tworoger SS, Eliassen AH, Hankinson SE. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(3): 883-892.
- 297 Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ e.a. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011; 105(5): 709-722.
- 298 Woolcott CG, Courneya KS, Boyd NF, Yaffe MJ, McTiernan A, Brant R e.a. Association between sex hormones, glucose homeostasis, adipokines, and inflammatory markers and mammographic density among postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(1): 255-265.
- 299 Varghese JS, Smith PL, Folkard E, Brown J, Leyland J, Audley T e.a. The heritability of mammographic breast density and circulating sex-hormone levels: two independent breast cancer risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(12): 2167-2175.
- 300 Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD e.a. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 493-502.
- 301 White E, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Geller BM, Rosenberg RD, Kerlikowske K e.a. Biennial versus annual mammography and the risk of late-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(24): 1832-1839.
- 302 Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U e.a. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013; 267(1): 47-56.
- 303 Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R, Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(6): 1401-1408.
- 304 Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S e.a. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 583-589.
- 305 Gur D, Zuley ML, Anello MI, Rathfon GY, Chough DM, Ganott MA e.a. Dose reduction in digital breast tomosynthesis (DBT) screening using synthetically reconstructed projection images: an observer performance study. *Acad Radiol* 2012; 19(2): 166-171.
- 306 Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast* 2013; 22(2): 101-108.
- 307 Gils CH van, Veldhuis WB, Peeters PH. Borstkankerscreenng op maat met echo en MRI? *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156(37): A5313.
- 308 Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG e.a. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012; 307(13): 1394-1404.
- 309 Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M e.a. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299(18): 2151-2163.
-

- 310 Verkooijen HM, Pijnappel R. Borstkankerscreening: meer is niet per se beter. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012; 156: A5098.
- 311 Girardi V, Tonegutti M, Ciatto S, Bonetti F. Breast ultrasound in 22,131 asymptomatic women with negative mammography. *Breast* 2013; 22(5): 806-809.
- 312 Lander MR, Tabár L. Automated 3-D breast ultrasound as a promising adjunctive screening tool for examining dense breast tissue. *Semin Roentgenol* 2011; 46(4): 302-308.
- 313 Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. *Clin Imaging* 2013; 37(3): 480-486.
- 314 Heeten GJ den, Karssemeijer N. Computerbeoordeling van screeningsmammogrammen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155(18): A3035.
- 315 Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, Agbaje OF, Wallis MG, James J e.a. Single reading with computer-aided detection for screening mammography. *N Engl J Med* 2008; 359(16): 1675-1684.
- 316 Guerriero C, Gillan MG, Cairns J, Wallis MG, Gilbert FJ. Is computer aided detection (CAD) cost effective in screening mammography? A model based on the CADET II study. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 11.
- 317 Azavedo E, Zackrisson S, Mejare I, Heibert AM. Is single reading with computer-aided detection (CAD) as good as double reading in mammography screening? A systematic review. *BMC Med Imaging* 2012; 12: 22.
- 318 Hupse R, Samulski M, Lobbes MB, Mann RM, Mus R, den Heeten GJ e.a. Computer-aided detection of masses at mammography: interactive decision support versus prompts. *Radiology* 2013; 266(1): 123-129.
- 319 Jong PA de, van der Graaf Y, Bossuyt PM. Te weinig evaluatie van beeldvormende onderzoeken. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155: A2996.
- 320 Arora N, Martins D, Ruggerio D, Tousimis E, Swistel AJ, Osborne MP e.a. Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer. *Am J Surg* 2008; 196(4): 523-526.
- 321 Heijblom M, Piras D, Xia W, van Hespén JC, Klaase JM, van den Engh FM e.a. Visualizing breast cancer using the Twente photoacoustic mammoscope: what do we learn from twelve new patient measurements? *Opt Express* 2012; 20(11): 11582-11597.
- 322 Johnson R, Jalleh G, Pratt IS, Donovan RJ, Lin C, Saunders C e.a. Online advertising by three commercial breast imaging services: Message takeout and effectiveness. *Breast* 2013; 22(5): 780-786.
- 323 Vreugdenburg TD, Willis CD, Mundy L, Hiller JE. A systematic review of elastography, electrical impedance scanning, and digital infrared thermography for breast cancer screening and diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(3): 665-676.
- 324 Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 2010; 257(1): 246-253.
-

- 325 Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009; 302(15): 1685-1692.
- 326 Nederend J, Duijm LE, Louwman MW, Groenewoud JH, Donkers-van Rossum AB, Voogd AC. Impact of transition from analog screening mammography to digital screening mammography on screening outcome in The Netherlands: a population-based study. *Ann Oncol* 2012; 23(12): 3098-3103.
- 327 Hoff SR, Abrahamsen AL, Samset JH, Vigeland E, Klepp O, Hofvind S. Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography-- results from a retrospective review. *Radiology* 2012; 264(2): 378-386.
- 328 Bluekens AM, Holland R, Karssemeijer N, Broeders MJ, den Heeten GJ. Comparison of digital screening mammography and screen-film mammography in the early detection of clinically relevant cancers: a multicenter study. *Radiology* 2012; 265(3): 707-714.
- 329 Glynn CG, Farria DM, Monsees BS, Salcman JT, Wiele KN, Hildebolt CF. Effect of transition to digital mammography on clinical outcomes. *Radiology* 2011; 260(3): 664-670.
- 330 Timmers JM, den Heeten GJ, Adang EM, Otten JD, Verbeek AL, Broeders MJ. Dutch digital breast cancer screening: implications for breast cancer care. *Eur J Public Health* 2012; 22(6): 925-929.
- 331 Visser R, Veldkamp WJ, Beijerinck D, Bun PA, Deurenberg JJ, Imhof-Tas MW e.a. Increase in perceived case suspiciousness due to local contrast optimisation in digital screening mammography. *Eur Radiol* 2012; 22(4): 908-914.
- 332 Soumian S, Verghese ET, Booth M, Sharma N, Chaudhri S, Bradley S e.a. Concordance between vacuum assisted biopsy and postoperative histology: Implications for the proposed Low Risk DCIS Trial (LORIS). *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(12): 1337-1340.
- 333 Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B e.a. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013; 31(19): 2382-2387.
- 334 Mouw KW, Harris JR. Hypofractionation in the era of modulated radiotherapy (RT). *Breast* 2013; 22 Suppl 2: S129-S136.
- 335 Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M e.a. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results. *Lancet* 2013; doi: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9 [Epub ahead of print].
- 336 Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C e.a. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1269-1277.
- 337 Groot JE de, Broeders MJ, Branderhorst W, den Heeten GJ, Grimbergen CA. A novel approach to mammographic breast compression: Improved standardization and reduced discomfort by controlling pressure instead of force. *Med Phys* 2013; 40(8): 081901.
- 338 Sala M. Reduction in false-positive results after introduction of digital mammography. *Radiol* 2011; 258(2): 388-395.
-

-
- A De adviesaanvraag
 - B De commissie
 - C Geraadpleegde deskundigen
 - D Afkortingen, begrippen
 - E Screeningsresultaten Nederland

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 15 juni 2012 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om advies over bevolkingsonderzoek naar borstkanker. De minister schreef (brief PG/OGZ 3117093):

Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker kent een lange geschiedenis in Nederland. In 1987 bracht uw Raad advies uit over de aanvaardbaarheid en wenselijkheid van een bevolkingsonderzoek naar borstkanker*. Het bevolkingsonderzoek werd vanaf eind jaren tachtig geleidelijk ingevoerd en wordt intussen al zo'n twintig jaar uitgevoerd bij vrouwen tussen de 50 en 70 jaar.

In die twee decennia is er veel gebeurd. De screening is in 1998 uitgebreid naar 75 jaar, de regie is in 2006 overgegaan van het College voor Zorgverzekeringen naar het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) bij het RIVM, de digitalisering van de mammografie is in 2010 afgerond en de uitvoering is sinds 2010 in handen van vijf regionale screeningsorganisaties. De aansluiting met de zorg is verbeterd, vooral door de ontwikkeling van gespecialiseerde mammopoli's. Ook de behandeling van borstkanker is in de loop der jaren sterk verbeterd. De tienjaarsoverleving is tussen 1989 en 2009 gestegen van 64 naar 76%** . De sterfte aan borstkanker is sinds 1986 gedaald met 31%, wat deels is toe te schrijven aan de screening en deels aan betere behandeling***.

* Gezondheidsraad, 'De vroege opsporing van borstkanker', No 1987/9, 15 juni 1987.

** <http://cijfersoverkanker.nl/nkr/index>

*** LETB tussenrapportage 2011 - Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (Erasmus MC).

Maar elke screening gaat gepaard met nadelen. Dat het onderzoek zelf pijnlijk kan zijn, is voor sommige vrouwen een drempel voor deelname. Op dit moment lopen er verschillende onderzoeken naar manieren van borstcompressie, die mogelijk minder pijnlijk zijn. Ernstigere nadelen zijn de foutpositieve en foutnegatieve uitslagen, die onrust of onterechte geruststelling teweeg kunnen brengen. Ook overdiagnose zijn een nadeel van het bevolkingsonderzoek die een grote impact hebben op de vrouw die het betreft. In de afgelopen twintig jaar heeft u herhaaldelijk geadviseerd op vergunningaanvragen in het kader van de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) voor onderzoek naar borstkankerscreening. Het meest recent nog over de studies naar compressiemethoden en naar densiteit van borstklierweefsel.

In 2002 heeft u een advies afgegeven over het nut van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker*. Daarna is er geen actualisering van het beleid omtrent borstkankerscreening geweest. Omdat het kabinet het belangrijk vindt om met enige regelmaat zijn programma's binnen het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek (NPB) te evalueren op effectiviteit en doelmatigheid vraag ik u om uw adviezen over het bevolkingsonderzoek borstkanker uit 1987 en 2002 te actualiseren. In de loop van de jaren zijn er verschillende ontwikkelingen geweest die maken dat ik het huidige programma graag aan de nieuwe inzichten wil toetsen en opnieuw de balans tussen nut en nadelen zou willen opmaken. De behandeling van borstkanker is in de loop van de tijd bijvoorbeeld verbeterd en er zijn nieuwe data beschikbaar over de (kosten)effectiviteit van het huidige programma. Bovendien wordt in de medische vakbladen verschillend gedacht over het nut van screening op borstkanker. Met regelmaat wordt getwijfeld aan het nut van het bevolkingsonderzoek. Screening zou meer overdiagnose opleveren dan gezondheidswinst. Daartegenover staan aanbevelingen om op vroegere leeftijd en vaker te screenen om meer gevallen van borstkanker op te sporen. Hierbij worden verschillende soorten onderzoek, internationale vergelijkingen of modelmatige berekeningen, vergeleken. Ik vraag u om de stand van de wetenschap te inventariseren en te duiden en een uitspraak te doen over het nut, de balans tussen voor en nadelen, van het bevolkingsonderzoek in Nederland.

Daarnaast zijn er recent gegevens beschikbaar gekomen over de effectiviteit van screening in jongere respectievelijk oudere leeftijdsgroepen. Tevens worden (inter)nationaal verdere mogelijkheden van risicostratificatie onderzocht, bijvoorbeeld op het gebied van borstdichtheid en biomarkers.

De overheid en de uitvoerenden streven continu naar verbeteringen in de screening. Doen we de goede dingen en doen we ze goed? Daarom vraag ik u bij uw advisering niet alleen het huidige bevolkingsonderzoek te beoordelen, maar ook de ontwikkelingen op de korte als middellange termijn mee te nemen. Waar moeten we op inzetten om de screening te optimaliseren? En wat zijn mogelijke aanpassingen en verbeteringen in het bevolkingsonderzoek?

* Gezondheidsraad, Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker, nr. 2002/03, 7 maart 2002.

Gelet op de discussie die in de internationale wetenschapsjournalistiek en in ons omringende landen wordt gevoerd over het nut van het bevolkingsonderzoek, vraag ik u om uiterlijk eind 2013 te adviseren.

Ik stuur deze brief ter informatie aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal.

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

w.g.

drs. E.I Schippers

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. J. Gussekloo, *vicevoorzitter*
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.A.M. Adang
gezondheidseconoom, Radboudumc, Nijmegen
 - dr. M. Boere-Boonekamp
arts Maatschappij en Gezondheid, Universiteit Twente, Enschede
 - prof. dr. M.C. Cornel
hoogleraar community genetics en public health genomics, VU medisch centrum Amsterdam
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - prof. mr. J.C.J. Dute
hoogleraar Gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. I.M. van Langen
hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
-

- mr. dr. M.C. Ploem
gezondheidsjurist, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.M. Stiggelbout (vanaf 10 april 2013)
hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- W.A. van Veen
arts, Delft
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboudumc, Nijmegen
- dr. C.H. van Gils, *adviseur*
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. A.L.M. Verbeek, *adviseur*
hoogleraar klinische epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- dr. S.J.W. Kunst, *secretaris* (vanaf 1 oktober 2013)
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een advieserschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Geraadpleegde deskundigen

-
- prof. dr. H. Bartelink
emeritus hoogleraar klinisch experimentele radiotherapie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - prof. dr. G.J. den Heeten
hoogleraar radiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek
 - prof. dr. W.P.T. Mali
hoogleraar radiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.
-

Afkortingen, begrippen

Achtergrondstraling

De straling die afkomstig is uit het universum (kosmische straling), van de zon, en van het verval van radioactieve elementen in de aardkorst, in de bouwmaterialen van huizen en in het lichaam.

Adjuvante therapie

Aanvullende behandeling met medicamenten of bestraling na operationele behandeling.

Algemene sterfte

Totale sterfte, ongeacht de doodsoorzaak.

95%-Betrouwbaarheidsinterval

Intervalschatting voor een parameter. In tegenstelling tot een punt-schatting geeft een betrouwbaarheidsinterval een heel interval van betrouwbare waarden (schattingen) van de parameter. Bij herhaling van de procedure, met steeds nieuwe (aselecte) steekproeven uit de zelfde populatie, mogen we verwachten dat 95 procent van de zo berekende intervallen de parameter μ zullen bevatten.

Biomarker van kanker

Een kenmerk, vastgelegd op DNA-, RNA- of eiwitniveau, dat objectief te meten is in cellen of lichaamsvloeistoffen en onder meer gebruikt wordt als indicatie van de kans op kanker en als screenings-test.

BI-RADS

Breast Imaging-Reporting and Data System. Classificatiesysteem, aangepast voor de uitslagen van screeningsmammografie:

BI-RADS 1: normale bevinding. Geen verwijzing.

BI-RADS 2: benigne afwijking. Geen verwijzing.

BI-RADS 0: onvoldoende informatie om tot een BI-RADS-classificatie te komen. Er is nader onderzoek nodig om na te gaan of hier sprake is van een pseudoafwijking, een benigne afwijking of wellicht toch een maligne afwijking. Verwijzing.

BI-RADS 3: waarschijnlijk benigne afwijking. Verwijzing voor punctie.

BI-RADS 4: verdacht voor maligniteit maar niet typisch. Verwijzing.

BI-RADS 5: zeer verdacht voor maligniteit. Verwijzing

Borstkankersterfte

Sterfte met borstkanker als onderliggende doodsoorzaak.

Breath hold techniek

Tussen het hart en de borstwand ligt een stukje van de long. Bij inademen wordt dit gevuld met lucht, waardoor het hart een stukje naar achteren gaat. In die fase van de ademhaling kan de bestraling voor het hart langs gaan. Als men de adem 30 seconden inhoudt, kan het hart vrijgehouden worden van straling.

Cohort

Een onderzoeksgroep die gedurende een bepaalde periode wordt blootgesteld aan een bepaalde interventie, bijvoorbeeld een uitnodiging voor deelname aan screening.

Confounding bias

Wanneer bij patiënt-controleonderzoek de te vergelijken groepen van gescreende en niet-gescreende vrouwen verschillen in risicofactoren voor borstkankersterfte kan dit leiden tot een onjuiste schatting van het effect van screening op borstkankersterfte. Er is dan sprake van verstoring van het effect, oftewel confounding bias.

CvB

Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM.

DCIS

Ductaal carcinoma in situ. Niet-invasieve tumor van het borstklierweefsel die beperkt is tot de afvoergangen van het klierweefsel, binnen de basaal membraan. Zie ook: Invasieve groei.

Densiteit

Radiologische dichtheid van het borstweefsel. Hoge densiteit: relatief veel klier- en bindweefsel.

Detectiecijfer

Het aantal screeningscarcinomen per 1.000 deelnemers.

Disconteren

De contante waarde van een bedrag berekenen op basis van een vastgesteld rentepercentage (disconteringsvoet). Kosten en effecten van een screeningsprogramma hebben op verschillende momenten in de tijd plaats. Over het algemeen is het prettiger om voordelen (baten) eerder in de tijd te hebben en nadelen (investeringen) later. Deze tijdsvoorkeur maakt dat kosten en effecten worden gedisconteerd bij een tijdshorizon van meer dan een jaar voor het programma.

DNA (deoxyribonucleic acid)

De drager van onze erfelijke informatie.

DNA-hypermethylering

Verandering van het DNA waarbij aan het startgebied (promoter) van een gen methylgroepen worden gekoppeld aan een van de basen in het DNA, te weten cytosine, waardoor de expressie van het betrokken gen verandert.

Doelmatigheid (efficiëntie) van een bevolkingsonderzoek

De verhouding tussen gunstige en ongunstige effecten van een screeningsprogramma. Een belangrijke uitkomstmaat voor doelmatigheid is kosteneffectiviteit.

Effectiviteit ('effectiveness') van een bevolkingsonderzoek

Doeltreffendheid van een screeningsprogramma onder alledaagse omstandigheden, vastgesteld met observationele onderzoeksmethoden: wordt het beoogde doel in praktijk bereikt?

ESR

European standardized rate. Zie ook: Leeftijd.

Foutnegatief

De screeningstest valt negatief uit, terwijl de ziekte wel aanwezig is. Als de test veel foutnegatieve uitkomsten heeft, betekent dit dat de test weinig gevoelig is (een lage sensitiviteit heeft) voor de betrokken ziekte.

Foutpositief

De screeningstest valt positief uit, terwijl de ziekte niet aanwezig is blijkens de nadere diagnostiek. Als de test veel foutpositieve uitkomsten

sten heeft, betekent dit dat de test weinig specifiek is (een lage specificiteit heeft) voor de betrokken ziekte.

Gen

De DNA-sequentie (nucleotidenvolgorde) die de informatie bevat voor een eiwit en de regulatie van de expressie.

Genmutatie

Verandering in de nucleotidenvolgorde in een gen. Het eiwit dat door een gen met een mutatie gecodeerd wordt, is meestal abnormaal en kan zijn functie niet meer (goed) uitvoeren.

Gevoeligheid

Zie sensitiviteit.

Gevoeligheidsanalyse

Nagaan in hoeverre de uitkomsten van een kosteneffectiviteitsanalyse gevoelig zijn voor wijzigingen in belangrijke aannamen en schattingen.

Histologisch onderzoek

Weefselonderzoek.

IMRT

Intensity modulated radiotherapy. Een vorm van uitwendige bestraling waarbij één bestralingsbundel wordt opgedeeld in verscheidene kleine bundels met verschillende bestralingsintensiteit.

Incidence-based mortality (IBM)

Uitkomstmaat waarbij alleen (borstkanker)sterfte meetelt van ziektegevallen die zijn vastgesteld na een uitnodiging voor screening.

Incidentie

De frequentie waarmee nieuwe gevallen van een bepaalde ziekte optreden in de bevolking in een bepaalde periode.

In situ

Van Latijn *situs* (ligging). Zie DCIS.

Intervalkanker

Kanker die wordt vastgesteld vóór de volgende screeningsronde, dus tijdens het screeningsinterval na de screening waarbij geconstateerd was dat er geen kanker was.

Invasieve groei

Groei waarbij kwaadaardige nieuwvorming in het omgevende weefsel binnendringt

IORT

Intraoperatieve radiotherapie.

IPD-meta-analyse

Meta-analyse op basis van de brondata (individual patient data) van eerdere studies.

KEA

Kosteneffectiviteitsanalyse. Zie ook: Kosteneffectiviteit

Klinisch nut

De uiteindelijke verantwoording van het gebruik van een test is niet de betrouwbaarheid van de testresultaten (analytische validiteit) of de klinische betekenis ervan (klinische validiteit, diagnostische accuratesse), maar het klinisch nut: de gezondheidswinst of, breder gezien, de doelmatigheidswinst door het gebruik van de test.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit van een bevolkingsonderzoek zegt iets over de meerwaarde van screenen ten opzichte van een alternatieve benadering, uitgedrukt in extra kosten per gewonnen levensjaar.

Kostenutiliteit

De kostenutiliteit van een bevolkingsonderzoek zegt iets over de meerwaarde van screenen ten opzichte van een alternatieve benadering, uitgedrukt in extra kosten per gewonnen QALY.

Lead time

De tijdsduur waarmee screening het moment van diagnosestelling vervroegt. Lead time vertekent het screeningseffect en kan zowel tot onderschatting als overschatting leiden.

Leeftijd (naar leeftijd gestandaardiseerde cijfers)

Als in een bepaalde regio relatief veel ouderen wonen (kanker komt het meest voor bij ouderen) is het gebruikelijk om incidentie- en sterftecijfers te standaardiseren voor de leeftijdsopbouw. Meestal wordt hiervoor de Europese standaardbevolking gebruikt, die resulteert in de European standardized rate (ESR).

Mammografie

Het maken van röntgenfoto's van de borsten.

Mammografische screenings sensitiviteit

Geeft aan hoeveel van de detecteerbare (≥ 5 mm) invasieve borstkankers die aanwezig zijn op het moment van screening ook daadwerkelijk worden gevonden. Zie ook: Programmasensitiviteit.

Mastectomie

Borstamputatie.

Meta-analyse

Onderzoek waarin resultaten van eerdere studies worden samengevoegd om één secuurdere uitkomst te verkrijgen. Doorgaans vindt ook een statistische heranalyse plaats, soms op basis van de brondata en soms op basis van reeds geaggregeerde gegevens.

Neo-adjuvante chemotherapie

Chemotherapie toegediend vóór de operatie.

Oddsratio (OR)

Zie patiënt-controleonderzoek.

Opportunistische screening

Niet-programmatische, ‘wilde’ screening, buiten een bevolkingsonderzoek om, wanneer de gelegenheid zich voordoet.

Overdiagnose

Screening kan afwijkingen aan het licht brengen die anders nooit tot ziekte geleid zouden hebben. Dit kan doordat borstkanker in een vroeg stadium is vastgesteld, maar de vrouw zonder screening zou zijn overleden aan iets anders voordat borstkanker tot diagnose had geleid.

Overbehandeling

De therapie die voortvloeit uit overdiagnose.

Overleving

Het percentage patiënten dat een bepaald aantal jaren na diagnose nog in leven is. De gepresenteerde overleving is de relatieve overleving, een benadering voor de kankerspecifieke overleving. Dit houdt in dat de waargenomen overleving is gecorrigeerd voor de verwachte sterfte die is gebaseerd op de Nederlandse populatie vergelijkbaar op basis van geslacht, leeftijd en kalenderjaar. Omdat de overleving sterk kan verschillen per leeftijdsgroep is ook gestandaardiseerd naar leeftijdsgroep. Alle patiënten zijn gevolgd tot aan de datum van overlijden of tot 1 februari 2012 of, in geval van emigratie, tot aan de emigratiedatum.

Oversterfte

Sterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker door diagnostische of therapeutische verrichtingen die voortvloeien uit screening op borstkanker maar dus niet meetelt bij de borstkankersterfte, de uitkomstmaat van effectevaluaties van screening.

Partiële borstbestraling

Radiotherapie waarbij niet de gehele borst maar alleen het oorspronkelijke tumorgebied wordt bestraald omdat daar 70-80 procent van de plaatselijke recidieven gelokaliseerd is.

Patiënt-controleonderzoek (case referent study)

Observationeel onderzoek naar de kansverhouding (odds) van wel en niet gescreeinden onder vrouwen die zijn overleden aan borstkanker (cases) vergeleken met de kansverhouding van wel en niet gescreeinden in de referentiegroep, een steekproef van vrouwen die, net als de cases, voor de screening zijn uitgenodigd. De ratio van beide, de odds-ratio (OR), oftewel de factor waarmee de kansverhoudingen verschillen, vormt de uitkomstmaat.

Patient delay

Uitstel van doktersbezoek na het constateren van ziekteverschijnselen.

Positief voorspellende waarde (PVW)

De kans dat iemand met een positieve test inderdaad de aandoening heeft waarop getest werd, oftewel het percentage terecht positieve uitslagen onder alle testpositieve personen.

Positieve testuitslag

De screeningstest heeft een ongunstige uitkomst, aangevend dat de kans op ziekte vergroot is.

Positieve tijdsvoorkeur

Consumenten kunnen hun consumptie vervroegen door hun aankopen te doen met geleend geld. Met toekomstig inkomen wordt nu geconsumeerd. Nu lenen (+ rente betalen), nu consumeren.

Prevalentie (ziektebestand)

De frequentie waarmee een ziekte (of risicofactor) voorkomt in een bepaalde bevolking op een bepaald moment.

Prevalentiepiek

Toename in het aantal nieuwe gevallen van borstkanker tijdens de eerste screeningsronde van een bevolkingsonderzoek.

Programmasensitiviteit

De gevoeligheid van het screeningsprogramma (bijvoorbeeld een interval van twee jaar en de screeningstest mammografie) om aanwezige ziekte (i.c. borstkanker) te ontdekken. Te onderscheiden van de mammografische screeningssensitiviteit. Een programmasensitiviteit van 71 procent betekent niet dat screening bijna 1 op de 3 tumoren mist. De mammografische screeningssensitiviteit is ongeveer 90 procent.

Progressie

Voortgaande verandering in een kwaadaardige tumor.

QALY (quality adjusted life year)

Voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar.

Randomiseren

Bij een experimenteel onderzoek de proefpersonen willekeurig (at random) verdelen over de experimentele onderzoeksgroep en de controlegroep.

Recidief

Terugkeer van kanker

Relatief risico (RR)

Ook wel risicoratio genoemd. De verhouding tussen twee absolute risico's. Uitkomstmaat van een experimenteel onderzoek (een gerandomiseerde screeningstrial) of van een observationeel onderzoek.

Relatieve risicoreductie (RRR)

De procentuele vermindering in borstkankersterfte in de groep vrouwen die screening kreeg aangeboden ten opzichte van de borstkankersterfte in de groep die geen screening kreeg aangeboden. Als het relatieve risico uitkomt op bijvoorbeeld 0,75 bedraagt de relatieve sterftereductie 25 procent.

Relatieve sensitiviteit

Bij een vergelijkend onderzoek van twee testmethoden is de relatieve sensitiviteit van een van beide tests het aantal terecht positieve testuitslagen van deze test als fractie van het totale aantal ziektegevallen dat met beide tests wordt opgespoord.

Residual confounding bias

De potentiële confounding bias die overblijft na correctie voor leeftijdsverschillen.

Risicoratio

Relatief risico.

Risicostratificatie

Indeling van een groep personen naar hun kans op ziekte (borstkanker).

Screening

Vroege opsporing van een ziekte (of een voorstadium of een risicofactor) voordat zich klachten voordoen.

Screeningscarcinoom

Histologisch bevestigde borstkanker (invasief en in situ) vastgesteld naar aanleiding van een positieve screeningstest.

Screeningseenheid

Onderzoekscentrum voor de screening, soms op een vaste locatie, meestal mobiel.

Selectiebias

Vertekening van de studieresultaten doordat deelnemers aan screening van niet-deelnemers kunnen verschillen in kenmerken zoals sociaal-economische status die, naast het screeningseffect, invloed hebben op de uitkomstmaat van de studie.

Sensitiviteit van een test

De frequentie waarmee een test een positieve uitkomst heeft als de ziekte ook werkelijk aanwezig is, oftewel het aantal terecht positieve testuitslagen gedeeld door het totale aantal personen met de betrokken ziekte (terecht positieven plus foutnegatieven). Een gevoelige test heeft weinig foutnegatieve uitkomsten. Zie ook programmasensitiviteit.

SES

Sociaaleconomische status.

SNP's

Single nucleotide polymorphisms. Variaties die betrekking hebben op slechts een nucleotide. In het DNA is een nucleotide vervangen door een ander. Het humane genoom bevat meer dan 3 miljoen SNP's.

Specificiteit

De frequentie waarmee een test een negatieve uitkomst heeft als een bepaalde ziekte ook werkelijk afwezig is.

Stadium

Uitgebreidheid van een kankerproces. Hierbij worden over het algemeen drie kenmerken (TNM) betrokken: de grootte van de tumor (T); uitzaaingen in de nabij gelegen lymfeklieren (N); en uitzaaingen (metastasen, M) op afstand in andere organen.

Terechtpositief

De screeningstest valt positief uit, terwijl de ziekte aanwezig is bijkens de nadere diagnostiek.

Tomosynthese (3D-mammografie)

Experimentele techniek waarbij met een speciaal röntgenapparaat aanvullend op mammografie driedimensionale foto's worden gemaakt.

Daarbij worden onder verschillende hoeken foto's van de borst gemaakt en berekent de computer zogenaamde tomografische sneden: dunne 'plakjes' waarmee de hele borst gedetailleerd wordt weergegeven

Verwijscijfer

Het percentage deelneemsters met een positieve screeningstest; zij krijgen een verwijsadvies voor verder onderzoek op een mammapoli.

Werkzaamheid ('efficacy') van een bevolkingsonderzoek

Het effect van een screeningsprogramma onder gecontroleerde omstandigheden, vastgesteld met experimenteel onderzoek (gerandomiseerde screeningstrials).

Bijlage

E

Screeningsresultaten Nederland

Zie voor de tabel 2 de volgende pagina.

Tabel 2 Kengetallen bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Nederland 1998-2012^a

	1998-2007	2012
Aantal uitgenodigde vrouwen	10.318.763	1.266.559
Aantal gescreende vrouwen	8.282.990	1.007.966
• eerste screening (%)	47	11
• vervolgscreening (%) <2,5 jaar	51	85
• vervolgscreening (%) ≥2,5 jaar	1,6	4
Deelname (%)	80,2	79,6
Heruitnodigingen 'op tijd' = binnen 24 ± 2 maanden (%)	75,6	75,0
Verwijsadviezen	113.424	23.681
Verwijscijfer per 1.000 deelnemers	13,7	23,5
Foutpositieve uitslagen per 1.000 deelnemers	8,3	17,2
• na niet-invasieve diagnostiek per 1.000 deelnemers	4,8	10,6
• na invasieve diagnostiek per 1.000 deelnemers	3,1	5,3
Screeningscarinomen	41.288	6.301
Borstkankerdetectie per 1.000 deelnemers	5,0	6,3
• DCIS (%)	14,4	20,1
• Invasief (%)	84,0	76,7
• Tumormorfologie onbekend (%)	1,6	3,2
PVW verwijsadvies (%)	36	27
Aantal intervalcarcinomen 2004-2009	11.855	-
Intervalcarcinomen per 1.000 gescreende vrouwen	2,3	-
Programmasensitiviteit 2004-2009 (%)	71,4	-
Specificiteit 2004-2009 (%)	98,9	-
Totale kosten (mln € per jaar)	40,0	64,6
Kosten per onderzoek (€)	45,90	64,05
Borstkankersterfte per 100.000 vrouwen 50-74 jaar (ESR)	75,8	61,8

PVW= positief voorspellende waarde; DCIS=ductaal carcinoma in situ.

^a LETB. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990-2012. LETB XIII. Rotterdam/Nijmegen: Erasmus MC/UMC St Radboud (ter perse); 2014.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

