

Verdiepende studie naar leeftijdsverlaging binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker

Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek

Dr. M.J.M. Broeders

Drs. P.J.F. van Kalken

Dr. E. Paap



Bevolkingsonderzoek Oost, Business unit Borstkanker Enschede

Drs. M. ten Voorde

E.H. Kroeze – Voogd

bevolkingsonderzoek



oost
Voor vroege opsporing van kanker

Bevolkingsonderzoek Noord

L. Dunning – van Faassen

bevolkingsonderzoek



noord
Voor vroege opsporing van kanker

Juni 2012

Inhoud

Samenvatting	2
1. Inleiding	3
2. Discussie effect screening	4
3. Toename borstkankerincidentie bij vrouwen jonger dan 50 jaar	5
4. Screenen onder de 50 jaar	7
4.1. Screeningsuitkomsten	7
4.2. Mortaliteitsreductie	8
4.3. Jaarlijks of tweejaarlijks screenen?	8
4.4. Conclusie	8
5. Stralingsbelasting	9
6. Leeftijdsverlaging in Nederland	10
6.1. Landelijke verlaging naar 48 jaar	10
6.2. Demonstratieproject: screening vanaf 44 jaar	11
6.3. Kosten landelijke leeftijdsverlaging en demonstratieproject	13
6.4. Aandachtspunten	15
7. Advies	16
Literatuurlijst	17
Bijlage 1: Overzicht kostenberekeningen	18
Bijlage 2: Kostenberekening scenario 2, demonstratieproject in regio Groningen en Apeldoorn	19

Samenvatting

Met deze verdiepende studie naar leeftijdsverlaging binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker willen het LRCB en de screeningsorganisaties meer inzicht geven in de mogelijkheden om leeftijdsverlaging binnen het Nederlandse screeningsprogramma te onderzoeken. In dit rapport beschrijven we twee mogelijke scenario's voor een onderzoek naar de verlaging van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op borstkanker: een regionaal demonstratieproject en een leeftijdsverlaging voor heel Nederland.

In een onderzoek met een landelijke verlaging naar 48 jaar worden alle vrouwen in Nederland, die in het studiejaar 48 jaar zijn of worden, betrokken bij de studie. De helft van de vrouwen zal worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek (n=64.700) en de andere helft vormt de controlegroep. Bij een regionaal demonstratieproject vanaf 44 jaar zijn er twee mogelijkheden voor het selecteren van deelnemende cohorten: twee cohorten van vrouwen die in het eerste studiejaar 44 respectievelijk 46 jaar zijn/worden (n=36.500 uitgenodigde vrouwen) of drie cohorten van met vrouwen die in het eerste studiejaar 44, 46 en 48 zijn/worden (n= 54.750 uitgenodigde vrouwen).

Ten opzichte van een landelijke verlaging naar 48 jaar geeft een regionaal demonstratieproject vanaf 44 jaar de meeste informatie om bij verschillende leeftijden de beste afweging te maken tussen de voor- en nadelen van screening op borstkanker. Dit demonstratieproject zou uit efficiëntie overwegingen in een beperkt aantal regio's kunnen worden uitgevoerd. De kosten van een demonstratieproject in de regio's van Bevolkingsonderzoek Oost en Bevolkingsonderzoek Noord zouden uitkomen op ongeveer 5.2 miljoen euro. Om kosten te besparen zouden in plaats van alle cliënten in de twee regio's slechts een deel van de cliënten uitgenodigd kunnen worden om deel te nemen aan het onderzoek, bijvoorbeeld alleen vrouwen die in Apeldoorn en Groningen wonen. De kosten kunnen dan worden gereduceerd tot 650.000 euro.

1. Inleiding

In opdracht van het Rijksinstituut van Volksgezondheid en Milieu (RIVM) hebben het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) en het UMC St Radboud in december 2009 een rapportage opgeleverd over de voor- en nadelen van een eventuele verlaging van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Deze rapportage bestond uit een literatuuronderzoek dat een overzicht geeft van de recent gepubliceerde internationale wetenschappelijke literatuur, ten aanzien van mogelijke argumenten die aanleiding geven om de instapleeftijd voor het bevolkingsonderzoek te herzien.

In Nederland ontvangen op dit moment vrouwen tussen de 50 en 75 jaar elke twee jaar een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek borstkanker. Niet alleen bij vrouwen tussen de 50 en 75 jaar, maar ook bij vrouwen jonger dan 50 jaar komt borstkanker steeds vaker voor. Dit zou een reden kunnen zijn om de leeftijdsgrens te verlagen. De conclusie van bovengenoemd rapport luidt:

“De informatie die in het kader van de literatuurstudie bijeen is gebracht, kan leiden tot verschillende scenario’s. Indien het wetenschappelijk bewijs op dit moment onvoldoende wordt geacht, is het wachten op een update van de gerandomiseerde trials ten aanzien van de sterftereductie met digitale mammografie bij jonge vrouwen. Wanneer voldoende informatie beschikbaar is, kan eventueel in tweede instantie een onderzoek in de Nederlandse setting worden uitgevoerd.

Als echter duidelijk is dat het wetenschappelijk bewijs ten aanzien van de borstkankersterfte onvoldoende is om voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek een goede afweging te maken, kan nu al gestart worden met het verzamelen van aanvullende gegevens. Daarbij kan gekozen worden voor een demonstratieproject in een gedeelte van Nederland of voor een gefaseerde leeftijdsverlaging die voor heel Nederland geldt. Er komen dan empirische gegevens beschikbaar over digitale screening bij jonge vrouwen in de specifieke context van het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Op basis van dit materiaal kunnen beleidsbeslissingen over eventuele uitbreiding van het bevolkingsonderzoek worden onderbouwd.” (Broeders et al., 2009)

Het LRCB en de screeningsorganisaties willen op basis van de eerdere rapportage van Broeders et al. (2009) meer inzicht geven in de mogelijkheden om leeftijdsverlaging binnen het Nederlandse screeningsprogramma te onderzoeken. In deze verdiepende studie naar leeftijdsverlaging beschrijven we twee mogelijke scenario’s voor een onderzoek naar de verlaging van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op borstkanker: een regionaal demonstratieproject en een leeftijdsverlaging voor heel Nederland.

Allereerst worden in hoofdstuk 2 argumenten gegeven waarom een onderzoek naar de effecten van een mogelijke leeftijdsverlaging op dit moment gepast is. In hoofdstuk 3 t/m 5 wordt daarna een aanvulling gegeven op het rapport van Broeders et al (2009) op basis van recent gepubliceerde wetenschappelijke studies. In de laatste hoofdstukken van dit rapport worden de twee scenario’s van een onderzoek naar leeftijdsverlaging met elkaar vergeleken en wordt een advies uitgebracht ten aanzien van het meest wenselijke scenario.

2. Discussie effect screening

In de internationale wetenschappelijke literatuur is een debat gaande of screening daadwerkelijk levens spaart en als het levens spaart, of de mate hiervan opweegt tegen de mogelijk nadelen van screening, zoals het aantal fout-positieve testuitslagen, overdiagnose en stralingsgeïnduceerde borsttumoren. Dit internationale debat heeft ervoor gezorgd dat het bevolkingsonderzoek borstkanker onder andere in Nederland negatief in het nieuws is geweest (<http://www.nu.nl/gezondheid/2577046/screening-borstkanker-voorkomt-weinig-doden-.html>). In het Verenigd Koninkrijk heeft deze internationale discussie geleid tot het opstarten van een onafhankelijke review van de beschikbare wetenschappelijke literatuur (Richards, 2011). Het doel van deze review is het evalueren van de huidige stand van zaken van de voor- en nadelen van borstkankerscreening door een onafhankelijk panel bestaande uit zes experts (http://info.cancerresearchuk.org/publicpolicy/ourpolicypositions/symptom_Awareness/cancer_screening/breast-screening-review/).

Uit recente studies uit Nederland blijkt echter dat het huidige bevolkingsonderzoek borstkanker meer dan voldoet aan de verwachtingen met betrekking tot borstkankersterfte (Otto et al., 2012; van Schoor et al., 2011). Voor het uitvoeren van een bevolkingsonderzoek is het essentieel dat de balans tussen de voor- en nadelen bekend en voldoende gunstig is. In Nederland wordt het bevolkingsonderzoek borstkanker gezien als een goed gebalanceerde gezondheidsvoorziening en staat op dit moment het verruimen van de leeftijdsgrens ter discussie (Verbeek et al., 2011).

Naast de fors gestegen incidentie van borstkanker bij vrouwen onder de 50 jaar is er ook vanuit de maatschappij een sterke roep om de leeftijdsgrenzen van het bevolkingsonderzoek te verruimen. Zo hebben meer dan 370 000 vrouwen een petitie ondertekend om te pleiten voor een verlaging van de startleeftijd naar 30 jaar (zie <http://borstkankeronderzoek.petities.nl/>). Daarnaast is er ook politieke belangstelling voor het verruimen van de leeftijdsgrenzen. In de Tweede Kamer is verscheidene malen aandacht besteed aan de stijgende incidentie van borstkanker in de jongere leeftijdsgroepen (zie bijvoorbeeld <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2010/02/17/32-123-xvi-nr-67-de-motie-koser-kaya-over-verlagen-van-de-screeningsleeftijd-voor-borstkanker.html>).

Doordat vrouwen zich bewust zijn van de toename in het vóórkomen van borstkanker op jongere leeftijd, vindt op dit moment bij een deel van de vrouwen tussen de 40 en 50 jaar al een vorm van screening plaats. Radiologen geven aan dat de indicatie voor mammografie in het ziekenhuis in die leeftijdsklasse in feite deels screening buiten het bevolkingsonderzoek is; soms omvat dit de helft van de dagproductie. Door deze vrouwen bij de screening te betrekken zouden eventueel kosten kunnen worden bespaard en lange wachtlijsten in de ziekenhuizen worden voorkomen. Over het aantal vrouwen in de leeftijd 40 tot 50 jaar dat gescreend wordt buiten het bevolkingsonderzoek is weinig bekend, terwijl dit van groot belang is voor de afweging van een eventuele beleidsbeslissing over de leeftijdsgrenzen van de Minister van VWS. Dit aspect laten wij echter in het voorliggende rapport verder buiten beschouwing.

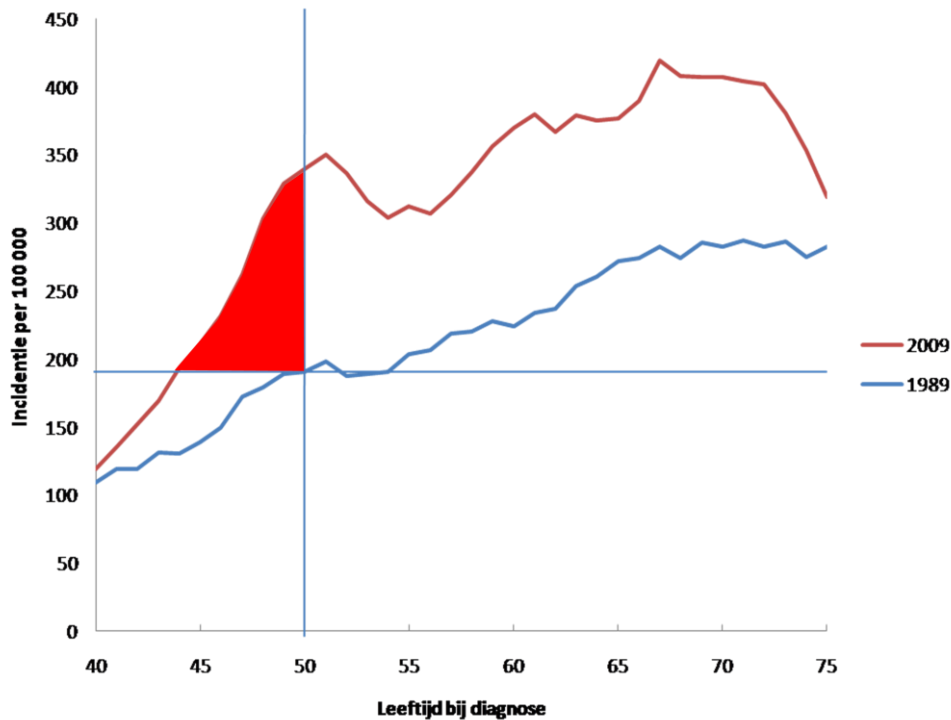
Niet alleen voor het huidige bevolkingsonderzoek, maar ook voor een eventuele uitbreiding van de leeftijdsgrenzen is het van belang dat de balans tussen de voor- en nadelen bekend en voldoende gunstig is. In dit rapport geven we verschillende scenario's om de voor- en nadelen van uitbreiding van het bevolkingsonderzoek te onderzoeken.

3. Toename borstkankerincidentie bij vrouwen jonger dan 50 jaar

Conclusie rapport Broeders et al., 2009:

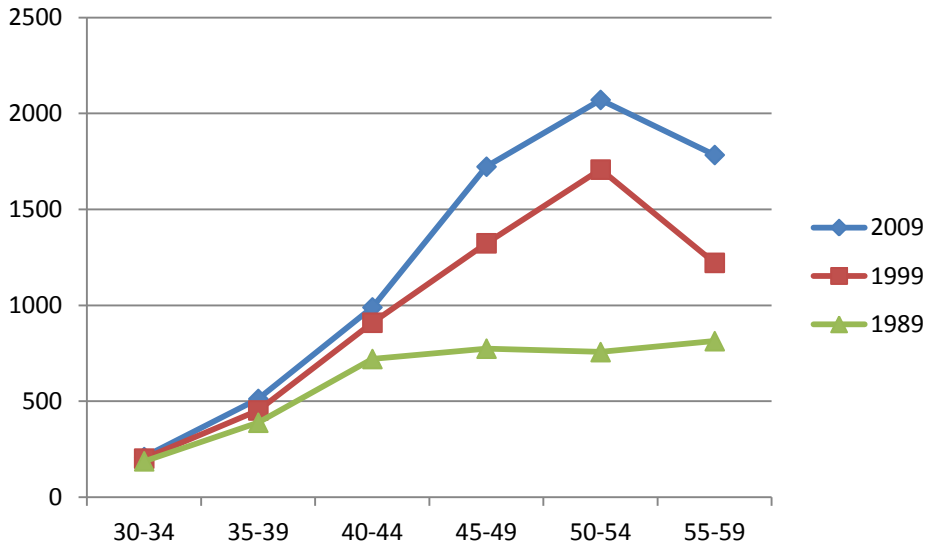
“De borstkankerincidentie in Nederland laat een duidelijke toename zien van het aantal nieuwe diagnoses in de leeftijdsgroep 45 tot 49 jaar. Borstkanker is daarmee ook in deze leeftijdsgroep een belangrijk gezondheidsprobleem geworden.”

Uit figuur 1 blijkt dat de huidige incidentie voor vrouwen van 44 jaar gelijk is aan de incidentie voor vrouwen van 50 jaar bij de start van het bevolkingsonderzoek in 1989 (Broeders et al., 2009). Het gearceerde vlak vertegenwoordigt daarmee de groep vrouwen waar borstkanker wordt gediagnosticeerd maar die op dit moment niet uitgenodigd worden voor het bevolkingsonderzoek.

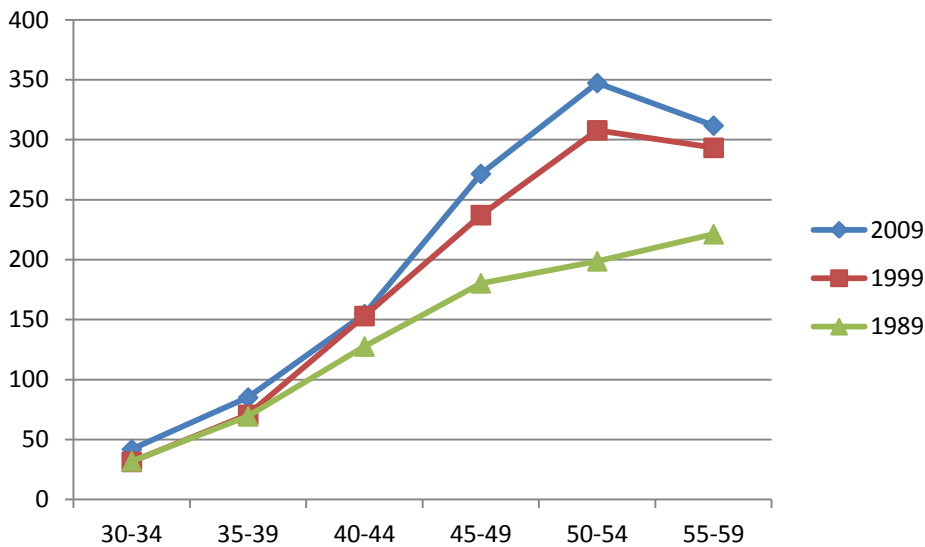


Figuur 1: Borstkankerincidentiecijfers voor Nederland in 1989 en 2009

In figuur 2a en 2b zijn respectievelijk het absoluut aantal vrouwen met een nieuwe diagnose borstkanker en de borstkankerincidentie voor verschillende leeftijdscategorieën weergegeven. De toename in borstkankerincidentie door de jaren heen is hier duidelijk te zien (Bron: Integraal Kankercentrum Nederland). Zoals bekend stijgt de borstkankerincidentie naarmate vrouwen ouder zijn. In onderstaande figuren is echter ook duidelijk dat vanaf de leeftijdsgroep 40-44 jaar een sterke stijging plaatsvindt en dat de incidentie bij de leeftijdsgroep 45-49 aanzienlijk hoger is dan bij de groep 40-44 jaar.



Figuur 2a: Aantal vrouwen in Nederland met nieuwe diagnose borstkanker naar leeftijd bij diagnose



Figuur 2b: Aantal nieuwe diagnoses borstkanker per 100.000 vrouwen in Nederland naar leeftijd bij diagnose

Conclusie

De incidentie van borstkanker in Nederland toont een duidelijke stijging vanaf 40 jaar. De incidentie in de groep 45-49 jaar is echter dusdanig hoger dan die van 40-44 jaar, dat de prioriteit voor het bestuderen van eventuele screeningsmogelijkheden bij deze groep ligt (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland et al., 2008).

4. Screenen onder de 50 jaar

4.1 Screeningsuitkomsten

Conclusie rapport Broeders et al., 2009:

“De huidige onderste leeftijdsgrens is gerechtvaardigd wanneer gebruikt wordt gemaakt van analoge mammografie. Literatuur over borstkankerscreening met digitale mammografie laat zien dat de diagnostische waarde van deze techniek minstens even goed is als analoge mammografie en in subgroepen, waaronder jonge vrouwen, mogelijk beter zal presteren. Nederlandse digitale pilots laten hogere detectie zien bij een verhoogd verwijscijfer. De doelgroep van deze studies waren vrouwen tussen de 50 en 75 jaar. Extrapolatie onder 50 jaar is lastig, aangezien digitale mammografie bij jonge vrouwen beter presteert.”

Resultaten van recent gepubliceerde studies als aanvulling op de rapportage uit 2009

Zowel in het Verenigd Koninkrijk als in Zweden blijkt dat de bereidheid om aan screening deel te nemen boven de 50 jaar vergelijkbaar is met deelname onder de 50 jaar (Johns and Moss, 2010; Hellquist et al., 2011). In het Verenigd Koninkrijk is een trial (UK Age trial) uitgevoerd waarbij 53.884 vrouwen in de leeftijd van 40 tot en met 48 jaar tussen 1991 en 2004 jaarlijks zijn uitgenodigd voor een screeningsmammogram. Het percentage vrouwen dat in de eerste ronde deelnam was 68%, voor de vervolgrondes was de deelname 69%. In Zweden onderzochten Hellquist et al. (2011) tussen 1986 en 2005 de borstkankermortaliteit van gescreende en niet gescreende vrouwen in de leeftijd van 40 - 49 jaar. De deelname bij deze studie lag tussen de 80% en 90% van de uitgenodigde vrouwen.

De invoering van de digitale screening leidt mogelijk tot betere screeningsuitkomsten bij jonge vrouwen ten opzichte van analoge screening. In Spanje is onderzoek gedaan naar het effect van tweejaarlijkse digitale screening op het verwijscijfer, detectiecijfer, foutpositieve uitslagen en invasieve vervolgonderzoeken bij vrouwen tussen de 45 en 69 jaar (Sala et al. 2011). In deze studie werd geen verschil gevonden tussen het detectiecijfer van analoge en digitale screening. Ook niet bij vrouwen jonger dan 50 jaar. Verder waren in deze studie het aantal verwijzingen en het aantal foutpositieven voor de gehele leeftijdsgroep van 45 tot 69 jaar significant lager bij digitale screening dan bij analoge screening (respectievelijk 6,2% versus 8,1% is verwezen; 5,7% versus 7,6% is foutpositief, $p < 0,001$). In Europa zijn verder nog geen andere studies gepubliceerd over digitale screeningsuitkomsten bij vrouwen jonger dan 50 jaar.

Sala et al. (2011) vonden verder dat vrouwen in de leeftijd van 45 tot 49 jaar een hogere kans op een foutpositieve uitslag hebben dan vrouwen tussen de 65 en 69 jaar (OR = 1,60, 95% BI= 1,48 – 1,72). Dit wordt bevestigd door een andere studie van dezelfde onderzoeksgroep, waar de kans op een foutpositieve uitslag bij 45-49 jarigen hoger was dan bij 50-54 jarigen (OR = 1,20, 95% BI= 1,13 – 1,26) (Salas et al., 2011). Resultaten uit de UK Age trial spreken dit echter tegen (Johns et al., 2010). Hoewel de positief voorspellende waarde van verwijzing bij de UK Age trial lager was dan bij het huidige screeningsprogramma in de UK, was het aantal foutpositieven vergelijkbaar. Tevens gaf deze studie aan dat de deelnamebereidheid na een foutpositieve uitslag niet vermindert.

Het percentage gedetecteerde DCIS is bij digitale screening significant hoger dan bij analoge screening (17,4% versus 13,2%, $p=0,005$ bij de eerste screeningsronde en 18,8% versus 13,5%, $p<0,001$ bij vervolgonderzoeken). In een derde studie van de onderzoeksgroep uit Spanje zijn de positief voorspellende waarde en de tumorkarakteristieken bij tweejaarlijks analoog en digitaal screenen van vrouwen tussen 45 en 69 jaar in de jaren 1996 tot met 2007 met elkaar vergeleken (Domingo et al., 2011). Uit deze studie blijkt dat de positief voorspellende waarde hoger is bij digitale mammografie dan bij analoge mammografie (significant hoger: 6,0% versus 7,0%, $p<0,05$). Omdat de bovenstaande cijfers gelden voor de leeftijdsklasse 45-69 jaar is het lastig om hier specifieke conclusies voor vrouwen jonger dan 50 jaar uit af te leiden.

Het is lastig de resultaten van de studies uit Spanje en het Verenigd Koninkrijk te extrapoleren naar Nederland, omdat de Nederlandse setting op een aantal essentiële punten verschilt van de andere

screeningsprogramma's. Zo is het verwijscijfer in Nederland in elk geval lager (<2%) dan in andere Europese landen (3-4%) en de positief voorspellende waarde daardoor hoger (30%).

4.2 Mortaliteitsreductie

Conclusie rapport Broeders et al., 2009:

“Wordt sterftereductie als uitkomstmaat genomen dan is screenen vanaf 50 jaar het meest efficiënt. Als gewonnen levensjaren de uitkomstmaat is, geeft screenen vanaf 40 jaar meer voordelen. Meta-analyses laten zien dat met een langere follow-up de mortaliteitsreductie ook bij jongere vrouwen statistisch significant wordt, maar deze is wel minder groot dan bij vrouwen boven de 50 jaar.”

Resultaten van recente studies als aanvulling op de voorgaande rapportage

De studie van Hellquist et al. (2011) laat zien dat in Zweden screening tussen de 40 en 49 jaar leidt tot een daling in de borstkankersterfte. Het relatieve risico op borstkankersterfte bij de uitgenodigde vrouwen van 40 tot 49 jaar was 0,74 (95% BI: 0,66-0,83), bij de vrouwen die deelnamen was het relatieve risico 0,71 (95% BI: 0,62-0,80), dat wil zeggen een daling in borstkankersterfte van respectievelijk 26% en 29%. Bij vrouwen tussen de 40 en 44 jaar is het relatieve risico op borstkankersterfte voor de vrouwen die zijn uitgenodigd 0,83 (95% BI: 0,70-1,00) en voor de vrouwen die aan de screening deelnamen 0,82 (95% BI: 0,67-1,00). Voor de vrouwen tussen de 45 en 49 jaar zijn deze relatieve risico's respectievelijk 0,68 (95% BI: 0,59-0,78) en 0,63 (95% BI: 0,54-0,75).

Een recente studie uit Nederland heeft het effect van het bevolkingsonderzoek in Nijmegen geëvalueerd voor vrouwen tussen de 40 en 49 jaar, die tussen 1975 en 1990 tweejaarlijks analoog werden gescreend. Deze studie laat een halvering van het risico op borstkankersterfte zien bij screening tussen de 40 en 49 jaar (OR = 0,50, 95% BI: 0,30-0,82). Deze resultaten komen overeen met de resultaten van screening bij vrouwen tussen de 50 en 59 jaar (OR = 0,54, 95% BI: 0,35-0,85) (Van Schoor et al., 2010). Van Schoor pleit in zijn proefschrift voor het verlagen van de startleeftijd, mits de balans tussen de voor- en nadelen van het bevolkingsonderzoek gewaarborgd blijft.

4.3 Jaarlijks of tweejaarlijks screenen?

Conclusie rapport Broeders et al., 2009:

“Voor analoge screening lijkt het tot nu toe gehanteerde screeningsinterval gerechtvaardigd. Het is nog onduidelijk in hoeverre het optimale screeningsinterval voor analoge screening verschilt van digitale screening, zowel voor vrouwen onder als boven de 50 jaar. Uitgaand van een recente modelstudie, gebaseerd op analoge screening, lijkt er veel voor te zeggen om bij leeftijdsverlaging een 2-jarig screeningsinterval te blijven hanteren (Mandelblatt, 2009).”

Zoals aangegeven in paragraaf 4.2 laten beide studies van Hellquist et al. (2011) en Van Schoor et al (2010) sterftereducties bij vrouwen tussen de 40 en 49 jaar zien bij een screeningsinterval van respectievelijk 18-24 maanden en 2 jaar. Deze resultaten ondersteunen de modelstudie van Mandelblatt et al. waarbij een tweejaarlijkse screeningsinterval de meest efficiënte strategie bleek te zijn.

In de modelstudie van Mandelblatt et al. zijn geen gemixte strategieën meegenomen, zoals jaarlijks screenen tussen de 40 en 49 jaar en vervolgens tweejaarlijks screenen vanaf 50 jaar. De auteurs hebben hiervoor gekozen omdat zij de voordelen van jaarlijks screenen in de leeftijdsgroep 40-49 jaar te klein vonden ten opzichte van de nadelen zoals het aantal foutpositieven en onnodige biopsieën.

4.4 Conclusie

De bereidheid van vrouwen jonger dan 50 jaar om aan screening deel te nemen is vergelijkbaar met de deelnamebereidheid van vrouwen van 50 jaar en ouder. De invloed van digitale screening op de screeningsuitkomsten, zoals het aantal foutpositieven, varieert en zou specifiek voor Nederlandse vrouwen jonger dan 50 jaar bepaald moeten worden. Uit de literatuur blijkt dat door op jongere leeftijd te starten met screenen een mortaliteitsreductie te bewerkstelligen is. Bij een leeftijdsverlaging kan het tweejaarlijks screeningsinterval gehandhaafd blijven.

5. Stralingsbelasting

Conclusie rapport Broeders et al., 2009:

“De stralingsbelasting in Nederland bevindt zich zowel in de analoge als in de digitale situatie op een zeer laag niveau. In een debat rondom startleeftijd voor screening zal de stralingsbelasting geen beslissende factor zijn.”

Recent gepubliceerde studies bevestigen deze conclusie uit 2009. Volgens een modelstudie in Canada is het risico ten aanzien van de stralingsbelasting bij screening vanaf 40 jaar klein vergeleken met de voordelen (verwachte mortaliteitsreductie en gewonnen levensjaren). Uitgaand van een cohort van 100 000 vrouwen die jaarlijks worden gescreend tussen 40 en 55 jaar en daarna tweejaarlijks tot 74 jaar ontwikkelen 86 vrouwen stralingsgeïnduceerde borstkanker en overlijden 11 vrouwen hieraan. Dit is gebaseerd op een totale dosis van 3,7 mGy per onderzoek. Door deze stralingsgeïnduceerde borsttumoren daalt het aantal levensjaren van deze 100 000 vrouwen met 137 jaar, wat per vrouw leidt tot een daling van de levensverwachting met 12,7 uur. Daar staat tegenover dat 497 levens en 10.670 levensjaren worden gered door screening in de leeftijd van 40 tot 74 jaar, gebaseerd op een sterftereductie van 24% door de screening (Yaffe and Mainprize, 2011).

Ook Bijwaard et al. (2010) hebben stralingsrisico's van screening vanaf 40 tot en met 75 jaar met behulp van een model in kaart gebracht. Hoewel het relatieve risico op stralingsgeïnduceerde borstkanker bijna verdubbelt bij een startleeftijd van 40 in plaats van 50 jaar, is het extra aantal geïnduceerde borsttumoren klein. De auteurs van deze studie concluderen dan ook dat de extra stralingsbelasting geen contra-indicatie is voor verlaging van de leeftijd van het bevolkingsonderzoek borstkanker.

De auteurs van een modelstudie uitgevoerd voor de Nederlandse situatie met het microsimulatie model 'MISCAN' kwamen tot dezelfde conclusie als beide bovenstaande publicaties (de Gelder et al., 2011). Het model kan onder ander stralingsrisico's van borstkankerscreening schatten in vergelijking met een situatie zonder screening. Bij een tweejaarlijkse screening bij vrouwen tussen de 40 en 74 jaar is de verwachting dat 3,7 vrouwen per 100 000 vrouwen sterven aan stralingsgeïnduceerde borstkanker, terwijl screening 1302 overlijdens voorkomt. Deze resultaten zijn berekend op twee opnamerichtingen per borst bij de eerste ronde en in de vervolgronden slechts één opnamerichting per borst. In de praktijk is dit meestal niet het geval, waardoor de stralingsrisico's wat hoger uitvallen. Het includeren van CC-opnames bij alle vervolgronden zou de stralingsgeïnduceerde risico's verdubbelen, maar deze risico's blijven nog steeds klein.

Conclusie

Uit bovenstaande studies blijkt dat de stralingsrisico's van mammografie bij een leeftijd van 40 tot en met 74 jaar verwaarloosbaar zijn (de Gelder et al., 2011). De balans tussen de voordelen van screening en de stralingsrisico's valt positief uit voor de screening: het voorkomt veel meer overlijdens dan dat het veroorzaakt.

6. Leeftijdsverlaging in Nederland

In de voorgaande hoofdstukken komen belangrijke argumenten naar voren voor een eventuele verlaging van de huidige leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek borstkanker. Het beschikbare wetenschappelijk bewijs is echter onvoldoende om een goede afweging te maken voor de Nederlandse situatie. Het is daarom van belang om empirische gegevens over digitale screening bij jonge vrouwen te verzamelen in de specifieke context van het Nederlands bevolkingsonderzoek.

Hieronder beschrijven we twee scenario's voor het uitvoeren van een studie naar leeftijdsverlaging in het bevolkingsonderzoek borstkanker in Nederland. Het ene scenario bestaat uit het landelijk uitbreiden met één screeningsronde, waarbij de helft van de 48-jarige vrouwen zal worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek. Het andere scenario is het uitvoeren van een regionaal demonstratieproject, waarbij vrouwen vanaf 44 jaar worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek.

6.1 Landelijk project: screenen vanaf 48 jaar

Bij een landelijk project worden alle vrouwen in Nederland, die in het betrokken studiejaar 48 jaar zijn of worden, betrokken bij de studie. De helft van de vrouwen zal worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek en de andere helft vormt de controlegroep. De interventie- en controlegroep worden automatisch geselecteerd door de gemeentes op te delen waar in het betreffende studiejaar wel en niet gescreend wordt. In elke gemeente in Nederland wordt eenmaal in de twee jaar gescreend. Als de studie bijvoorbeeld in 2013 wordt uitgevoerd, dan bestaat de interventiegroep uit alle 48 jarige vrouwen in de gemeenten waar in 2013 regulier gescreend wordt. De controlegroep bestaat dan uit alle 48 jarige vrouwen in de gemeenten waar in 2013 niet gescreend wordt. Deze opzet is alleen mogelijk indien het organisatorisch haalbaar is om de hierdoor geïnduceerde extra screeningsonderzoeken uit te voeren.

De follow-up gegevens van de interventiegroep en de gegevens van de controlegroep worden met behulp van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) verzameld. De resultaten van de eerste screeningsonderzoeken bij de interventiegroep zullen vergeleken worden met de gegevens van de huidige eerste screeningsonderzoeken op 50 jarige leeftijd. Daarnaast zal door koppeling met de NKR de stadiumverdeling en de behandeling van de borsttumoren in de interventiegroep vergeleken worden met de stadiumverdeling en behandeling van de tumoren in de controlegroep.

Omdat het vervroegen van de eerste ronde het verwijs- en detectiecijfer van de vervolgronde (50 jaar) zal laten dalen, zullen ook deze gegevens meegenomen worden in de analyse. Dit betekent dat de eerste resultaten van een landelijke verlaging naar 48 jaar 4 tot 5 jaar na start van de studie bekend zijn.

Screeningsuitkomsten ter vergelijking met de huidige screeningsuitkomsten van de eerste screeningsronde van vrouwen boven de 50 jaar:

- Opkomst (aantal, %)
- Verwijzing (aantal/1000)
- Detectie (aantal/1000)
- Terecht positief (%), foutpositief (%)
- Positief voorspellende waarde verwijsadvies (%)
- Soort screeningscarcinomen (%)
- Intervalcarcinomen (aantal/1000 gescreende vrouwen)

Tumorspecifieke gegevens ter vergelijking met de 48-jarige vrouwen in de controlegroep:

- Stadium borsttumor bij diagnose
- Behandeling na diagnose

Tevens zullen wij kijken naar de verwachte kostenbesparing in de zorgsector/ziekenhuizen door vroegere detectie in vergelijking met gemaakte kosten bij een detectie in een later stadium. Uit beschikbare informatie van gemaakte kosten in het ziekenhuis bij verschillende stadia van borstkanker

kunnen we een schatting maken van een eventuele kostenbesparing bij een stadiumverschuiving naar minder gevorderde borsttumoren.

De meeste van bovenstaande uitkomstmaten zijn op relatief korte termijn te bepalen: opkomst, verwijzing, detectie, terecht positief/foutpositief zullen binnen een half jaar na het screeningsmammogram beschikbaar zijn. Intervalcarcinomen zullen minimaal 2 jaar na het screeningsmammogram bekend zijn. De stadiumverdeling en de gegevens van de eerste behandeling zijn op korte termijn na de diagnose bekend. Op de lange termijn (minimaal 10 jaar) zou gekeken kunnen worden naar de reductie in borstkankersterfte. Hiervoor is een koppeling met het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) nodig. De verwachtingen ten aanzien van de sterfte zouden wel eerder gemodelleerd kunnen worden met MISCAN.

Benodigde extra kwaliteitscriteria naar aanleiding van landelijke leeftijdsverlaging

- Om de screeningsuitkomsten jaarlijks te kunnen monitoren zijn per vrouw individuele gegevens nodig
- Goede communicatie naar cliënten, huisartsen en ziekenhuizen.
- Het cohort moet gemarkeerd worden in IBOB, zodat deze vrouwen ook gevolgd kunnen worden als de vrouwen zijn ingestroomd in de huidige screening.
- Garantie van vlotte doorstroming naar de kliniek.

Voordelen van de landelijke verlaging naar 48 jaar

- In 1 jaar wordt informatie verzameld over digitale screening bij de helft van de Nederlandse vrouwen van 48 jaar (n=64.700).
- Alle vrouwen in Nederland die in het studiejaar 48 jaar zijn of worden en in een standplaats wonen die in het studiejaar wordt aangedaan kunnen meedoen aan de studie.

Nadelen van de landelijke verlaging naar 48 jaar

- De vrouwen die wonen in de standplaatsen die in dat studiejaar niet worden aangedaan hebben er in eerste instantie geen profijt van.
- Gezien het grote aantal extra uitgenodigde (n=64.700) vrouwen is het de vraag of de uitvoerbaarheid van de studie gewaarborgd is. Dit aantal vrouwen betekent een jaarproductie van 4 screeningseenheden. Qua planning wordt het wellicht lastig om deze vrouwen extra toe te voegen terwijl de screeningsintervallen voor de huidige cliënten gegarandeerd moeten worden.
- Dit is in eerste instantie een eenmalige studie (trial van 1 jaar) waarvoor een grote personele en materiële investering gedaan moet worden.
- Bij een verwijzingspercentage van 2% zullen ongeveer 1300 extra cliënten naar het ziekenhuis worden verwezen, wat voor een extra belasting zal zorgen. Dit wordt mogelijk gecompenseerd door minder opportunistische screening.
- Vrouwen die in het studiejaar 49 jaar zijn of worden, worden niet gescreend.
- Er moet rekening gehouden worden met mogelijke reputatieschade. Wanneer de leeftijd landelijk eenmalig verlaagd wordt naar 48 jaar kan dit weerstand opleveren vanuit de maatschappij.
- Borstkankerincidentie stijgt al op jongere leeftijd, de resultaten van 48 jarige vrouwen extrapoleren naar 46 of 44 jaar is lastig. Dit kan op basis van modelschattingen, maar deze resultaten blijven onzeker. Daarbij is het in zijn algemeenheid de vraag in hoeverre 48-jarigen verschillen van 50-jarigen en of we liever niet juist meer achtergrondinformatie over 44- en 46-jarigen willen hebben.

6.2 Demonstratieproject: screening vanaf 44 jaar

Een demonstratieproject vanaf 44 jaar genereert de meeste informatie om bij verschillende leeftijden een afweging te maken tussen de voor- en nadelen van screening op borstkanker. Om de effecten van verlaging naar 44 jaar te onderzoeken kan een regionale trial opgezet worden.

Voor het selecteren van de deelnemende cohorten zijn er twee mogelijkheden:

1. Voor het bepalen van de meest geschikte leeftijd om het bevolkingsonderzoek te laten starten is het van belang dat zowel in de leeftijd van 44 als 46 jaar eerste screeningsonderzoeken

uitgevoerd worden. Daarom zijn voor het demonstratieproject minimaal twee cohorten nodig. Eén cohort met vrouwen die in het eerste studiejaar 44 jaar zijn/worden en één cohort met vrouwen die in het eerste studiejaar 46 jaar zijn/worden. Deze cohorten worden vervolgens maximaal 8 jaar gevolgd (tot en met één ronde binnen de huidige screening). De vrouwen krijgen tweemaal een screeningsmammogram aangeboden tot zij overgaan naar de reguliere screening.

Het voordeel hiervan is dat zowel het effect van eerste screening op 44 jarige leeftijd als op 46 jarige leeftijd geanalyseerd kan worden. Het effect van eerste screening op 48 jarige leeftijd kan met deze twee cohorten niet bekeken worden.

óf

2. Drie cohorten met vrouwen die in het eerste studiejaar 44, 46 en 48 jaar zijn/worden. Deze cohorten worden meerdere rondes (tot en met één ronde binnen de huidige screening) uitgenodigd en gevolgd om de effecten te meten. Er wordt hen tweemaal een screeningsmammogram aangeboden tot zij binnen de reguliere screening vallen.

Het voordeel hiervan is dat het effect van de eerste screening op 44, 46 en 48 jaar met elkaar vergeleken kan worden. Deze laatste optie geeft de meeste informatie, maar is ook het meest belastend voor de screeningsorganisaties die aan deze studie meewerken.

Interventie en controlegroep

Uit efficiëntie overwegingen lijkt het verstandig om het demonstratieproject in een beperkt aantal regio's uit te voeren. In dit rapport worden de consequenties voor een demonstratieproject in twee regio's verder uitgewerkt. Bevolkingsonderzoek Oost en Bevolkingsonderzoek Noord hebben belangstelling getoond voor dit project. De voordelen van deze twee regio's zijn dat beide regio's geen personeelstekort hebben en dat de follow-up op dezelfde manier wordt geregistreerd, waardoor het verwerken van de gegevens veel gemakkelijker zal gaan.

In beide regio's zullen de interventiegroep en controlegroep worden geselecteerd. De interventiegroep wordt automatisch geselecteerd door de te bezoeken standplaatsen in het eerste studiejaar. De vrouwen woonachtig in standplaatsen die in het eerste studiejaar niet bezocht worden zitten in de controlegroep. Uiteindelijk zal de helft van de doelgroep in beide regio's voor de interventiegroep worden geselecteerd en de andere helft voor de controlegroep.

Ook voor dit scenario geldt dat de resultaten van de eerste screeningsonderzoeken bij de interventiegroep vergeleken zullen worden met de gegevens van de huidige eerste screeningsonderzoeken op 50 jarige leeftijd. Door de opzet met verschillende leeftijdscohorten kunnen ook de resultaten van de eerste screeningsonderzoeken en van vervolgonderzoeken over de verschillende leeftijdscohorten met elkaar vergeleken worden. Met behulp van modelleren kunnen de resultaten uit de verschillende leeftijdsgroepen worden doorvertaald naar de effecten op latere leeftijd. Daarnaast zal door koppeling met de NKR de leeftijdspecifieke stadiumverdeling en de behandeling van de borsttumoren in de interventiegroep vergeleken worden met de stadiumverdeling en behandeling van de tumoren in de controlegroep.

Screeningsuitkomsten:

- Opkomst (aantal, %)
- Verwijzing (aantal/1000)
- Detectie (aantal/1000)
- Terecht positief (%), foutpositief (%)
- Positief voorspellende waarde verwijzadvies (%)
- Soort screeningscarcinomen (%)
- Intervalcarcinomen (aantal/1000 gescreeende vrouwen)

Tumorspecifieke gegevens ter vergelijking met de controlegroep:

- Stadium borsttumor bij diagnose
- Behandeling na diagnose

Ook zullen we kostenbesparing in de zorgsector/ziekenhuizen door vroegere detectie als uitkomstmaat meenemen.

Met behulp van een demonstratieproject wordt regionaal aan een beperkt aantal vrouwen vanaf 44 jaar tweejaarlijkse screening aangeboden. Op korte termijn (half jaar na screening) kunnen cijfers zoals aantal verwijzingen, foutpositieven, terechtpositieven, soort tumoren bekend zijn. Intervalcarcinomen zijn op langere termijn (minimaal twee jaar na screening) bekend. Kort na de diagnose zijn de stadiumspecifieke gegevens en de eerste behandeling bekend. Gewonnen levensjaren en mortaliteitsreductie zijn pas na minimaal 10 jaar bekend. Het wachten op deze resultaten kan ten dele ondervangen worden door in eerste instantie te kijken naar de cijfers die op korte termijn beschikbaar zijn, zoals de stadiumverdeling van de borsttumoren bij gescreende en niet gescreende vrouwen. Daarnaast kunnen de resultaten van het demonstratieproject gebruikt worden om diverse scenario's te modelleren met behulp van MISCAN. Binnen dit demonstratieproject kunnen verschillende leeftijdsgrenzen (44, 46 en eventueel 48 jaar) met elkaar vergeleken worden om het optimale afkappunt te bepalen. Ook zullen resultaten als kostenbesparingen in het ziekenhuis worden meegenomen.

Benodigde extra kwaliteitscriteria voor het demonstratieproject met drie cohorten (44, 46 en 48 jaar)

- Om de screeningsuitkomsten jaarlijks te kunnen monitoren zijn per vrouw individuele gegevens nodig
- Goede communicatie over het demonstratieproject naar cliënten, huisartsen en ziekenhuizen.
- De cohorten moeten gemarkeerd worden, zodat deze vrouwen ook gevolgd kunnen worden als ze zijn ingestroomd in de huidige screening.
- Garantie van vlotte doorstroming naar de kliniek.

Voordelen van demonstratieproject vanaf 44 jaar met drie cohorten (44, 46 en 48 jaar)

- Voor drie leeftijdsgroepen (44, 46 en 48 jaar) wordt specifieke informatie voor digitale screening in Nederland verzameld.
- Het effect van eerste digitale screening op de leeftijd van 44, 46 en 48 jaar wordt bekend.
- Het effect van vervolgscreeningen op 46, 48 en 50 jarige leeftijd wordt bekend.
- Een demonstratieproject is een duidelijk omschreven trial in een klein deel van Nederland, dit is makkelijker terug te draaien of bij te stellen dan een landelijke (eenmalige) leeftijdsverlaging.

Nadelen van demonstratieproject vanaf 44 jaar met drie cohorten (44, 46 en 48 jaar)

- Het demonstratieproject wordt aan een deel van de Nederlandse vrouwen in leeftijd van 44, 46 of 48 jaar aangeboden.
- Vrouwen die in het screeningsgebied van het demonstratieproject wonen en 44, 46 en/of 48 jaar zijn/worden in het studiejaar hebben de mogelijkheid om mee te doen aan deze trial. Vrouwen die 43, 45, 47 of 49 jaar zijn/worden kunnen echter niet meedoen. Hierdoor ontstaat een ongelijkheid. Dit is lastig om uit te leggen aan deze vrouwen, goede communicatie is dus zeer belangrijk.
- Voor de screeningsorganisaties die meewerken aan deze trial zal het organisatorisch een piekbelasting op het gebied van personeel en materieel opleveren. Het extra aantal vrouwen in deze optie betekent een jaarproductie van ongeveer 3 screeningseenheden. Qua planning wordt het wellicht lastig om deze vrouwen toe te voegen terwijl de screeningsintervallen voor de huidige cliënten gegarandeerd moeten worden.

Bij een demonstratieproject vanaf 44 jaar met twee cohorten (44 en 46 jaar) zullen grotendeels dezelfde punten gelden als bij bovenstaand scenario voor een demonstratieproject vanaf 44 jaar met drie cohorten (44, 46 en 48 jaar). Het nadeel is dat het effect van een eerste digitale screening op de leeftijd van 48 jaar dan niet bepaald kan worden.

6.3 Kosten landelijke leeftijdsverlaging en demonstratieproject

Aan het uitvoeren van de mogelijke scenario's die wij hier hebben beschreven zijn kosten verbonden. In de tabel op pagina 14 wordt onder andere een overzicht gegeven van de totale kosten van 1 jaar landelijke leeftijdsverlaging naar 48 jaar en de twee opties van het regionale demonstratieproject (optie 1: cohort vrouwen die in het studiejaar 44 en 46 jaar zijn/worden; optie 2: cohort vrouwen die in het studiejaar 44, 46 en 48 jaar zijn/worden). De uitgebreide berekeningen van de kosten zijn weergegeven in bijlage 1.

Bij deze berekeningen is nog geen rekening gehouden met:

- Het verzamelen en analyseren van de gegevens van de controlegroep.
- De kosten die verbonden zijn aan de koppeling tussen IBOB en de NKR / CBS
- De aanstelling van een onderzoeker

In verhouding zullen deze activiteiten beperkte extra kosten met zich meebrengen. Deze extra kosten zullen afhankelijk zijn van de gekozen opzet en zijn daarom nog niet verder uitgewerkt.

Voor het berekenen van het aantal cliënten tijdens de studieperiode is er vanuit gegaan dat de studie in 2013 start. In 2013 zullen dus alle vrouwen voor de interventiegroep (en controlegroep) worden geselecteerd. Vervolgens worden deze groepen gevolgd en tweejaarlijks uitgenodigd voor de screening totdat zij binnen de reguliere screening vallen. De aantallen zijn gebaseerd op cijfers uit 2010. De doelgroep van het bevolkingsonderzoek borstkanker stijgt tot en met het jaar 2021. De aantallen en daarmee de kosten zullen voor de komende jaren dus wat hoger worden.

Om kosten te besparen zouden eventueel minder vrouwen betrokken kunnen worden binnen het demonstratieproject. Dit zou kunnen door het onderzoek niet voor alle cliënten binnen de regio Noord en Oost uit te voeren, maar bijvoorbeeld alleen in twee met elkaar vergelijkbare steden. In principe zijn de aantallen vrouwen uit de gehele regio Oost en Noord nodig om voldoende statistische power te hebben voor het analyseren van de gegevens. Met behulp van modelstudies is het wel mogelijk om de gegevens van kleinere aantallen te extrapoleren en voorlopige conclusies over de resultaten te trekken. Een overzicht van de kosten met twee steden, Apeldoorn en Groningen, is ook weergegeven in onderstaande tabel. Ook hier zijn de gegevens van de controlegroep nog niet in meegenomen. De uitgebreide kostenberekening is opgenomen in bijlage 2.

Tabel: De kosten van de verschillende scenario's, waarbij alleen de kosten voor de uitgevoerde screeningsonderzoeken is meegenomen.

Scenario	Opzet	Totale kosten (€)
<i>Landelijk project</i>	De helft van alle 48-jarige vrouwen in Nederland wordt uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek, de andere helft vormt de controlegroep	3.095.615
<i>Regionaal demonstratieproject bij Bevolkingsonderzoek Noord en Oost, optie 1</i>	Twee cohorten worden samengesteld: één met vrouwen van 44 jaar en één met vrouwen van 46 jaar. De cohorten bestaan uit een interventie- en controlegroep.	4.364.670
<i>Regionaal demonstratieproject bij Bevolkingsonderzoek Noord en Oost, optie 2</i>	Drie cohorten worden samengesteld: één met vrouwen van 44 jaar, één van 46 jaar en één van 48 jaar. De cohorten bestaan uit een interventie- en controlegroep.	5.211.416
<i>Regionaal demonstratieproject in regio Groningen en Apeldoorn, optie 1</i>	Twee cohorten worden samengesteld: één met vrouwen van 44 jaar en één met vrouwen van 46 jaar. De cohorten bestaan uit een interventie- en controlegroep.	526.152
<i>Regionaal demonstratie-Project in regio Groningen en Apeldoorn, optie 2</i>	Drie cohorten worden samengesteld: één met vrouwen van 44 jaar, één van 46 jaar en één van 48 jaar. De cohorten bestaan uit een interventie- en controlegroep.	628.225

6.4 Aandachtspunten

Bij een studie naar leeftijdsverlaging is de organisatorische capaciteit van belang. Om een eventuele studie naar leeftijdsverlaging uit te kunnen voeren, moet rekening gehouden worden met de volgende aandachtspunten:

- Gezien de huidige arbeidsmarkt zal het werven van voldoende laboranten een aandachtspunt vormen in de realisatie. Wellicht dat het project dat functiedifferentiatie onderzoekt (AMOL, ArbeidsMarktOntwikkeling Laboranten) mogelijkheden biedt om de bezetting te kunnen realiseren.
- Met de huidige capaciteit van de opleidingscentra (3 sites/3 weken opleiding/stage elders) kunnen maximaal 52 laboranten per jaar opgeleid worden. Wanneer extra personeel voor de studie naar leeftijdsverlaging moet worden aangenomen zullen er ook voldoende opleidingsplaatsen moeten zijn.
- Het demonstratieproject kan voor een piekbelasting (t.a.v. personeel, materieel en follow-up) in de regio's Oost en Noord zorgen. Het is belangrijk om hier van te voren goed op in te spelen.
- Binnen de huidige aanbesteding van radiologische diensten zit een maximum aantal te screenen vrouwen. Wanneer met landelijke leeftijdsverlaging of het demonstratieproject dit maximum overschreden wordt, moet wellicht een gedeelte opnieuw aanbesteed worden. Dit punt speelt niet voor Bevolkingsonderzoek Noord (hebben niet aanbesteed).
- Het is de vraag of er een nieuwe vergunning voor (tijdelijke) landelijke leeftijdsverlaging naar 48 jaar aangevraagd moet worden of dat een wijziging binnen de huidige vergunning voldoende is. Voor het beantwoorden van deze vraag zal overleg met VWS en de Gezondheidsraad moeten plaatsvinden.
- Voor het demonstratieproject zal een vergunning moeten worden aangevraagd bij VWS. Dit project zal niet onder de huidige vergunning passen.
- Voor het selecteren van de interventie- en controlegroep moet er een koppeling zijn met de gemeentelijke basisadministratie persoonsgegevens (GBA).
- Voor het verkrijgen van de follow-up gegevens is een koppeling met de NKR nodig. Voor het achterhalen van de doodsoorzaak is een koppeling met het CBS nodig. Een belangrijk aandachtspunt hierbij is het geven van toestemming voor deze koppelingen door de betrokken vrouwen.

7. Advies

Zoals uit de voorgaande hoofdstukken is gebleken, is het belangrijk om empirische gegevens over digitale screening bij jonge vrouwen in Nederland te verkrijgen. Van de scenario's die beschreven zijn in hoofdstuk 5 heeft het uitvoeren van een regionaal demonstratieproject waarin vrouwen van 44, 46 en 48 jaar voor een eerste screeningsonderzoek worden uitgenodigd onze voorkeur. Een demonstratieproject vanaf 44 jaar met drie cohorten heeft als belangrijk voordeel dat het van drie verschillende startleeftijden gegevens oplevert tegen in verhouding niet veel hogere kosten. Met behulp van de gegevens die uit dit project zullen komen kan een gebalanceerde afweging gemaakt worden van de beste startleeftijd voor een eventuele leeftijdsverlaging in het bevolkingsonderzoek.

Naast het uitvoeren van een regionaal demonstratieproject is het van belang om gegevens te achterhalen over de mate van opportunistische screening in de leeftijdsgroep 40-50 jarigen. Met opportunistische screening wordt screening buiten het landelijk Bevolkingsonderzoek Borstkanker bedoeld. Deze gegevens zijn nodig voor een juiste inschatting van de effecten van een eventuele leeftijdsverlaging.

Literatuurlijst

- 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):367-76.
- Broeders MJM, Schoor van G, Bluekens A, Visser R, Otten JDM, Paap E, Verbeek ALM, den Heeten GJ. Rapportage over eventuele leeftijdsverlaging van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op borstkanker. Nijmegen, LRCB, UMC St Radboud. December 2009
- Domingo L, Romero A, Belvis F, Sánchez M, Ferrer J, Salas D, Ibáñez J, Vega A, Ferrer F, Laso MS, Macià F, Castells X, Sala M. Differences in radiological patterns, tumor characteristics and diagnostic precision between digital mammography and screen-film mammography in four breast cancer screening programmes in Spain. *Eur Radiol.* 2011; 21(9):2020-8.
- de Gelder R, 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):1214-20.
- Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björneld L, Bordás P, Tabár L, Viták B, Zackrisson S, Nyström L, Jonsson H. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 tot 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer.* 2011; 117(4):714-22.
- Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker. IKNL 2011 [cited 07 October 2011], Available from: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img4e8eef668ffb6
- Johns LE and Moss SM. Randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ('Age' trial): pattern of screening attendance. *J Med Screen.* 2010; 17(1):37-43.
- Johns LE, Moss SM, Cuckle H, Bobrow L, Evans A, Kutt E, Record C, Thomas B. False-positive results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ('Age' trial). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(11):2758-64.
- Nationaal Borstkanker Overleg Nederland, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Vereniging van Integrale Kankercentra. Richtlijn Mammacarcinoom. September 2008. www.oncoline.nl
- Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout NK, van Ravesteyn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ, Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med.* 2009; 151(10):738-47.
- Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD, Broeders MJ, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(1):66-73.
- Richards M. An independent review is under way. *BMJ.* 2011; 343:d6843.
- Sala M, Salas D, Belvis F, Sánchez M, Ferrer J, Ibáñez J, Román R, Ferrer F, Vega A, Laso MS, Castells X. 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):388-95.
- Salas D, Ibáñez J, Román R, Cuevas D, Sala M, Ascunce N, Zubizarreta R, Castells X and The CFPR group. Effect of start age of breast cancer screening mammography on the risk of false-positive results. *Prev Med.* 2011; 53:76-81.
- van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, Holland R, Broeders MJ, Verbeek AL. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer.* 2011; 104(6):910-4.
- van Schoor G, Moss SM, Otten JDM, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, Holland R, Broeders MJ, Verbeek AL. Effective biennial mammographic screening in women aged 40-49. *Eur J Cancer.* 2010; 46(18):3137-40.
- Verbeek ALM, van Dijck JAAM, Kiemeneij LALM, Broeders MJM. Verantwoord screenen op kanker. *NTvG.* 2011; 155:A3934.
- Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology.* 2011; 258(1):98 – 105.

Bijlage 1: Overzicht kostenberekeningen

tarief 2012* € 59,79

* Kostenberekening scenario's onder voorbehoud van tarief per onderzoek.

scenario 1

landelijke cohort 48 jarigen in 2013	129.437
uitnodigen in 2013	64.719
80% - aantal onderzoeken	51.775
subsidie bedrag per onderzoek	59,79
kosten één ronde screenen	€ 3.095.615

scenario 2 demonstratieproject

Cohort				kosten***			
doelgroep Noord en Oost demonstratieproject	totaal	uitnodigen / interventiegroep**	aantal onderzoeken, opkomst 80%	ronde 1	ronde 2	ronde 3	totaal project (6 jaar)
optie 1 44 en 46 jaar*	73.000	36.500	29.200	€ 1.745.868	€ 1.745.868	€ 872.934	€ 4.364.670
optie 2 44,46 en 48 jaar*	109.500	54.750	43.800	€ 2.618.802	€ 1.728.409	€ 864.205	€ 5.211.416

*omvang 1 leeftijdcohort Noord plm 12500, in Oost 24000

**de helft van de doelgroep vormt de interventiegroep

*** de kosten nemen per ronde af doordat een deel van de doelgroep ivm bereikte leeftijd instroomt in de reguliere screening.

Bijlage 2: Kostenberekening scenario 2, demonstratieproject in regio Groningen en Apeldoorn

Scenario 2 demonstratieproject, selectie cohort 2 steden Oost en Noord over 2 jaar screenen*

tarief 2012** € 59,79

	gemiddeld per leeftijdsgroep	44 + 46 jaar	44+46+48 jaar
Selectie interventiegroep			
Groningen en omgeving	1200	2400	3600
Apeldoorn en omgeving	1000	2000	3000
Totaal		4400	6600

Cohort				kosten***			
doelgroep Noord en Oost demonstratieproject	totale doelgroep	uitnodigen*	aantal onderzoeken bij opkomst 80%	ronde 1	ronde 2	ronde 3	totaal project (6 jaar)
optie 1 44 en 46 jaar*	4400	4400	3520	€ 210.461	€ 210.461	€ 105.230	€ 526.152
optie 2 44,46 en 48 jaar*	6600	6600	5280	€ 315.691	€ 208.356	€ 104.178	€ 628.225

* De controlegroep wordt uit een ander gebied in Bevolkingsonderzoek Oost en Noord geselecteerd, de doelgroep wordt in 2 jaar geïnccludeerd. Dit bespaart kosten, de studie is dan aaneensluitend en niet om het jaar actief m.b.t. de inclusie.

** Kostenberekening scenario's onder voorbehoud van tarief per onderzoek.

*** De kosten nemen per ronde af doordat een deel van de doelgroep i.v.m. bereikte leeftijd instroomt in de reguliere screening.