

Landelijke evaluatie van
bevolkingsonderzoek naar
borstkanker in Nederland
1990 - 2011/2012

LETB XIII

Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker
National Evaluation Team for Breast cancer screening

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg
Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Afdeling Health Evidence
Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990 – 2011/2012

National evaluation of breast cancer screening in the Netherlands 1990 – 2011/2012

2014 (XIII)

Het dertiende evaluatierapport
Thirteenth evaluation report

Herziene versie augustus 2014
(Eerste versie: april 2014)
*Revised version August 2014
(First version: April 2014)*

Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB)
National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB)

J. Fracheboud¹, arts
Mw.drs. P.A. van Luijt¹
Mw.drs. V.D.V. Sankatsing¹
Mw.drs. T.M. Ripping²
Mw.dr. M.J.M. Broeders²
Dr. J.D.M. Otten²
Drs. B.M. van Ineveld³
Mw.dr. E.A.M. Heijnsdijk¹
Prof.dr. A.L.M. Verbeek²
Prof.dr. R. Holland, adviseur
Prof.dr. G.J. den Heeten^{4,5}
Mw. A.E. de Bruijn¹, secretaris
Prof.dr. H.J. de Koning¹, voorzitter

¹ Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

² Afdeling Health Evidence, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

³ Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg Erasmus Universiteit Rotterdam

⁴ LRCB dutch reference centre for screening, Nijmegen

⁵ Afdeling Radiologie, AMC, Universiteit van Amsterdam

Auteursrecht voorbehouden	Gebruik van de inhoud van deze publicatie is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld. Gehele of gedeeltelijke herdruk is alleen mogelijk na verkregen schriftelijke toestemming van de voorzitter van het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB).
Bestelinformatie	Verkrijgbaar bij de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam. Tel. 010 - 704 37 23 Fax 010 - 703 84 75 Email a.debruijn@erasmusmc.nl Dit rapport is te downloaden via www.erasmusmc.nl/mgz/publicationsx/reports/
Secretariaat LETB	Voor verdere inlichtingen en/of vragen is het secretariaat van het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) te bereiken via: mw A.E. de Bruijn, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam. Tel. 010 - 704 37 23. Email: a.debruijn@erasmusmc.nl Website: www.erasmusmc.nl/mgz
Verschenen	April 2014 (eerste versie) Augustus 2014 (herziene versie)
ISBN	978-94-6169-494-2
Vormgeving	Anna Bosselaar Zoiets Communicatie (www.zoiets.com)
Druk	Optima Grafische Communicatie, Rotterdam (www.ogc.nl)

A complete English version of this report can be downloaded from www.erasmusmc.nl/mgz/publicationsx/reports

This report is written in Dutch, but all Tables and Graphics are explained in both Dutch and English. In Appendix VII, the English speaking reader will find a short description of the Dutch breast cancer screening programme and the definitions of some evaluation terms.



Inhoudsopgave

1 Inleiding	1
2 Doelpopulatie, uitnodigingen en deelname 1990-2012	3
2.1 Doelpopulatie	3
2.2 Uitnodigingen	4
2.3 Deelname	7
2.4 Nadere analyse van deelnamegegevens	9
2.5 Mogelijke redenen van de dalende deelname	13
3 Screeningsresultaten 1990-2011	15
3.1 Screeningsonderzoeken	15
3.2 Screeningsinterval	16
3.3 Verwijsadviezen	17
3.4 Fout-positieve en terecht-positieve screeningsuitslagen	20
3.5 (Sub)Regionale verschillen in screeningsresultaten	27
4 Overgang naar digitale screening	29
5 Intervalkankers	33
5.1 Intervalkankers gescreenden 2004-2009	35
5.2 Intervalkankers gescreenden 1990-2009	41
6 Borstkankersterfte	43
6.1 Verloop borstkankersterfte in Nederland	43
6.2 Recente Nederlandse studies over de borstkankersterfte	45
6.2.1 <i>Case control studies</i>	45
6.2.2 <i>Borstkankersterfte naar geboortecohorten</i>	47
6.2.3 <i>Effecten van screening en van adjuvante therapie op de borstkankersterfte</i>	48
7 Kosten borstkankerscreening vanaf 2008	51
8 Overdiagnose	53

9 Screeningsuitkomsten: informatie voor populatie, subgroep en individuele deelnemer	59
9.1 Prestatie van de screeningstest op populatieniveau	59
9.2 Subgroep analyse: Invloed van mammografische densiteit op de SOR	60
9.3 Intervalkankers in populatie en subgroep	62
9.4 Individueel risico op borstkanker	63
9.5 Informatie voor de uitgenodigde vrouwen: cumulatieve kansen	64
9.6 Samenvatting	66
10 Beschouwende samenvatting	69
Bijlagen / Appendices	
I Screeningsregio's / <i>Screening regions</i>	75
II Overzicht resultaten / <i>Main results</i>	76
III Deelname / <i>Participation 1990-2012</i>	77
IV Resultaten / <i>Results 1990-2011</i>	78
V Intervalkankers / <i>Interval cancers 1990-2009</i>	87
VI Evaluatietabellen, begrippen	91
VII The Dutch breast cancer screening programme – definitions	93

Inleiding

Dit dertiende evaluatierapport van het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker in Nederland (LETB) beschrijft de uitkomsten van de monitoring en evaluatie over voornamelijk de periode 2008 tot en met 2011. Daarmee sluit dit rapport aan op de vorige uitgebreide twaalfde rapportage uit 2009 die de resultaten tot en met 2007 weergaf. In 2011 en 2012 waren twee beperkte rapportages in de vorm van een vouwblad uitgekomen met de voornaamste monitoringresultaten en enkele beknopte evaluatieonderwerpen.

In de periode 2008-2011 onderging het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker enkele belangrijke wijzigingen:

- Zo vond er een organisatorische herstructurering plaats. Hierbij werden in 2010 de oorspronkelijk negen regionale screeningsorganisaties voor borstkankerscreening teruggebracht tot vijf regionale organisaties.
- Deze nieuwe regionale organisaties voor kankerscreening zijn ook verantwoordelijk voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker ('cervixscreening') en, vanaf 2014, voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker ('colonscreening').
- Het aantal beoordelingseenheden, t.w. de maatschappen radiologen voor lezing van de screeningsmammogrammen, werd verminderd van eerder 28 naar 16 in 2012.
- In de jaren 2008-2010 werd de volledige overgang naar digitale screeningsmammografie doorgezet; sinds juni 2010 worden er in het kader van het bevolkingsonderzoek uitsluitend digitale mammogrammen gemaakt.

Ondanks deze ingrijpende veranderingen met ook diverse personele veranderingen ging het bevolkingsonderzoek gewoon door en, zoals reeds bleek uit de beperkte LETB-rapportages 2011 en 2012, zonder aantoonbaar verlies van activiteiten en kwaliteit. Dit kon worden gerealiseerd dankzij een grondige voorbereiding met gerichte scholing en met hulp van alle geleidingen en de landelijke coördinatie vanuit het RIVM.

De monitoring van het bevolkingsonderzoek is een jaarlijkse activiteit die resulteert in de rapportage van de belangrijkste kwaliteitsindicatoren van de borstkankerscreening aan het Centrum van Bevolkingsonderzoek zoals deelnamecijfer, verwijs-, detectie- en fout-positievcijfer, de tumorstadiumverdeling van de opgespoorde screeningscarcinomen, de borstkankerincidentie en de borstkankersterfte. Basis van deze resultaten vormen de regionale screeningsgegevens die jaarlijks in geaggregeerde vorm door de screeningsorganisaties aan het LETB worden verstrekt. Naast het kunnen beoordelen van de voortgang en de kwaliteit van het lopende bevolkingsonderzoek zijn de monitoringresultaten ook van belang voor het regelmatig actualiseren van voorlichtingsmaterialen voor de vrouwen uit de doelgroep van het bevolkingsonderzoek.

Daarnaast zijn er evaluatie-activiteiten in de vorm van verdiepende analyses van de monitoringgegevens en van aanvullende onderzoeken over verschillende aspecten van het bevolkingsonderzoek die vaak meer jaren bestrijken. Deze activiteiten hebben verschillende doelstellingen zoals om vast te stellen in welke mate het bevolkingsonderzoek aan de waargenomen daling van de borstkankersterfte bijdraagt (evidence) en wat de omvang van ongewenste neveneffecten (bijvoorbeeld overdiagnose, fout-positieve screeningsuitslagen) is, aanknopingspunten

te vinden voor verdere kwaliteitsverbetering, of om de mogelijke invloed van aankomende ontwikkelingen rondom de diagnostiek en behandeling van borstkanker in te kunnen schatten. Naast empirisch onderzoek wordt hiervoor gebruik gemaakt van microsimulatie modelonderzoek.

In dit rapport worden alleen evaluatieonderwerpen gepresenteerd die helemaal zijn afgerond. Dit is nog niet het geval wat betreft de kosteneffectiviteit van screenen van vrouwen jonger dan 50 jaar waarvoor aanvullende analyses noodzakelijk zijn. Om een goed beeld te krijgen van (sub)regionale screeningsuitkomsten moeten er eerst nog de intervalkankergegevens worden toegevoegd. Helaas kunnen er ook nog geen geactualiseerde resultaten over de incidentie en behandeling van borstkanker worden gepresenteerd omdat de gegevens over de recente jaren nog niet beschikbaar zijn.

Hoewel het huidige landelijke bevolkingsonderzoek rond 1990 werd ingevoerd op basis van de toen beschikbare *evidence* over het gunstige effect op de borstkankersterfte bij een positieve balans tussen voor- en nadelen, is een continue herbeoordeling van deze balans cruciaal in verband met van (inter)nationale ontwikkelingen, en niet in de laatste plaats als gevolg van het debat over borstkankerscreening in de medische literatuur. Dit debat heeft niet primair het Nederlandse bevolkingsonderzoek tot inhoud maar draait om de meest correcte interpretatie van de resultaten van de vroegere mammografische screeningstrials uit de jaren '70 en '80 versus de huidige observationele onderzoeksresultaten waaronder ook de Nederlandse evaluatie-uitkomsten. Desondanks kan deze discussie in negatieve zin afstralen op het Nederlandse bevolkingsonderzoek en is het ook om die reden belangrijk om een goede inschatting te kunnen blijven maken van de voor- en nadelen van de borstkankerscreening in Nederland anno 2011. De auteurs hopen dat dit rapport hieraan kan bijdragen.

Inhoud van het rapport

In *Hoofdstuk 2* worden gegevens over de doelpopulatie, de uitnodigingen en de deelname aan het bevolkingsonderzoek beschreven. Omdat deze gegevens relatief snel na afloop van een verslagjaar beschikbaar zijn, is in dit rapport ook het jaar 2012 betrokken. De licht dalende deelnamegraad sinds 2008 vormt een extra belang om deelnamegegevens op korte termijn te analyseren. Het hoofdstuk wordt besloten met een samenvatting van mogelijke oorzaken van de veranderende deelnamegraad.

Hoofdstuk 3 beschrijft de landelijke screeningsuitkomsten 1990-2011 zoals verwijscijfer, detectiecijfer en tumorstadia van de door het bevolkingsonderzoek opgespoorde borstkankers.

In 2010 werd de volledige overgang van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar digitale mammografie voltooid. In aanvulling op het voorgaande hoofdstuk, vergelijkt *Hoofdstuk 4* de belangrijkste screeningsresultaten tussen analoge en digitale screeningsonderzoeken.

Er moest lang worden gewacht op recente intervalkankergegevens, maar in 2012 was de landelijke koppeling tussen screening en kankerregistratie een feit. In 2013 werden de intervalkankers over de eerste twee jaar na screening geleverd van alle vrouwen die in de periode 2004-2009 waren gescreend. De uitkomsten hiervan worden in *Hoofdstuk 5* gepresenteerd.

Hoofdstuk 6 beschrijft het verloop van de borstkankersterfte in de laatste 40 jaar en vat enkele recente Nederlandse studies samen over de relatie tussen de (dalende) borstkankersterfte en het bevolkingsonderzoek.

Hoofdstuk 7 zet de kosten van het bevolkingsonderzoek in de periode 2008-2013 op een rij, verdeeld over regionale en landelijke kosten.

Overdiagnose wordt een van de belangrijkste nadelen van het bevolkingsonderzoek geacht, maar vaak ook ten onrechte gelijk gezet met de (tijdelijke) verhoging van de borstkankerincidentie door mammografische screening. *Hoofdstuk 8* laat zien hoe de mate van overdiagnose het beste kan worden berekend en geeft ook een schatting voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek.

Hoofdstuk 9 behandelt de uitkomsten van de mammografische screeningsonderzoeken op drie niveaus, te weten op het niveau van de totale gescreende populatie, de subgroep en de individuele deelnemer. Hierbij is gebruik gemaakt van de longitudinale gegevens van het Nijmeegs bevolkingsonderzoek.

Hoofdstuk 10 is beschouwing en samenvatting ineen. De belangrijkste bevindingen uit dit evaluatierapport worden nog eens nagelopen en met elkaar in verband gebracht.

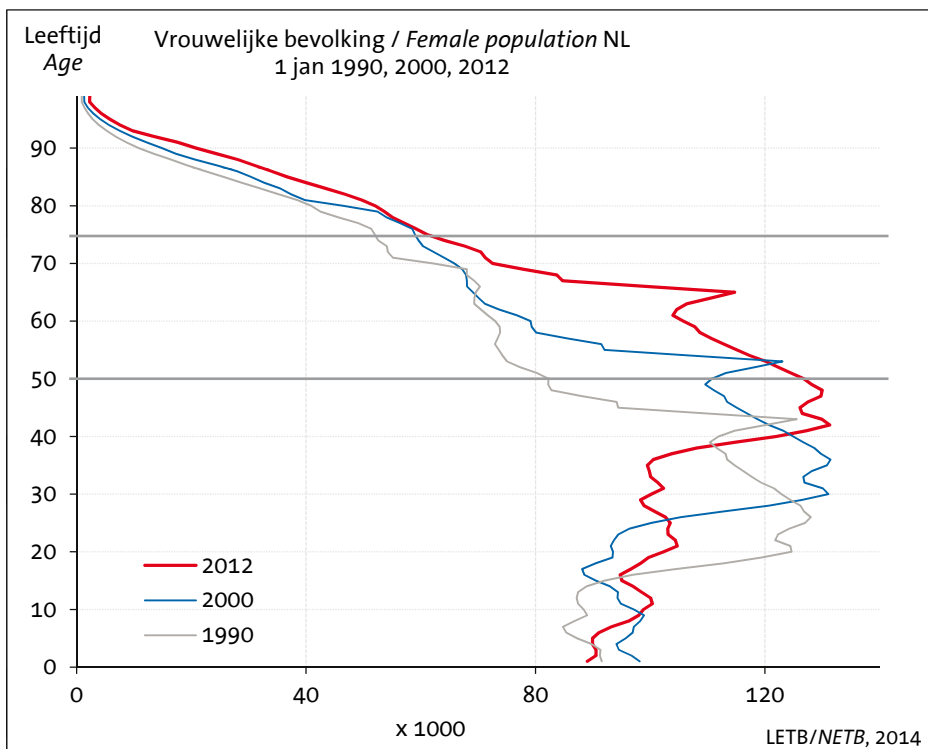
Doelpopulatie, uitnodigingen en deelname 1990 – 2012

2.1 Doelpopulatie

Op 1 januari 2012 waren er in Nederland 2.598.747 vrouwen in de leeftijdsklasse van 49 tot en met 74 jaar, t.w. 30,8% van de totale vrouwelijke bevolking (bron: CBS). In 1998, het eerste jaar waarin ook vrouwen van 69-74 jaar in aanmerking kwamen voor het bevolkingsonderzoek, was dit aandeel nog maar 25,8%. De omvang van de doelpopulatie nam sinds de jaren 1990 continu toe en was in 2012 dus 27,3% groter dan in 1998, terwijl de totale vrouwelijke populatie in dezelfde periode met 6,7% toenam (vergroting).

Figuur 2.1 laat de leeftijdsverdeling van de Nederlandse vrouwelijke bevolking zien voor de jaren 1990, 2000 en 2012, met tussen de horizontale grijze lijnen de doelgroepleeftijden. Uit de figuur kan worden afgeleid dat de omvang van de doelgroep in de komende tien jaar zal stabiliseren en daarna zal gaan afnemen als de minder omvangrijke geboorteclassen in aanmerking zullen komen voor het bevolkingsonderzoek.

Figuur 2.2 geeft de aantallen vrouwen uit de doelpopulatie per afzonderlijke leeftijd voor de periode 2007-2012. De piek in de lijnen komt overeen met de vrouwen die in de tweede helft van de jaren 1940 zijn

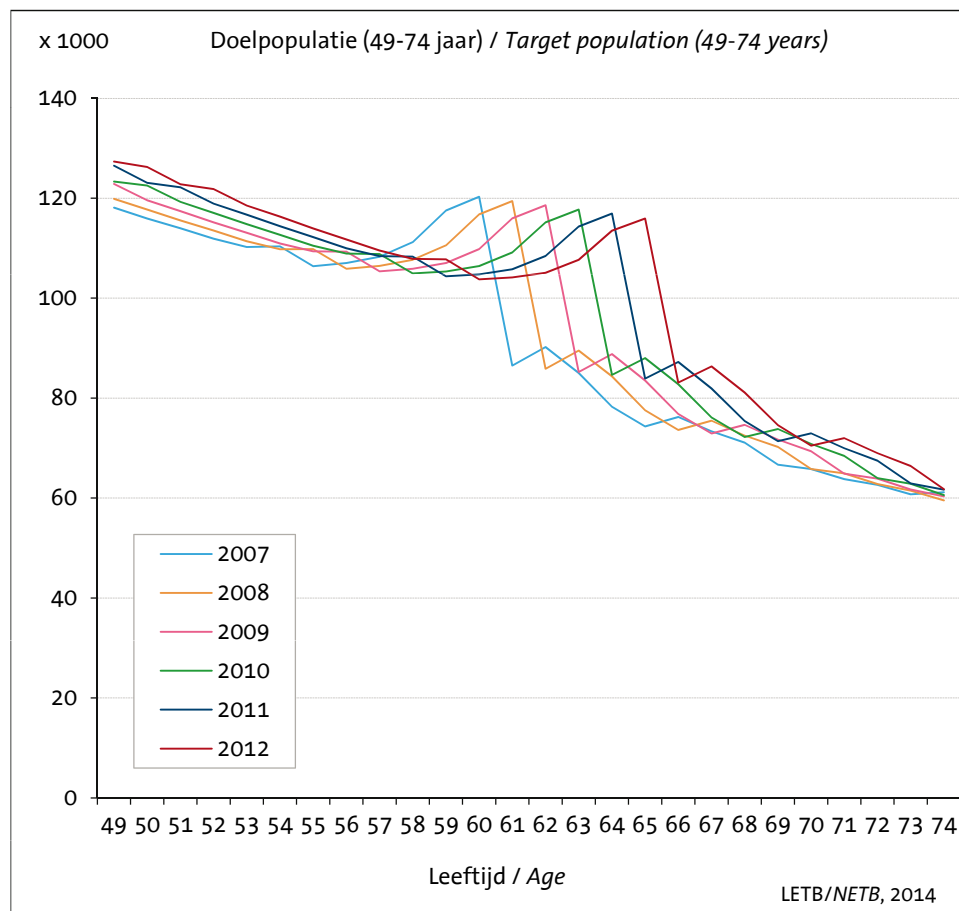


Figuur 2.1
Leeftijdsverdeling van de vrouwelijke bevolking van Nederland in 1990, 2000 en 2012; tussen horizontale grijze lijnen de doelgroepleeftijden (Bron: CBS)

Figure 2.1
Age-distribution of the female population in the Netherlands in 1990, 2000 and 2012, between gray horizontal lines targeted ages (Source: Statistics Netherlands)

Figuur 2.2
Leeftijdsspecifieke doel-
populatie 2007-2012

Figure 2.2
Age-specific target popu-
lation 2007-2012



geboren en nu rond de 65 jaar oud zijn. Ondanks deze opvallende piek blijft de gemiddelde leeftijd van de vrouwen uit de doelpopulatie vrijwel constant tussen 59,8 en 60,1 jaar sinds 1998.

2.2 Uitnodigingen

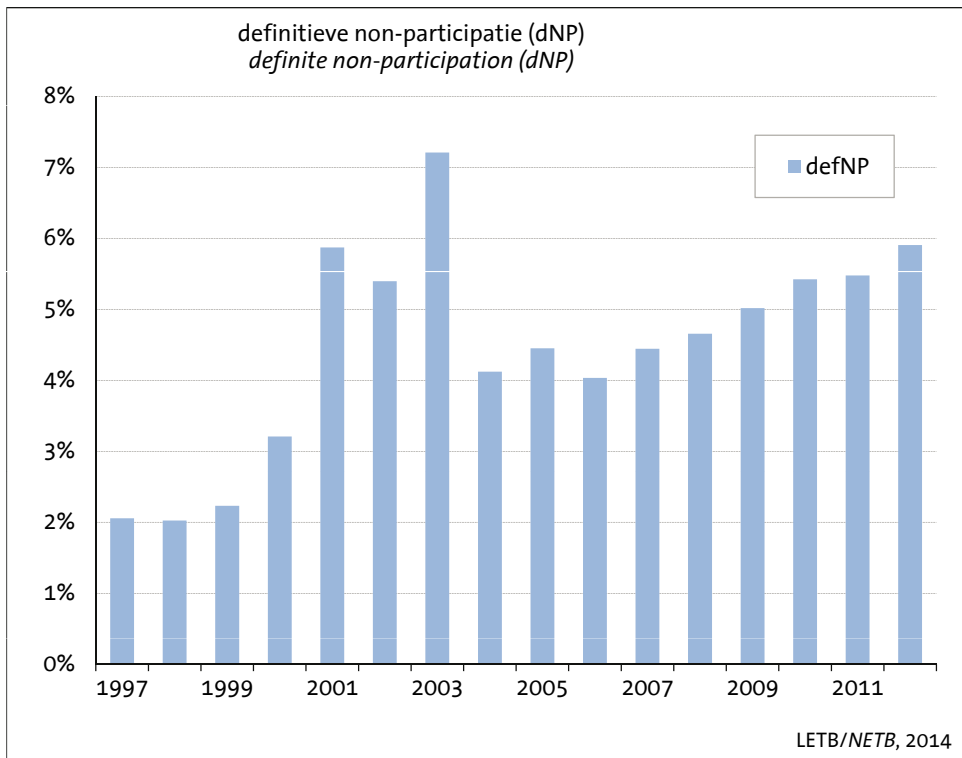
Definitieve non-participatie

Bij de eerste uitnodiging worden alle vrouwen uitgenodigd die in een bepaald jaar nieuw bij de doelgroep gaan behoren. Sinds ongeveer 2000 zijn dat voornamelijk vrouwen die in het betreffende jaar, afhankelijk van het screeningsschema van hun woonplaats, de leeftijd van 50 of 51 jaar bereiken. Daarnaast wordt een aantal oudere vrouwen voor het eerst uitgenodigd die nieuw in Nederland zijn komen wonen. Een aantal vrouwen geeft bij de eerste uitnodiging of bij een vervolguutnodiging te kennen dat ze niet aan het bevolkingsonderzoek willen deelnemen. Deze vrouwen worden de volgende screeningsronden niet meer uitgenodigd (definitieve non-participatie). Als zij later op hun besluit terugkomen, kunnen zij zich weer aanmelden en worden dan de eerstvolgende keer weer uitgenodigd. Vrouwen die melden dat ze voor borstkanker behandeld worden of nog onder klinische controle zijn worden ook niet meer uitgenodigd totdat ze zich weer aanmelden. Dat betekent

dat bij vervolguutnodigingen niet alle vrouwen worden uitgenodigd die op dat moment bij de doelgroep behoren. Sinds 1997, het eerste jaar waarin de definitieve non-participatie werd gemeten, gaat het om een aandeel van 2% tot 7% per jaar van de doelgroep (Figuur 2.3). Dit aandeel verdrievoudigde tijdens de uitbreidingsfase van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar, viel daarna terug tot 4%, maar steeg na 2006 weer tot bijna 6% in 2012. Voor een deel is dit een gevolg van het toenemend aantal vrouwen in de doelpopulatie met borstkanker (screeningscarcinoom of intervalekanker). Omdat niet-meer-uitnodigen altijd op initiatief van de vrouw zelf gebeurt, registreren niet alle regio's de reden even gedetailleerd.

Berekening deelnamegraad

De deelnamegraad ('opkomstcijfer') wordt eenvoudig berekend door het aantal vrouwen dat aan de uitnodiging gehoor heeft gegeven te delen door het aantal vrouwen dat werd uitgenodigd. Bij eerste uitnodigingen gelden in tegenstelling tot de vervolguutnodigingen echter ook die vrouwen als uitgenodigd die zich later definitief afmelden voor het bevolkingsonderzoek. Bij vervolguutnodigingen worden ze niet meer uitgenodigd waardoor de noemer, het aantal uitgenodigde vrouwen, naar verhouding iets kleiner is dan bij eerste uitnodigingen en de deelnamegraad iets gunstiger lijkt.



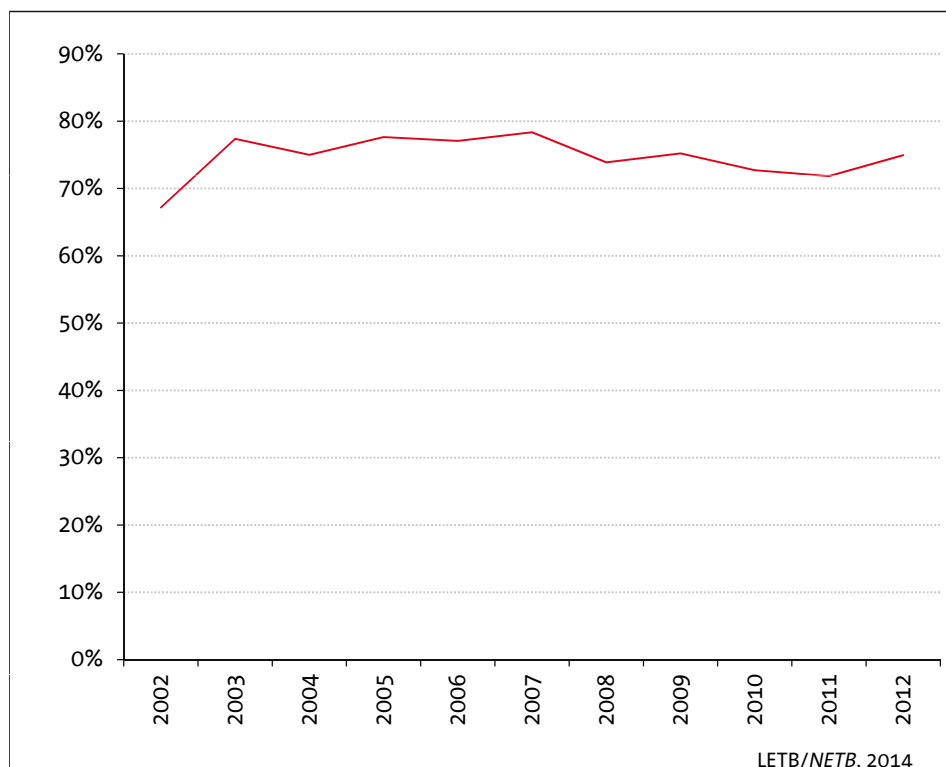
Figuur 2.3
Percentage definitieve non-participatie (defNP) 1997-2007

Figure 2.3
Proportion (%) of definite non-participation (defNP) 1997-2007

Uitnodigingsinterval

Vrouwen worden groepsgewijs per postcodegebied(en) uitgenodigd; de uitnodiging voor de volgende screeningsronde dient binnen een periode van 24 ± 2 maanden daarna te gebeuren. Door wijzigingen in het uitnodigingschema van gemeenten, bijvoorbeeld bij een tekort aan capaciteit of nadat er een nieuwe extra screeningseenheid in gebruik is genomen, lukt dat echter niet altijd. Dat betekent

dat op individueel niveau niet alle vrouwen binnen de gestelde termijn van 24 ± 2 maanden weer een uitnodiging krijgen (Figuur 2.4). Daarnaast kan de volgende uitnodiging bij vrouwen die naar een andere gemeente (postcodegebied) verhuisd zijn eerder of later in de bus vallen. In de laatste tien jaar kreeg ongeveer 75% van de vrouwen die voor een volgend screeningsonderzoek werden uitgenodigd tijdig een vervolguitnodiging.

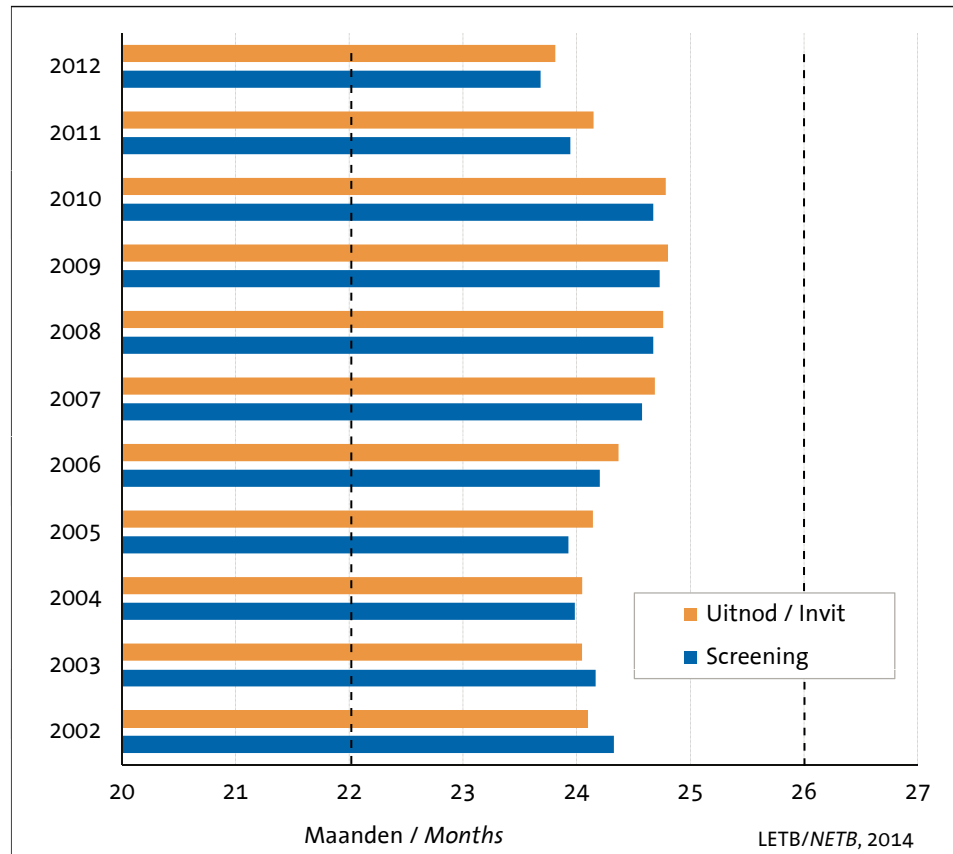


Figuur 2.4
Aandeel (%) vrouwen dat binnen 22-26 maanden na de vorige uitnodiging weer wordt uitgenodigd, 2002-2012

Figure 2.4
Proportion (%) of women re-invited within 22-26 months after the previous invitation, 2002-2012

Figuur 2.5
Gemiddeld individueel
uitnodigings- (Uitnod)
en screeningsinterval in
maanden, 2002-2012

Figure 2.5
Mean individual invitatio-
nal (Invit) and screening
interval in months, 2002-
2012

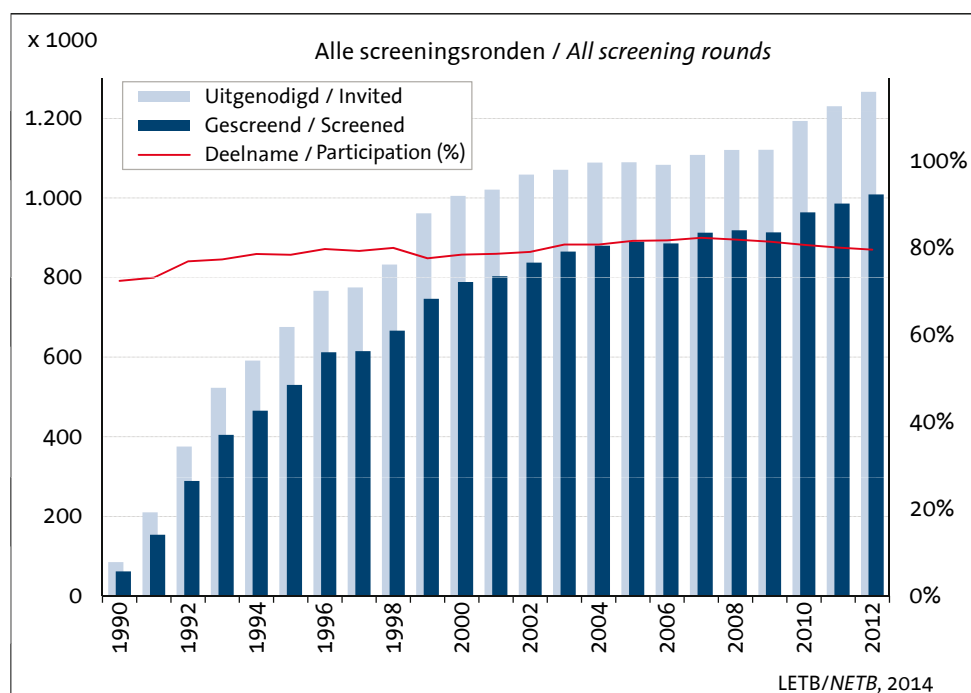


Een tijdige uitnodiging voor de volgende screeningsronde is de belangrijkste factor om een gemiddeld screeningsinterval van rond de twee jaar te kunnen garanderen. Figuur 2.5 laat zien dat het gemiddelde individuele screeningsinterval bij vervolgscreeningen gelijk op gaat met het gemiddelde individuele uitnodigingsinterval. De geaggregeerde gegevens die aan de berekening van deze gemiddelde intervallen ten grondslag liggen verschillen iets van elkaar (2-maandtijdsperioden bij het uitnodigingsinterval

tegenover 3-maandperioden bij het screeningsinterval) waardoor ze niet helemaal exact vergelijkbaar zijn en het ook mogelijk is dat het gemiddelde uitnodigingsinterval iets langer is dan het gemiddelde screeningsinterval. Desondanks is goed te zien dat na 2010 het gemiddelde uitnodigingsinterval weer korter werd en in 2012 zelfs onder de twee jaar zakte en dat daarmee ook het gemiddelde individuele screeningsinterval korter werd.

Figuur 2.6
Aantallen uitgenodigde en onderzochte vrouwen, en deelnamepercentage (1990-1997: 50-69 jaar; 1998-2012: 50-75 jaar)

Figure 2.6
Number of invited and screened women, and participation rate (%) by year (1990-1997: 50-69 years; 1998-2012: 50-75 years)

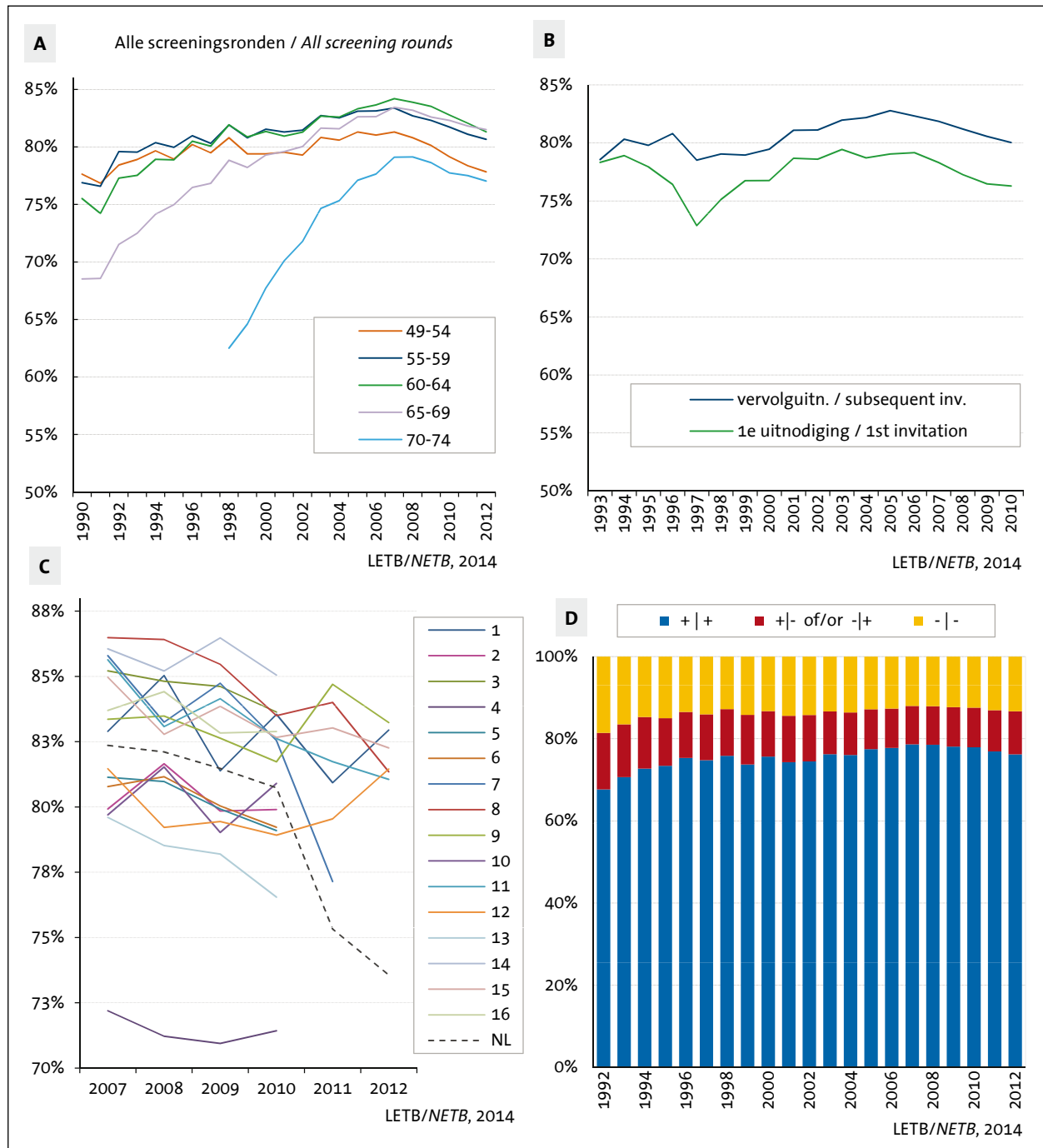


2.3 Deelname

In 2000 werd voor het eerst meer dan 1 miljoen vrouwen uitgenodigd. Het aantal liep daarna verder op tot 1.266.559 uitnodigingen in 2012 (Figuur 2.6). Het deelnamecijfer steeg van 72,5% in 1990 geleidelijk naar 80,1% in 1998, maar liep tijdens de uitbreidingsfase van het bevolkingsonderzoek naar 75 jaar rond 2000 iets terug. Vanaf 2003 begon het opnieuw te stijgen tot een maximum van 82,4% in 2007. Sinds

2008 is er sprake van een lichte daling met ongeveer 0,5% per jaar tot 79,6% in 2012.

De geringe daling van de deelnamegraad is zichtbaar bij alle leeftijdsgroepen, bij zowel eerste als vervolguitnodigingen en ook in de meerderheid van de subregio's (het gebied van een beoordelingseenheid), en in een toename van het aandeel vrouwen dat de laatste twee screeningsronden niet deelnam (Figuur 2.7).



Figuur 2.7 Deelnamegraad (%) **A:** naar leeftijdsgroep 1990-2012; **B:** bij 1e en vervolguitnodigingen, alle leeftijden 1993-2012; **C:** naar subregio (gebied van beoordelingseenheid), 2007-2012; **D:** naar deelname (%) over twee opeenvolgende screeningsronden, 1992-2012 (+: deelname; -: niet-deelname)

Figure 2.7 Participation rate (%) **A:** by age group, 1990-2012; **B:** 1st and subsequent invitations (all ages), 1993-2012; **C:** by subregional areas, 2007-2012; **D:** per cent distribution of (non-)participation in two successive screening rounds, 1992-2012 (+: participation; -: non-participation)

Tabel 2.1 Deelname 2007-2012 na eerste en vervolguithodigingen
 Table 2.1 Participation 2007-2012 first and subsequent invitations

Alle uitnodigingen / All invitations	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Oorspronkelijke uitnodigingen <i>Initial invitations</i>	1.108.163	1.120.828	1.121.185	1.193.347	1.230.577	1.266.559
- deelname oorspronk. uitnodiging <i>- participation initial invitations</i>	80,9%	80,5%	80,0%	79,2%	78,4%	77,9%
Herinneringsuitnodiging <i>Reminder invitation</i>	111.298	102.813	95.152	109.519	119.462	123.110
- deelname herinneringsuitnodiging <i>- participation reminder</i>	15,0%	16,2%	17,0%	17,2%	18,0%	18,3%
Totaal onderzocht / <i>Total screened</i>	912.679	918.885	913.483	963.740	985.805	1.008.644
Totale deelname (%) / <i>Total participation (%)</i>	82,4%	82,0%	81,5%	80,8%	80,1%	79,6%
Gestandaard. deelname 49-74 jaar <i>Age-adjusted participation 49-74 years</i>	82,25%	81,86%	81,35%	80,61%	79,97%	79,50%
95% C.I.	(82,18%, 82,33%)	(81,79%, 81,94%)	(81,28%, 81,42%)	(80,54%, 80,68%)	(79,90%, 80,04%)	(79,43%, 79,57%)
Vervolguithodigingen Subsequent invitations	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Oorspronkelijke uitnodigingen <i>Initial invitations</i>	984.217	999.155	999.641	1.061.833	1.101.074	1.132.885
- deelname oorspronk. uitnodiging <i>- participation initial invitations</i>	81,4%	80,9%	80,5%	79,7%	79,0%	78,5%
Herinneringsuitnodiging <i>Reminder invitation</i>	93.848	85.244	77.511	88.350	96.209	98.221
- deelname herinneringuitnodiging <i>- participation reminder</i>	14,7%	16,2%	17,2%	17,5%	17,9%	17,8%
Totaal onderzocht / <i>Total screened</i>	814.705	822.570	818.304	862.130	887.043	906.666
Totale deelname (%) / <i>Total participation (%)</i>	82,8%	82,3%	81,9%	81,2%	80,6%	80,0%
Gestandaard. deelname 50-74 jaar <i>Age-adjusted participation 50-74 years</i>	82,64%	82,17%	81,68%	80,97%	80,35%	79,80%
95% C.I.	(82,56%, 82,71%)	(82,09%, 82,24%)	(81,60%, 81,76%)	(80,89%, 81,04%)	(80,28%, 80,43%)	(79,72%, 79,87%)
Eerste uitnodigingen / First invitations	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Oorspronkelijke uitnodigingen <i>Initial invitations</i>	123.946	121.673	121.544	131.514	129.503	133.674
- deelname oorspronk. uitnodiging <i>- participation initial invitations</i>	76,8%	76,8%	76,0%	74,6%	73,1%	72,5%
Herinneringsuitnodiging <i>Reminder invitation</i>	17.450	17.569	17.641	21.169	23.253	24.889
- deelname herinneringuitnodiging <i>- participation reminder</i>	16,2%	16,4%	16,2%	16,3%	18,8%	20,4%
Totaal onderzocht / <i>Total screened</i>	97.974	96.315	95.179	101.610	99.028	101.978
Totale deelname (%) / <i>Total participation (%)</i>	79,0%	79,2%	78,3%	77,3%	76,5%	76,3%
Gestandaard. deelname 49-54 jaar <i>Age-adjusted participation 49-54 years</i>	79,74%	79,23%	78,73%	77,81%	76,78%	76,94%
95% C.I.	(79,51%, 79,97%)	(79,00%, 79,46%)	(78,50%, 78,96%)	(77,58%, 78,04%)	(76,55%, 77,01%)	(76,71%, 77,17%)
Instromers 1e screeningsronde Newcomers 1st screening round	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Deelname 49-50 jaar (ruw) <i>Participation 49-50 years (crude)</i>	80,3%	79,8%	79,0%	78,1%	77,3%	77,1%
Deelname 49-50 (gestandaard.) <i>Participation 49-50 (age-adjusted)</i>	80,3%	79,8%	79,1%	78,1%	77,3%	77,2%
95% C.I.	(80,09%, 80,55%)	(79,54%, 80,00%)	(78,83%, 79,30%)	(77,88%, 78,34%)	(77,09%, 77,56%)	(76,96%, 77,42%)
Deelname 49-51 jaar (ruw) <i>Participation 49-51 years (crude)</i>	80,1%	79,7%	78,9%	77,9%	77,1%	77,0%
Deelname 49-51 (gestandaard.) <i>Participation 49-51 (age-adjusted)</i>	79,0%	79,0%	77,9%	77,2%	75,9%	75,8%
95% C.I.	(78,78%, 79,25%)	(78,81%, 79,27%)	(77,64%, 78,11%)	(76,99%, 77,45%)	(75,63%, 76,10%)	(75,55%, 76,02%)

LETB/NETB, 2014

Een aantal subregio's waarvan niet over de hele periode gegevens beschikbaar zijn, werden niet in de figuur 2.7c) opgenomen. Verder worden de gegevens 2011-2012 niet getoond van subregio's die vanaf 2011 anders werden ingedeeld.

Van de vrouwen die zowel in 2010 als in 2012 voor een screeningsonderzoek werden uitgenodigd, nam 76% beide keren deel, 13% beide keren niet, en de overige 11% nam aan een van de twee screeningsronden deel. Sinds 2007 neemt het aandeel consistente deelnemers iets af en nemen de aandelen niet- en onregelmatige deelnemers iets toe.

2.4 Nadere analyse van deelnamegegevens

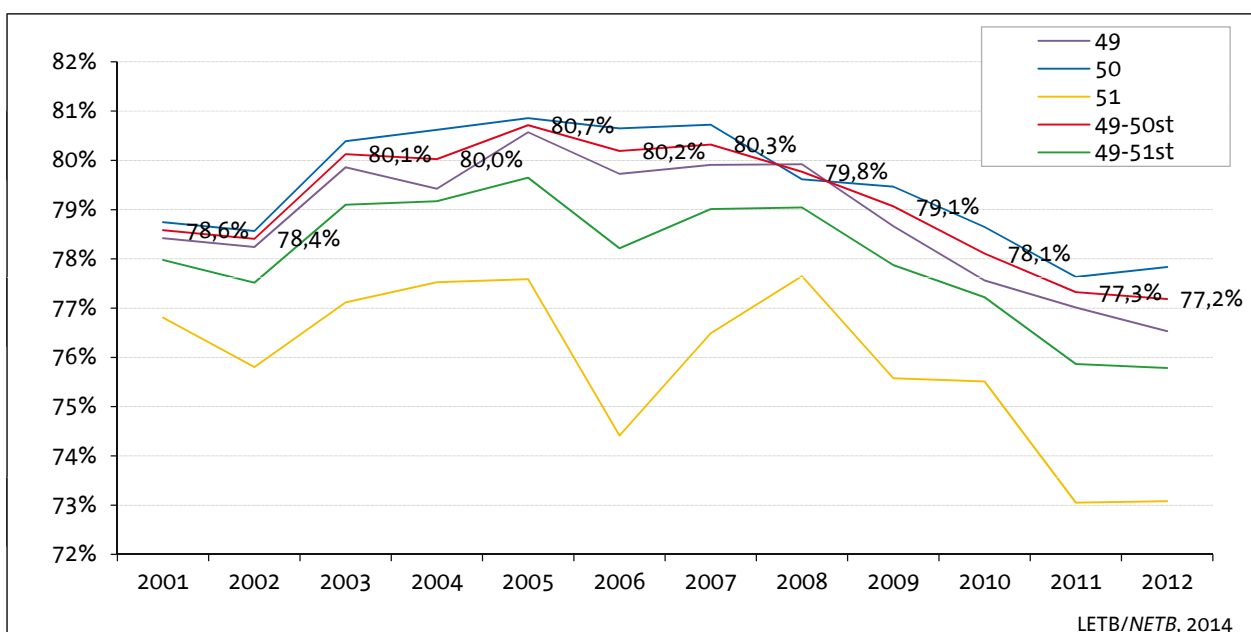
Toen de eerste resultaten van het verslagjaar 2009 voor de tweede achtereenvolgende keer een lichte daling van de deelnamegraad lieten zien, deed zich de vraag voor of er wellicht sprake was van een beginnende trend. Vervolgens zijn de deelnamegegevens telkens vervroegd opgevraagd en geanalyseerd. In 2012 rapporteerde het LETB aan het Centrum voor Bevolkingsonderzoek/RIVM over factoren die mogelijk de deelnamegraad beïnvloedden in de periode 2007-2011 (LETB, 2012). De vraag was of er op basis van de LETB-gegevens en aanvullende gegevens uit de screeningsdatabase aanwijzingen waren te vinden voor een bepaalde subgroep waar de trendverandering in deelname uitgesprokener was dan gemiddeld. Er zullen hier eerst enkele onderdelen van dit verslag worden geactualiseerd en aansluitend de belangrijkste bevindingen uit het verslag worden samengevat.

Deelname naar screeningsronde en leeftijd

Tabel 2.1 laat zien dat de daling alle soorten uitnodigingen betreft en ook de instromers van 49-50 jaar. Op basis van de voor leeftijdsverschillen gecorrigeerde ('gestandaardiseerde') deelnamecijfers is deze daling bij alle uitnodigingen en de uitnodigingen voor vervolgscreeningen van jaar tot jaar statistisch significant (vette getallen).

Bij eerste uitnodigingen daarentegen zet de daling in 2012 niet door en is het gestandaardiseerde deelnamecijfer met 76,94% iets hoger dan in 2011 (76,78%) ook al is dit verschil niet significant. Bij eerste uitnodigingen (t.w. alle leeftijden) kan ook de gestandaardiseerde deelname nog vertekend zijn door de enkele oudere vrouwen die voor het eerst uitgenodigd werden en bij wie de deelnamegraad meestal afwijkt van die van de jongere vrouwen. In 2007 werden nog 6.603 vrouwen ouder dan 54 jaar voor het eerst uitgenodigd (5,3%). Na 2007 nam het aandeel sterk af met 1.256 (1,0%) uitgenodigden in 2008, 1.337 (1,1%) in 2009, 1.527 (1,2%) in 2010; 1.483 (1,1%) in 2011, en 1.603 (1,2%) in 2012.

Als men bij eerste uitnodigingen alleen naar de vrouwen van 49-50 of 49-51 jaar kijkt die nieuw in het bevolkingsonderzoek instromen, dan verschilt het deelnamecijfer in 2012 niet significant van dat in 2011. Dit is des te opmerkelijker omdat juist in deze leeftijdsgroep de daling van de deelnamegraad in de voorafgaande jaren relatief groter was dan bij uitnodigingen voor een vervolgscreening. Figuur 2.8 laat zien dat de opkomst bij eerste uitnodigingen voornamelijk wordt bepaald door de leeftijden 49 en 50 jaar die samen bijna 95% van alle eerste uitnodigingen uitmaken. Slechts 3-4% van alle eerste uitnodigingen betreft 51-jarige vrouwen.



Figuur 2.8 Deelname (%) instroomleeftijden 49, 50 en 51 jaar (eerste uitnodigingen), 2001-2012

Figure 2.8 Participation of newly invited young women ("newcomers", first invitation) aged 49, 50 and 51 years, 2001-2012

Deelname om het jaar

Aangezien een groot deel van de in een bepaald jaar uitgenodigde vrouwen twee jaar eerder ook was uitgenodigd, is het zinnig het verloop van de deelnamegraad ook om het andere jaar te bekijken. In figuur 2.9 wordt de verandering van het deelnamepercentage ten opzichte van de deelname twee jaar eerder gepresenteerd naar screeningsronde resp. soort uitnodiging (A) en naar leeftijd (B).

Zo blijkt zowel in 1999 als in 2000 de totale deelname met 2% gedaald te zijn in vergelijking met resp. 1997 en 1998; de deelname na eerste uitnodigingen was in 1999 zelfs 6% lager dan in 1997 (resp. 72,9 en 77,9%) (Figuur 2.9 A). De tijdelijke daling werd toen vooral aan de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar toegeschreven, die vanaf 1998 tot een groter

aandeel van uitgenodigde oudere vrouwen met een gemiddeld lagere deelnamegraad leidde. In de recente jaren is de daling met ruim 2% ten opzichte van twee jaar eerder het grootst in 2010 (t.o.v. 2008) en 2011 (t.o.v. 2009); in 2012 was ze afgenomen tot 1,5% minder deelname dan in 2010.

In 2010 en 2011 was de daling van het deelnamecijfer om het jaar groter bij eerste uitnodigingen. Eerste uitnodigingen betreffen in de laatste tien jaar echter voornamelijk jonge vrouwen die twee jaar eerder nog niet werden uitgenodigd. De daling was dan ook het sterkst in de leeftijdsgroep 49-54 jaar (Figuur 2.9 B). Dit duidt op een wijziging in deelnamegedrag die niet beïnvloed kan zijn door eerdere ervaringen met het bevolkingsonderzoek.

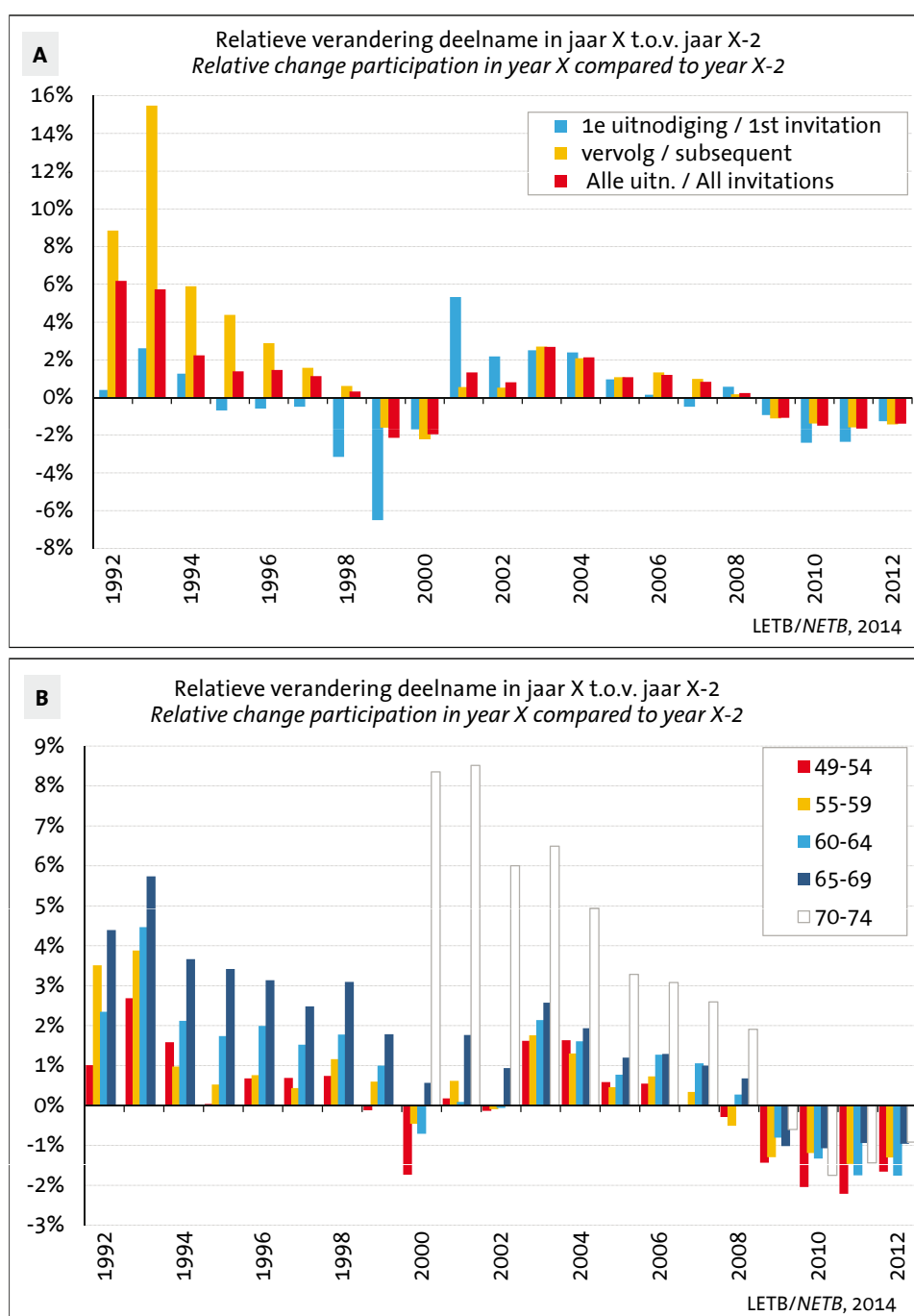
Figuur 2.9
Procentuele verandering van de deelnamegraad in een bepaald jaar ('jaar X') ten opzichte van twee jaar eerder ('jaar X-2'), 1992-2012

A: naar soort uitnodiging
B: naar leeftijdsgroep

Figure 2.9
Per cent change of participation rate in given year ("year X") compared with two years before ("year X-2"), 1992-2012

A: by screening round (first, subsequent or all invitations)

B: by age group



Herinneringsuitnodigingen

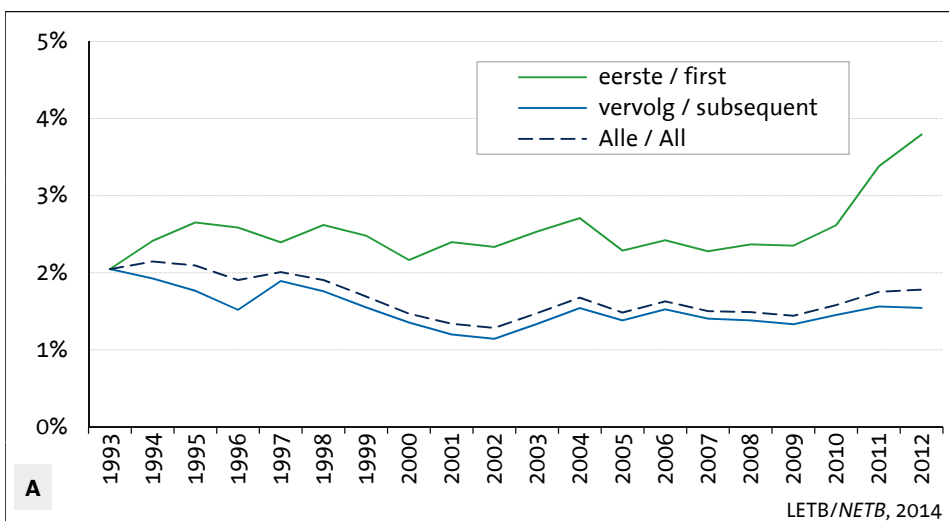
Vrouwen die niet reageren op een uitnodiging ('oorspronkelijke uitnodiging') krijgen enkele weken later een herinneringsbrief. Een aantal vrouwen neemt naar aanleiding van deze herinnering alsnog deel aan het bevolkingsonderzoek. Een oude ervaring is dat bij een eerder lage deelnamegraad op de oorspronkelijke uitnodigingsbrief de deelname naar aanleiding van de herinneringsuitnodiging relatief sterker bijdraagt aan het totale deelnamepercentage, en andersom.

Sinds 1993 droegen de herinneringsuitnodigingen jaarlijks tussen de 1,5% en 2,1% bij aan het totale deelnamepercentage (Figuur 2.10 A). Bij de uitnodigingen voor een vervolgonderzoek was dat aandeel iets lager. Bij de eerste uitnodigingen daarentegen was de bijdrage van de herinneringsuitnodigingen altijd hoger dan 2%, en liep in de meeste recente jaren zelfs op naar 3,8%.

De deelname naar aanleiding van de herinneringsuitnodiging zelf varieert door de jaren heen tussen de 10% en 20% (Figuur 2.10 B). Sinds 2003 neemt dit deelnamecijfer toe bij alle uitnodigingen en de uitnodigingen voor een vervolgonderzoek, terwijl het bij eerste uitnodigingen in diezelfde periode tot 2010

een tegenovergestelde trend vertoonde. Vanaf 2011 neemt de deelname naar aanleiding van een herinnering eerste uitnodiging echter weer toe en bereikt in 2012 met 20,4% de hoogste waarde ooit.

Bij eerste uitnodigingen gaat het sinds begin jaren 2000 om de relatief jonge vrouwen rond de 50 jaar. Juist bij deze groep die een druk leven leidt, waarbij een uitnodiging met een vaste afspraak vaak niet goed uitkomt, is de herinneringsuitnodiging belangrijk. In de laatste jaren zijn screeningsorganisaties gaan experimenteren met de herinneringsuitnodiging, zoals het niet meer aanbieden van een vaste onderzoekdatum en -locatie. De betrokken vrouwen kunnen dan zelf een afspraak maken op een moment en een plek waar hen het beste uitkomt. De toename van de deelnamegraad naar aanleiding van de herinneringsuitnodiging in de meest recente jaren zou een aanwijzing kunnen zijn dat het veranderde uitnodigingsbeleid in deze vruchten afwerpt. En andersom is het de vraag, of het eerdere meer 'directieve' beleid bij herinneringsuitnodigingen (vaste datum en locatie) het deelnamecijfer in ongunstige zin heeft beïnvloed. Deze vraag is echter op basis van de LETB-gegevens alleen niet te beantwoorden.



Figuur 2.10
Deelname (%) naar aanleiding van herinneringsuitnodiging:
A: bijdrage aan het totale deelnamepercentage,
B: deelname n.a.v. de herinneringsuitnodiging zelf

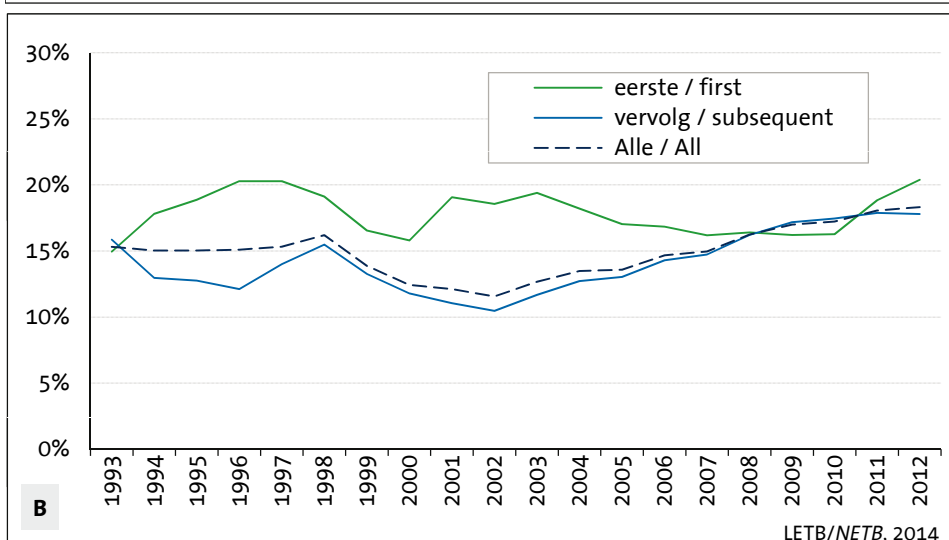


Figure 2.10
Participation (%) due to reminder invitation:
A: contribution to the overall participation rate, and
B: participation following the reminder invitation

Aantal minder deelnemende vrouwen

Na 2007 nam de deelnamegraad van jaar tot jaar met 0,4-0,7% af. Over een periode van twee kalenderjaren is dat rond de 1%. Bij een uitgenodigde populatie van rond de 1,2 miljoen zijn dat ongeveer 10.000 uitgenodigde vrouwen extra die in een bepaald jaar niet deelnemen.

De continue stijging van het verwijscijfer sinds 1996 leidt, ondanks een toegenomen borstkankerdetectie, tot een toename van het aantal vrouwen met een fout-positieve screeningsuitslag. In de laatste jaren gaat het om tien- tot vijftienduizend vrouwen per jaar. Vrouwen met een FP komen niet altijd terug in het bevolkingsonderzoek: sommige blijven jaren onder controle in het ziekenhuis alwaar ze regelmatig een (klinische) mammografie ondergaan; anderen zijn teleurgesteld over of ontevreden met het bevolkingsonderzoek vanwege het 'loos alarm'. Als de meeste vrouwen met een fout-positieve uitslag van verdere deelname zouden afzien, dan zou dit een verklaring kunnen zijn voor de teruglopende deelnamegraad.

Om die reden werd met ondersteuning van de regio Bevolkingsonderzoek Zuid en de Stichting Facilitaire Samenwerking Bevolkingsonderzoeken (FSB) het verdere deelnamegedrag van vrouwen met een fout-positieve uitslag sinds 2002 in kaart gebracht. Gemiddeld wordt 70-80% van deze vrouwen de volgende onderzoeksrunde weer uitgenodigd; in 2010 werden bv. 8.536 (75%) van de 11.415 vrouwen uitgenodigd die in 2008 waren gescreend met een fout-positieve uitslag. Als al deze heruitgenodigde vrouwen met een fout-positieve uitslag twee jaar later niet zouden deelnemen (DN-FP), dan zou het deelnamecijfer ongeveer 1% lager zijn dan waargenomen (Figuur 2.11). Als men echter naar het daadwerkelijke deelnamegedrag kijkt van de vrouwen met een fout-positieve uit-

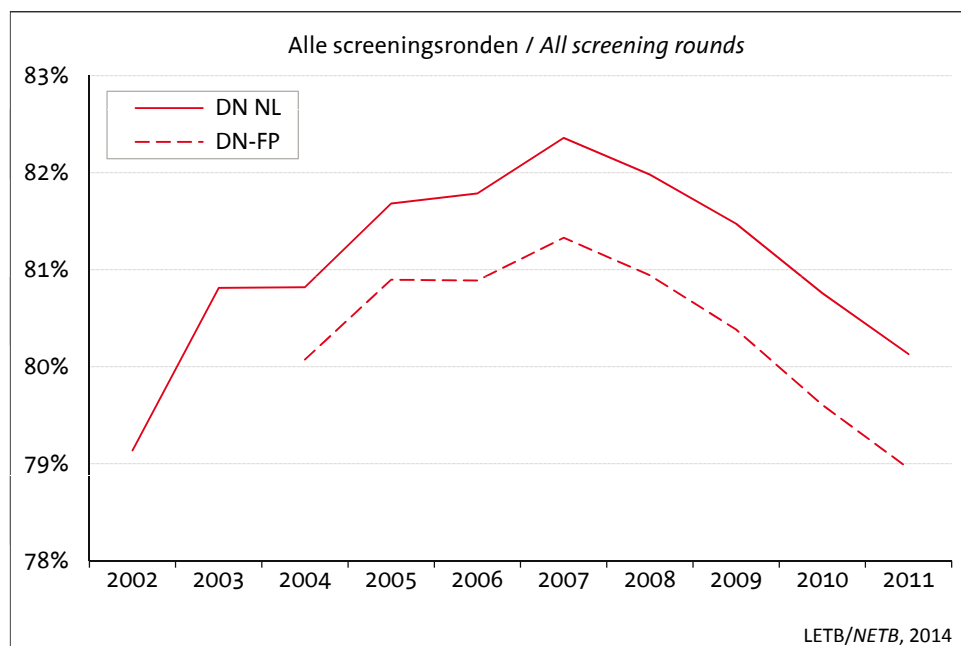
slag in de voorafgaande ronde, dan ontstaat er een ander beeld (Figuur 2.12). Zo blijken 3 van de 4 heruitgenodigde vrouwen met een fout-positieve uitslag weer aan de volgende ronde van het bevolkingsonderzoek deel te nemen, met een stijgende tendens in de loop van de jaren.

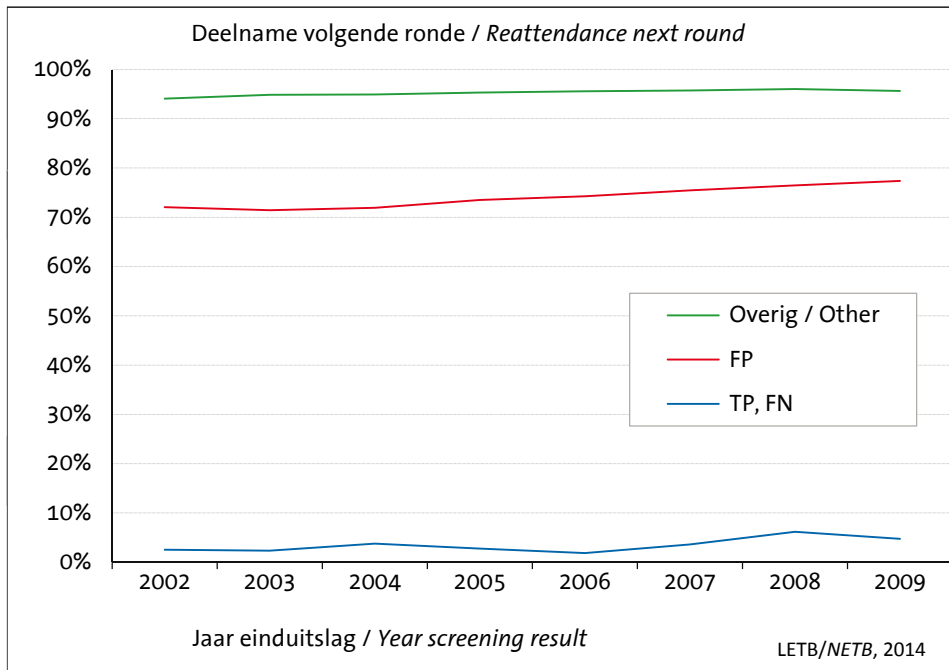
De deelnamegraad van de vrouwen met een terecht-negatieve uitslag (overige) in de vorige ronde is al jaren rond de 95% (Figuur 2.12). Per jaar worden ook zo'n 1000-2000 vrouwen met een terecht-positieve (TP, screeningscarcinoom) of fout-negatieve (FN, intervalcarcinoom) uitslag uitgenodigd. Het betreft waarschijnlijk vooral vrouwen met een intervalkanker waarvan de screeningsorganisatie op het moment van heruitnodigen nog niet op de hoogte was. De deelname van deze vrouwen is minimaal wat de totale deelnamegraad ongunstig beïnvloedt. Het betreft echter zo kleine aantallen dat deze invloed verwaarloosbaar is.

Figuur 2.12 laat tevens zien dat de lagere deelname van vrouwen die in de vorige ronde geen terecht-negatieve (overige) uitslag hadden altijd al speelde, dus ook in de periode waarin de deelnamegraad vrijwel continu bleef stijgen. Het is wel opmerkelijk dat juist in de jaren waarin de totale deelnamegraad begint te dalen, die van de vrouwen met een fout-positieve (FP), terecht-positieve (TP) of fout-negatieve (FN) uitslag begint toe te nemen. Een vergelijkbare trend werd ook in de regio Bevolkingsonderzoek Zuidwest waargenomen tijdens een onderzoek naar determinanten van deelname. Als deze vrouwen in dezelfde mate zouden hebben deelgenomen als landelijk gemiddeld, dan zou het landelijke deelnamecijfer sinds 2004 (en waarschijnlijk ook daarvóór) 0,1-0,2% hoger uitgevallen zijn. De recente daling van de deelnamegraad kan dus niet aan de vrouwen met een fout-positieve uitslag worden geweten.

Figuur 2.11
Waargenomen (DN-NL)
en verwacht (DN-FP)
deelnamegraad (%)
wanneer alle vrouwen
met een voorafgaande
fout-positieve uitslag
niet zouden deelnemen

Figure 2.11
Observed (DN-NL) and
expected (DN-FP) participation rate (%) if all women with a previous false-positive screening result would not participate





Figuur 2.12
Deelname (%) afhankelijk van screeningsuitslag in voorafgaande ronde; FP= fout-positief; TP= terecht-positief; FN= fout-negatief

Figure 2.12
Reattendance (%) depending on screening result in preceding round; FP= false-positive; TP=true-positive; FN= false-negative

2.5 Mogelijke redenen van de dalende deelname

Mogelijke oorzaken van de licht dalende deelname kunnen bij het bevolkingsonderzoek zelf of bij de doelgroep liggen, maar er kunnen ook externe factoren aan ten grondslag liggen (LETB, 2012).

Wat het bevolkingsonderzoek betreft kan worden uitgesloten dat de herindeling van de screeningsregio's met de bijbehorende veranderingen in het geautomatiseerd informatiesysteem of de toename van het aantal vrouwen in de recente jaren met een fout-positieve screeningsuitslag debet zijn aan de dalende deelname. De eventuele invloed van organisatorische aspecten (eventuele problemen met de standplaats van de mobiele screeningseenheden, wijzigingen in uitnodigingsbeleid) of van het herziene en meer uitgebalanceerde voorlichtingsmateriaal vanaf 2007 is moeilijk te bepalen, maar geeft onvoldoende aanwijzingen voor de waargenomen daling (Intomart-GfK, 2012). De toename van het aantal jongere vrouwen met een familiale belasting van borstkanker door het bevolkingsonderzoek, dat bij hun moeders en tantes borstkanker heeft opgespoord, zou wellicht ertoe kunnen leiden dat deze vrouwen na jarenlange klinische controle minder in het bevolkingsonderzoek instromen. Om hoeveel vrouwen dit zou kunnen gaan, moet nog worden uitgezocht. Ook een mogelijke grotere pijnbeleving bij de digitale mammografie zou een rol kunnen spelen, maar dit zou zich dan voornamelijk bij uitnodigingen voor een vervolgonderzoek moeten manifesteren.

Het aandeel vrouwen in de doelgroep dat definitief niet meer wordt uitgenodigd (definitieve non-parti-

cipanten) neemt toe, mede als gevolg van de borstkankerdetectie door het bevolkingsonderzoek. De definitieve non-participatie is het hoogst bij oudere vrouwen van wie echter het aandeel in de doelpopulatie minder wordt door de instroom in het bevolkingsonderzoek van de geboortesterke babyboomgeneratie in de laatste jaren. Uit een onderzoek over determinanten met betrekking tot non-respons bij de bevolkingsonderzoeken naar borst- en baarmoederhalskanker dat de regio *Bevolkingsonderzoek Zuid-West* liet uitvoeren, bleek dat vrouwen die woonachtig zijn in sterk verstedelijkte gebieden, die niet in Nederland zijn geboren of die een niet-westerse nationaliteit hebben naar verhouding sterker afhaakten tussen de onderzoeksronden 2007/2008 en 2009/2010 (Blauw-Research, 2012). Dit zou echter alleen (mede) een reden voor de dalende deelnamegraad kunnen zijn als dit in het verleden, toen deze bleef stijgen, wezenlijk anders was. In de jaren '90 lieten gegevens over de deelname van het LETB reeds zien dat het deelnamepercentage lager was naarmate de stedelijkheid toenam. Het aantal Turkse en Marokkaanse vrouwen dat jaarlijks voor het bevolkingsonderzoek in aanmerking komt bedraagt ongeveer 20-25.000. Zover bekend was hun deelnamegraad altijd al wezenlijk lager (50% of minder), zodat alleen een volledige niet-deelname van deze groep vrouwen tot een substantiële verlaging van de deelname met ca. 0,9% zou leiden.

Mammografie buiten het bevolkingsonderzoek om (opportunistische screening), met name bij vrouwen in de 40, zou vooral bij de uitnodigingen voor een eerste screeningsonderzoek tot minder deelname kunnen leiden, als deze vrouwen er de voorkeur

aan geven om ook vanaf hun 50e levensjaar onder regelmatige klinische controle te blijven. Over de mate van opportunistische screening in Nederland is echter vrijwel niets bekend. De stijgende borstkankerincidentie sinds 2000 bij vrouwen van 46-48 jaar, en vooral de naar verhouding sterkere stijging van de incidentie van in-situ carcinomen zou op een toegenomen screeningsactiviteit binnen deze leeftijdsgroep kunnen wijzen. Er zijn geluiden dat de aanhoudende kritiek sinds 2000 op het nut van het bevolkingsonderzoek in medische vakbladen en soms ook in de algemene media tot een verandering in attitude ten opzichte van de screening bij huisartsen en specialisten heeft geleid. Volgens een onderzoek in opdracht van het Centrum van Bevolkingsonderzoek (RIVM) blijkt echter dat huisartsen geen wezenlijke rol spelen bij de keuze voor wel of niet deelname van uitgenodigde vrouwen. In hoeverre de vrouwen uit de doelgroep zich zelf laten beïnvloeden door kritische geluiden in de media is niet bekend. Evenmin is bekend of de toegenomen aandacht voor borstkankercare, mede ook rond prominente borstkankerpatiënten, ertoe leidt dat borstkanker als minder bedreigend en daardoor screening als minder noodzakelijk wordt ervaren. Dit geldt ook voor een eventuele ‘concurrentie’ door het opkomende bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

Ten slotte blijft er nog de mogelijkheid dat de lichte daling een positieve oorzaak heeft, namelijk dat vrouwen uit de doelgroep in toenemende mate goed-geïnformeerd zijn over de voor- en nadelen van vroege opsporing en het bevolkingsonderzoek. Uit onderzoek blijkt de kennis hierover hoog bij vrouwen die voor het eerst in aanmerking komen voor de bevolkingsonderzoeken naar baarmoederhals- en borstkanker (van Agt, 2008). Als dit leidt tot iets meer, maar

goed-geïnformeerde, niet-deelname, dan kan dit ook als een positieve ontwikkeling worden beschouwd. Samenvattend kan gesteld worden dat voornamelijk geen specifieke oorzaak voor de waargenomen daling in de deelnamegraad is aan te wijzen. Het lijkt er het meest op dat deze aan een combinatie van verschillende factoren moet worden geweten. De belangrijkste aanbeveling is om de omvang van opportunistische screening en van klinische controle bij vrouwen met een familiale belasting in kaart te brengen. Daarnaast zal moeten worden nagegaan of langdurige klinische controle inderdaad vrouwen ervan weerhoudt in het bevolkingsonderzoek in te stromen.

Literatuur

- 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: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, november 2008.
- Blauw Research. In stedelijke gebieden meeste afhakers. Analyse van (mogelijke) determinanten van non-respons bij bevolkingsonderzoek. Rapport voor Bevolkingsonderzoek Zuid-West, mei 2012. Rotterdam: Blauw Research, 2012.
- Intomart-GfK. Evaluatie van voorlichting Bevolkingsonderzoek Borstkanker – kwantitatief en kwalitatief onderzoek in opdracht van het RIVM, GfK-projectnr 29654. september 2012. Intomart-GfK bv, 2012.
- Landelijke Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). Mogelijke factoren van invloed op deelnamegraad. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker 2008-2011. Verslag november 2012. Rotterdam: Afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, 2012.

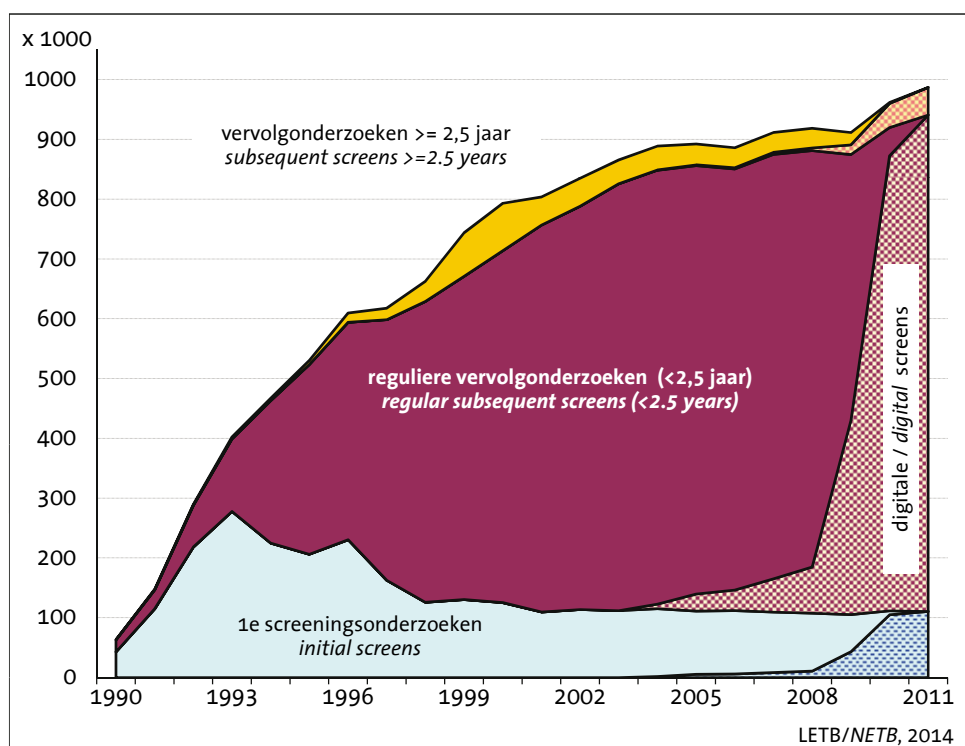
Screeningsresultaten 1990-2011

Dit hoofdstuk laat de landelijke resultaten van het bevolkingsonderzoek door de tijd zien, voornamelijk met behulp van figuren. Bijlage II geeft de belangrijkste resultaten in een overzichtstabel; gedetailleerde cijfers per jaar en type screeningsonderzoek zijn te vinden in Bijlage IV.

3.1 Screeningsonderzoeken

In de jaren 2007-2009 leek het aantal screeningsonderzoeken te stabiliseren rond de 915.000, maar daar-

na was sprake van opnieuw een forse toename tot 986.885 in 2011 (Figuur 3.1). In totaal zijn er sinds 1990 bijna 15,2 miljoen onderzoeken uitgevoerd, waarvan 20% eerste en 80% vervolgscreeningen. In de recente jaren is het aandeel eerste onderzoeken echter nog maar 11-12%. Het aandeel vervolgscreeningen met een intervallengte van 2,5 jaar of langer is sinds 2003 rond de 4,5%. Het aandeel digitale mammografieën liep na 2008 sterk op tot 42% in 2009 en 94% in 2010. 2011 was het eerste jaar waarin uitsluitend digitale mammografie werd gebruikt.



Figuur 3.1
Aantallen eerste screeningsonderzoeken, reguliere vervolgscreeningen binnen 2,5 jaar, en vervolgscreeningen met interval $\geq 2,5$ jaar per jaar, 1990-2011 (gearceerd: digitale screeningsonderzoeken)

Figure 3.1
Number of initial screens, regular subsequent screens within 2.5 years, and subsequent screens ≥ 2.5 years by year, 1990-2011 (shaded areas: digital screening exams)

Een *reguliere vervolgscreening* is om pragmatische redenen gedefinieerd als een vervolgscreening die binnen 2,5 jaar na het voorafgaande screeningsonderzoek wordt uitgevoerd. Dit lijkt een erg ruime marge bij een formeel screeningsinterval van 2 jaar. Het is echter vrijwel onmogelijk om dit interval voor grote groepen vrouwen te garanderen, zelfs als op individueel niveau zou worden uitgenodigd. Vrouwen zou dan een onderzoeksdatum precies twee jaar later moeten worden aangeboden, en vrouwen zouden dan de afspraak liefst niet mogen verzetten. In de praktijk van het Nederlandse bevolkingsonderzoek wordt echter op groepsniveau (postcodegebieden) uitgenodigd, en in meerderheid wordt het moment van uitnodigen bepaald door de periode waarin de mobiele onderzoekseenheid weer in de betreffende woonplaats kan worden geplaatst. Daarnaast hebben vrouwen de mogelijkheid de aangeboden onderzoeksdatum te verplaatsen; naar schatting maakt 30% van de uitgenodigde vrouwen hiervan gebruik. Tenslotte kunnen vrouwen door verhuizing naar een andere woonplaats of naar een andere regio ook in een ander screeningschema terecht komen.

3.2 Screeningsinterval

De lengte van het screeningsinterval is primair afhankelijk van het tijdstip waarop de eerder gescreende vrouwen opnieuw worden uitgenodigd. Ongeveer 75% van de vrouwen wordt binnen 24 maanden \pm 2 maanden opnieuw uitgenodigd.

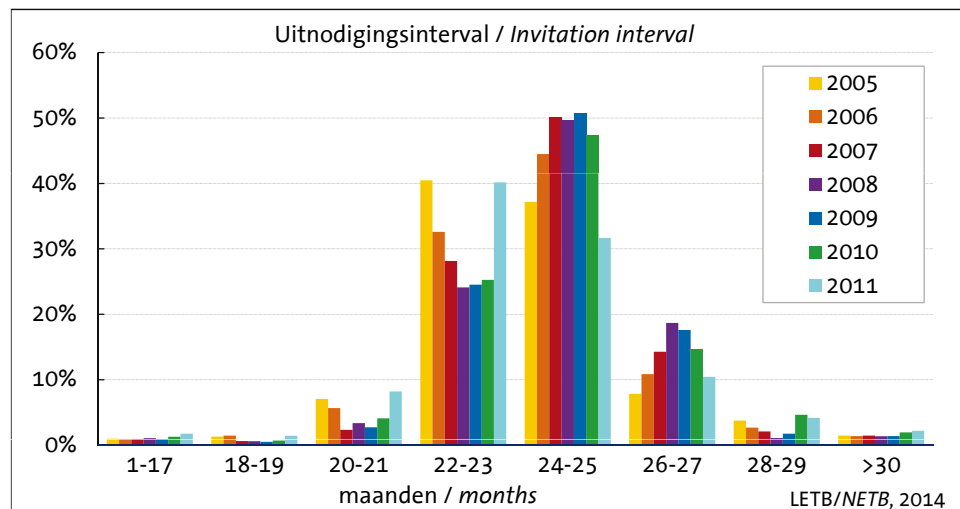
Figuur 3.2 toont het percentage uitnodigingen per tijdsperiode na de vorige screening voor de jaren 2005 tot en met 2011. Hieruit blijkt dat de vrouwen in de meeste jaren in meerderheid met een periode van 24-25 maanden werden uitgenodigd, met uit-

zondering van 2005 en 2011. In deze twee jaren was het gemiddelde individuele screeningsinterval met 23,9 maanden korter dan twee jaar (Figuur 3.3, onderste regel x-as).

In de laatste tien jaar was het maximale verschil in de gemiddelde intervallenlengte bij (reguliere) vervolgscreeningen 0,8 maanden. Dit lijkt weinig, maar het betekent wel dat ruim 800.000 vrouwen binnen de periode van 2,5 jaar gemiddeld meer dan drie weken later worden gescreend met mogelijk een geringe verhoging van het detectiecijfer als gevolg.

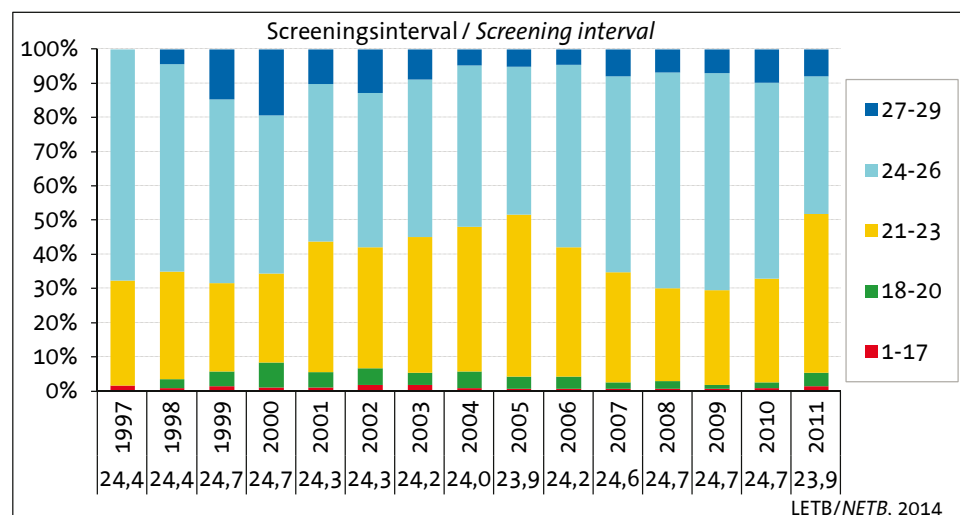
Figuur 3.2
Procentuele verdeling van het gemiddelde individuele uitnodigingsinterval in maanden, 2005-2011

Figure 3.2
Per cent distribution of length of the mean individual invitation interval in months, 2005-2011



Figuur 3.3
Procentuele verdeling van het gemiddelde individuele screeningsinterval in maanden, 1997-2011

Figure 3.3
Per cent distribution of length of the mean individual screening interval in months, 1997-2011

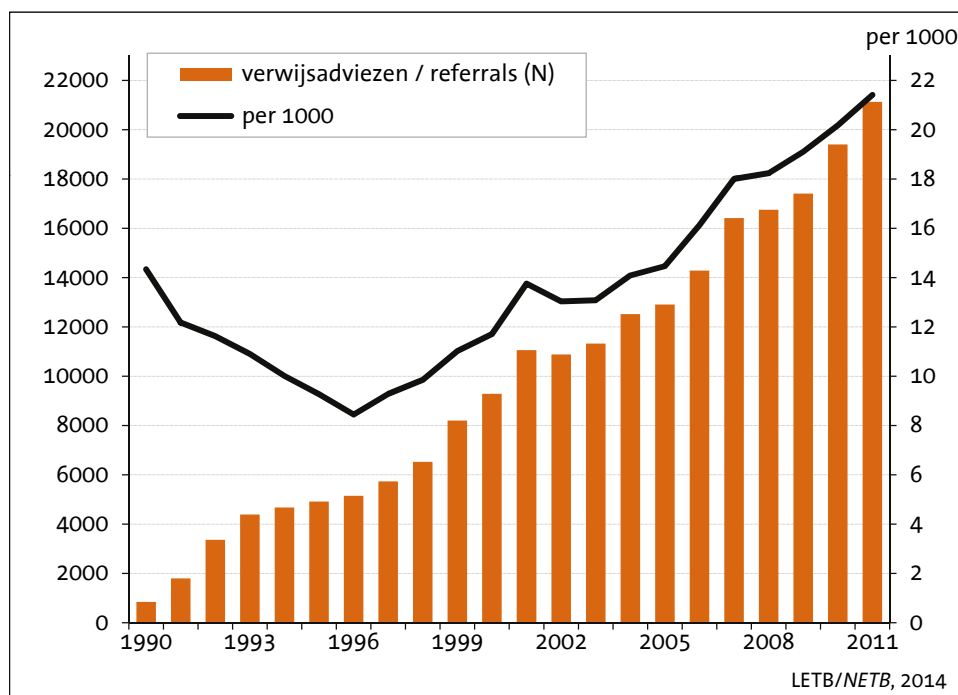


3.3 Verwijsadviezen

In 2011 werden er voor het eerst meer dan 20.000 onderzochte vrouwen voor nader onderzoek naar het ziekenhuis verwezen, namelijk 21.129 of 21,4 per 1000 gescreenden. Zoals Figuur 3.4 laat zien, is het verwijscijfer sinds de volledige invoering van het bevolkingsonderzoek (1996) continu gestegen en in deze periode ruim verdubbeld.

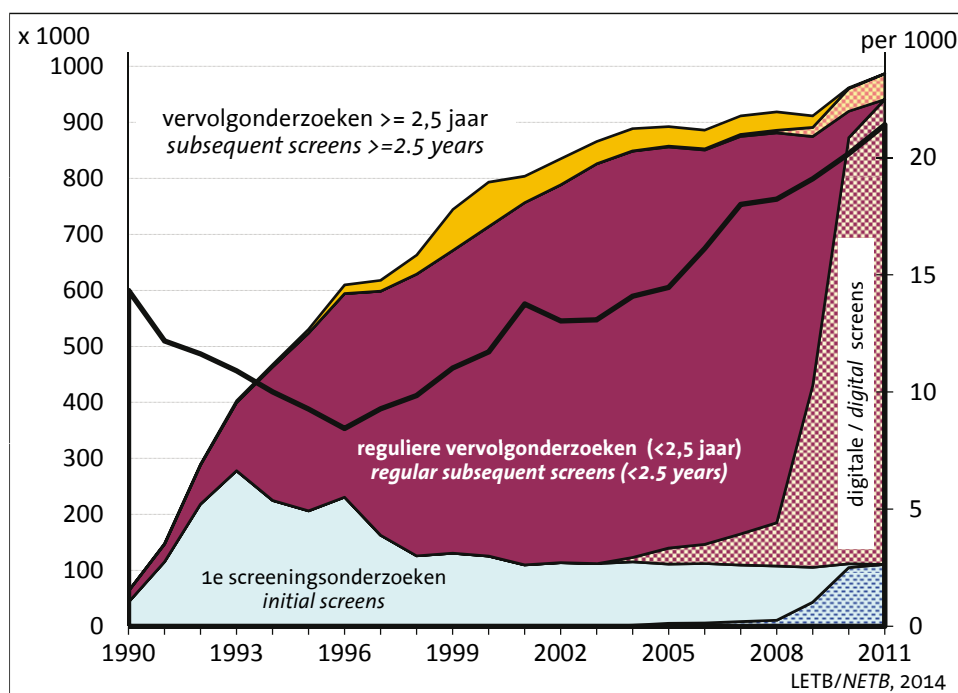
Het verwijscijfer is onder andere afhankelijk van het type screeningsonderzoek (eerste of vervolgscreening) en de leeftijdssamenstelling van de onderzochte groep vrouwen. In Figuur 3.5 is het verloop

van het verwijscijfer uit Figuur 3.4 over het aantal screeningsonderzoeken uit Figuur 3.1 gelegd. Daaruit blijkt dat vanaf 1994 in meerderheid vervolgscreeningsonderzoeken worden uitgevoerd (waarbij relatief minder vrouwen een verwijsadvies krijgen). Gelijktijdig neemt bij eerste screeningsonderzoeken de gemiddelde leeftijd af doordat er vanaf de tweede screeningsronde in een bepaalde woonplaats alleen nog vrouwen rond de 50 jaar voor het eerst worden uitgenodigd (die eveneens minder vaak worden doorverwezen). Deze ontwikkelingen verklaren voor een gedeelte de aanvankelijke daling van het verwijscijfer tot 1996.



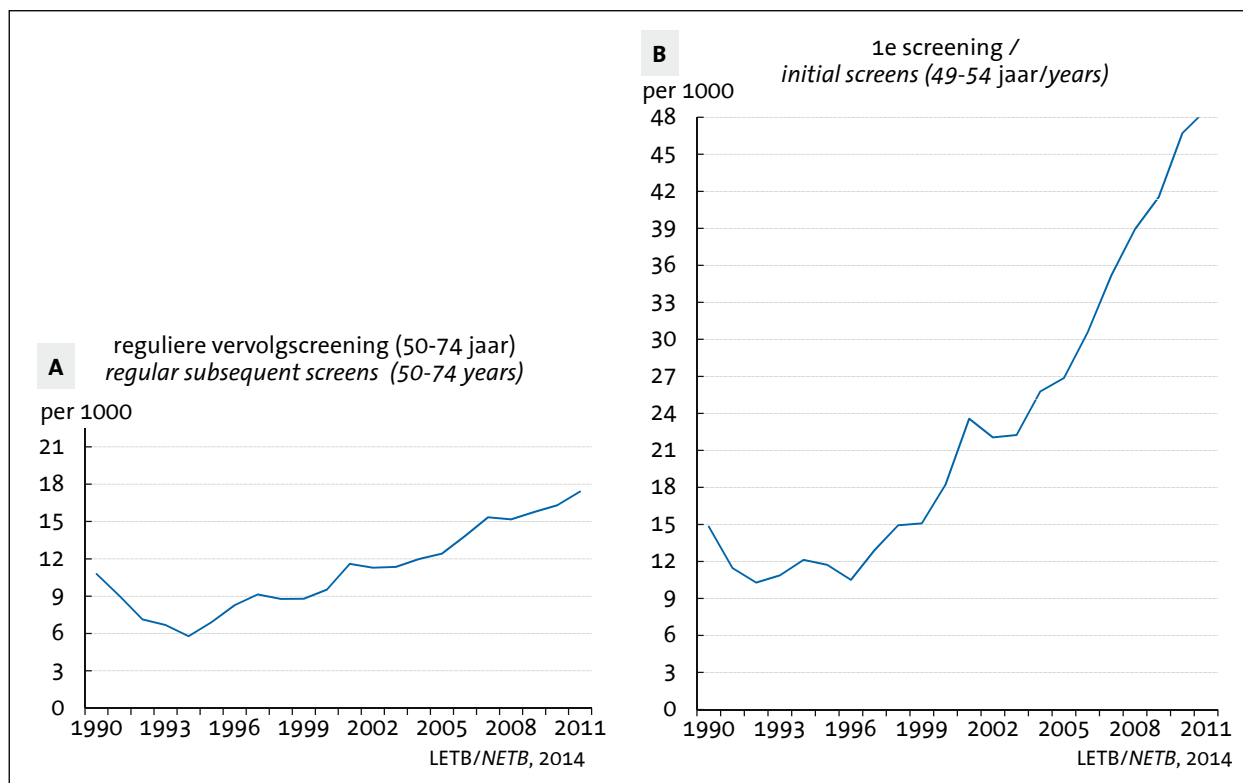
Figuur 3.4
Aantallen verwijsadviezen en ruw verwijscijfer per 1000 per jaar, 1990-2011

Figure 3.4
Number of referral recommendations and crude referral rate per 1000 by year, 1990-2011



Figuur 3.5
Aantallen screeningsonderzoeken en verwijscijfer per 1000, 1990-2011

Figure 3.5
Number of screening examinations and referral rate per 1000, 1990-2011



Figuur 3.6 Gestandaardiseerd verwijscijfer per 1000 voor **A**: reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-74 jaar, 1990-2011, en **B**: eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar

Figure 3.6 Age-adjusted referral rate per 1000 for **A**: regular subsequent screens in women aged 50-74 years, 1990-2011, and **B**: initial screens in women aged 49-54 years

Wanneer men echter naar de verwijscijfers van eerste en reguliere vervolgscreeningen (interval < 2,5 jaar) apart kijkt, waarbij voor de betere vergelijkbaarheid over een langere periode voor mogelijke verschillen in leeftijdsopbouw gecorrigeerd is, dan blijkt ook bij vervolgscreeningen het verwijscijfer te zijn afgenomen in de vroege jaren 1990 (Figuur 3.6, A). Omdat halverwege de jaren '90 het aantal door het bevolkingsonderzoek opgespoorde borstkankers (te) laag werd geacht (zie Hoofdstuk 3.4), werden de screeningsradiologen gestimuleerd om meer te gaan verwijzen waarop het verwijscijfer vanaf 1997 weer begon te stijgen. De uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar leidde in 2000-2001 tot een tijdelijke extra stijging door de instroom van een aantal oudere en eerder nog niet gescreende vrouwen (prevalentiescreening). Vanaf 2008 speelt het groeiende aandeel digitale screeningsonderzoeken mede een rol bij de verdere toename van het verwijscijfer.

In 2011 was het verwijscijfer voor eerste screeningsonderzoeken 48,8% per 1000; dat is ruim een verdrievoudiging sinds de jaren 1990. In dezelfde periode is het verwijscijfer bij reguliere vervolgscreeningen ongeveer verdubbeld tot 17,4 per 1000 in 2011.

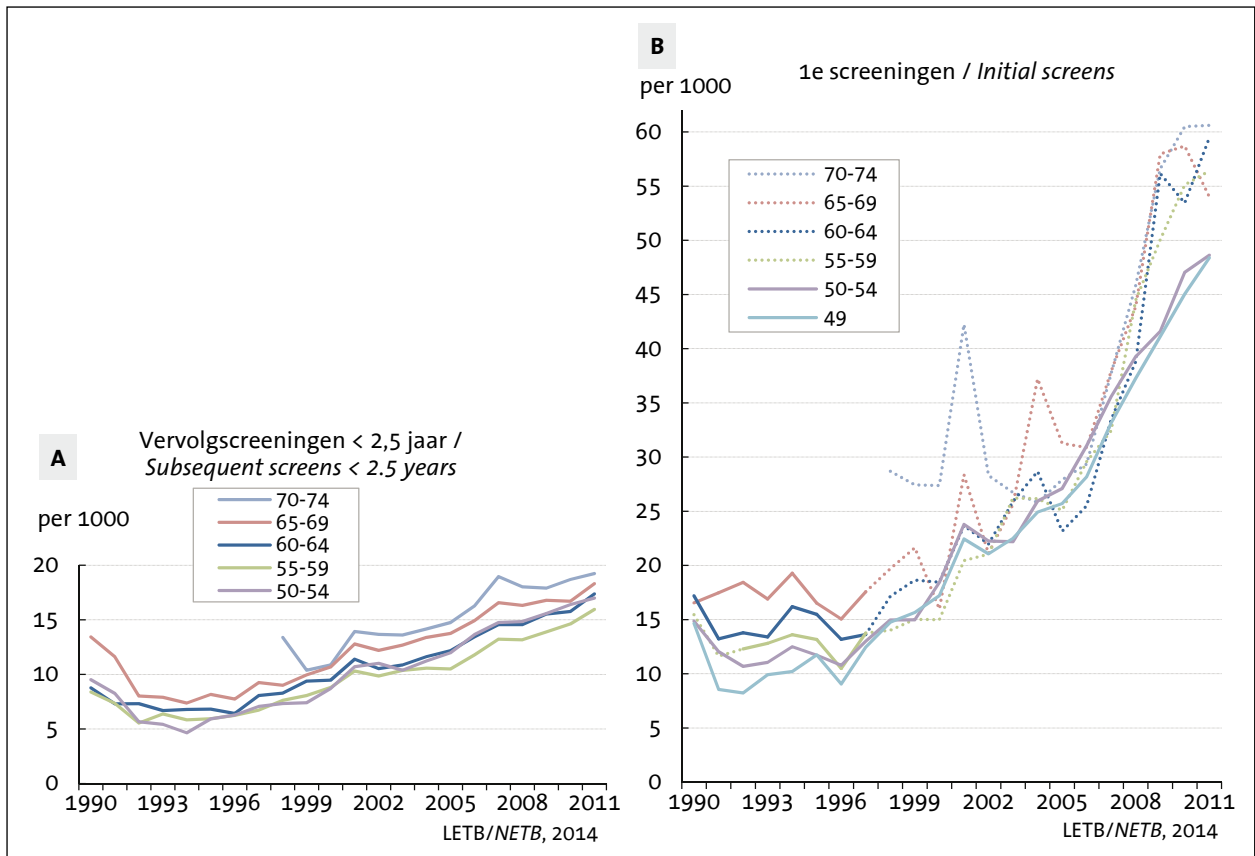
De toename van het verwijscijfer kan in alle leeftijdsgroepen worden waargenomen bij zowel eerste als vervolgscreeningen (Figuur 3.7). Bij vervolgscreeningen valt op dat vanaf 2001 het verwijscijfer van de

jongste leeftijdsgroep, de vrouwen van 50-54 jaar, hoger is dan bij vrouwen van 55-59 jaar (Figuur 3.7 A). Dit heeft wellicht te maken met een grotere gemiddelde densiteit van het borstweefsel bij de jongere vrouwen. Bij eerste screeningsonderzoeken berusten de verwijscijfers van vrouwen van 55 jaar en ouder na 1997 op kleine aantallen (rond de 4.000 per jaar) wat de grote fluctuaties verklaart.

Follow-up doorverwezen vrouwen

De monitoringgegevens worden jaarlijks standaard op 1 oktober van het jaar volgend op het verslagjaar door de screeningsorganisaties aangeleverd. Meestal zijn er op dat moment nog niet van alle regio's voldoende volledige follow-upgegevens van de doorverwezen vrouwen beschikbaar. In de recente jaren maakt het toenemende aantal verwijsadviezen het moeilijk om tijdig alle follow-upinformatie te verkrijgen en te verwerken.

Het LETB streeft naar ten minste 95 procent definitieve screeningsuitslagen om betrouwbare uitspraken over de voortgang van het bevolkingsonderzoek te kunnen doen. In het algemeen vereist dit een update van de screeningsgegevens in het voorjaar van het tweede jaar volgend op het betreffende verslagjaar. Figuur 3.8 toont in welke mate de gegevens die aan dit rapport ten grondslag liggen volledig zijn voor het betreffende jaar. Op 1990 na is dit percentage voor het landelijke totaal (rode balkjes) telkens gro-

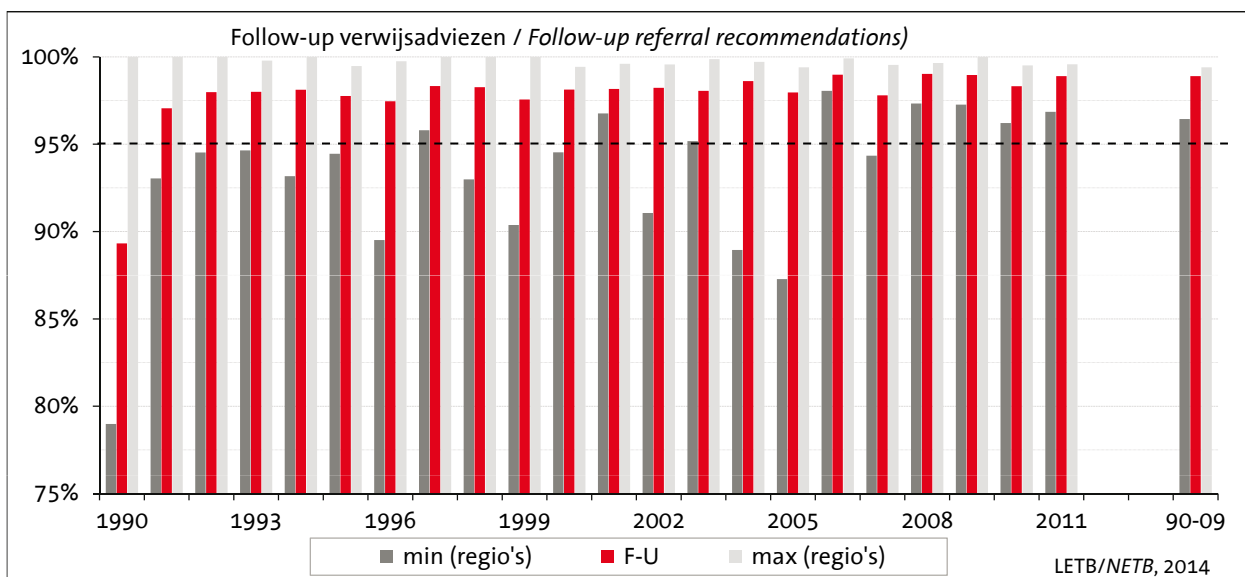


Figuur 3.7 Leeftijdsspecifieke verwijscijfers per 1000 voor **A**: reguliere vervolgscreeningen, en **B**: eerste screeningsonderzoeken, 1990-2011

Figure 3.7 Age-specific referral rates per 1000 for **A**: regular subsequent, and **B**: initial screen examinations, 1990-2011

ter dan 97,5%. De donkergrijze balkjes staan voor de regio waarvan het percentage follow-upgegevens in het betreffende jaar het laagst was. In het verleden waren er regelmatig regio's met minder dan 95% of een enkele keer zelfs minder dan 90% volledigheid van de follow-upgegevens. Sinds 2008 voldoen echter alle screeningsregio's aan de norm van 95%.

In sommige gevallen is het niet mogelijk een definitieve screeningsuitslag door nader diagnostisch onderzoek te verkrijgen. Gemiddeld gaat het sinds 2002 jaarlijks om 81 vrouwen of ongeveer 0,5% van alle vrouwen die een verwijlsadvies hebben gekregen (Tabel 3.1).



Figuur 3.8 Jaarlijks percentage volledige follow-up (F-U) van verwijlsadviezen in Nederland, en het regionale minimum (min) en maximum (max) percentage volledige follow-up, 1990-2011

Figure 3.8 Annual percentage of complete follow-up (F-U) of referral recommendations in the Netherlands, and the regional minimum (min) and maximum (max) percentage of complete follow-up, 1990-2011

Tabel 3.1 Gemiddeld aantal en percentage verwijfsadviezen per jaar waarbij geen eindiagnose gesteld kon worden voor de periode 2002-2011

Table 3.1 Average number and percentage of referral recommendations per year without a final diagnosis, period 2002-2011

Verwijfsadviezen / Referral recommendations		153.047
Geen eindiagnose / Final diagnosis missing		809
Reden geen eindiagnose Reason for missing final diagnosis	Gemiddeld per jaar (2002-2011) Annual mean (2002-2011)	
	N	%
overleden vóór eindiagnose / deceased before final diagnosis	5,5	0,04%
vertrokken / moving to another place	8,4	0,05%
client ziet af van nader onderzoek / diagnostic assessment not desired	17,8	0,12%
ingevuld bezwaarschrijft / no permission for follow-up	1,4	0,01%
onvolledige follow-up / incomplete follow-up	11,3	0,07%
niet verwezen of verder onderzocht / not referred or no diagnostic assessment	14,7	0,10%
geen reden / onbekend no reason / unknown	21,8	0,14%
Totaal / Total	80,9	0,53%

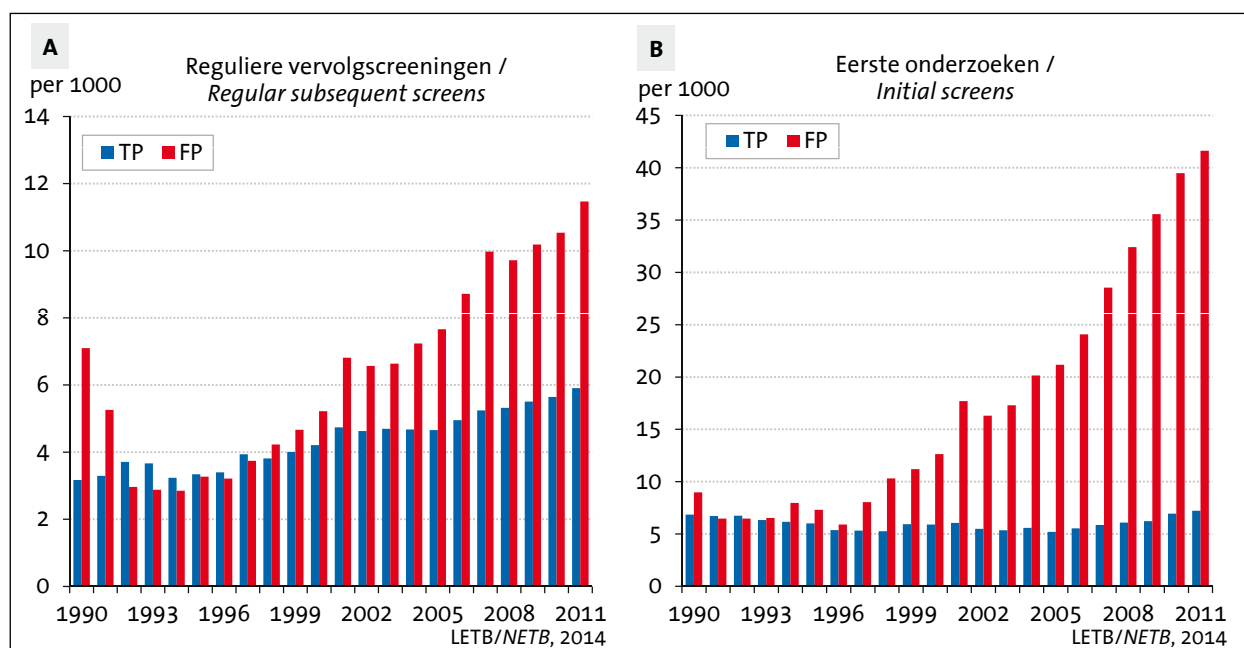
LETB/NETB, 2014

Verder moet rekening worden gehouden met vrouwen die bezwaar hebben aangetekend tegen het vastleggen en/of uitwisselen van hun gegevens voor evaluatiedoeleinden. Sinds het begin van het bevolkingsonderzoek is dit ongeveer 4.300 keer voorgekomen; dat is 0,026% van alle gescreeende vrouwen. In de laatste drie jaren (2009-2011) ging het echter nog maar om 0,015% (ca. 150 per jaar) van de gescreeende vrouwen. Het is onwaarschijnlijk dat al deze vrouwen een verwijfsadvies kregen, maar een enkele keer kan dit wel het geval zijn. Het aantal vrouwen bij wie geen eindiagnose wordt verkregen zou dan iets groter zijn dan het in Tabel 3.1 genoemde aantal.

3.4 Fout-positieve en terecht-positieve screeningsuitslagen

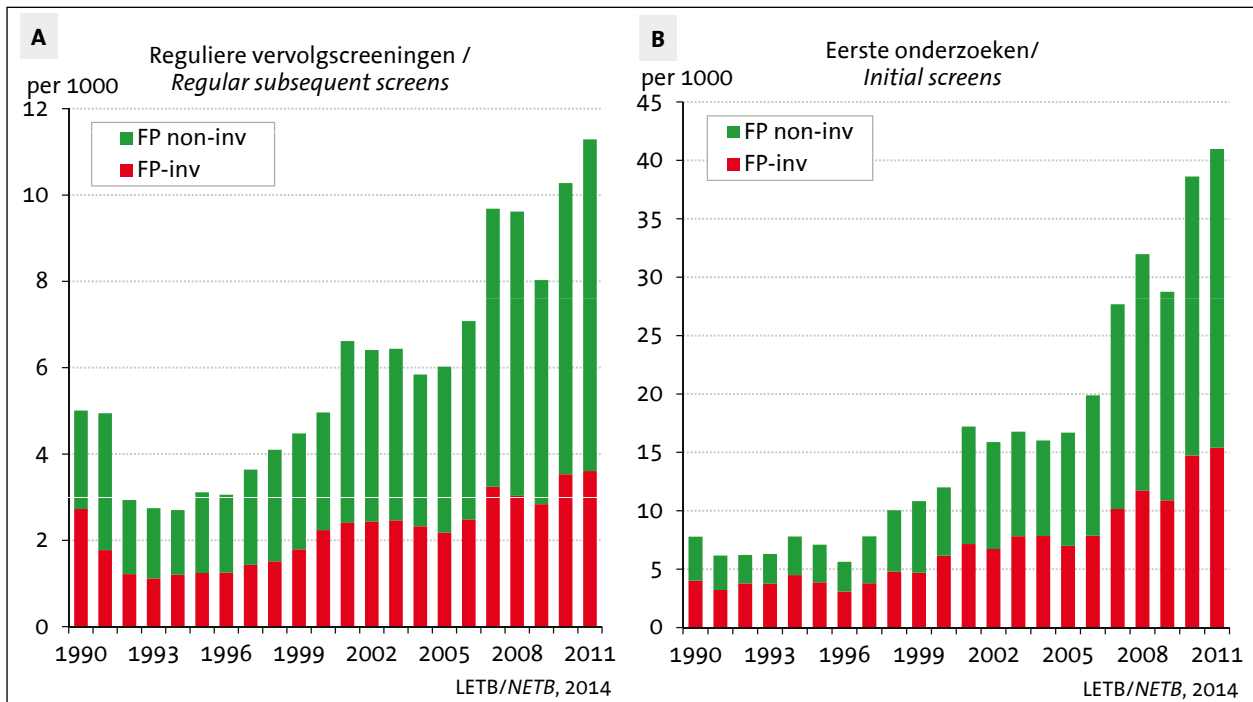
Fout-positieve resultaten

De toename van het verwijfscijfer vanaf 1998 leidt tot een stijging van de terecht-positieve uitslagen (TP, het borstkankerdetectiecijfer) en een naar verhouding veel sterkere toename van de fout-positieve uitslagen (FP) (Figuur 3.9). Bij reguliere vervolgscreeningen steeg het detectiecijfer van 3,8 per 1000 in 1998 naar 5,9 per 1000 in 2011; bij eerste screenings van 5,3 per 1000 in 1998 naar 7,2 per 1000 in 2011. Dit ging echter samen met een gelijktijdige verviervoudiging



Figuur 3.9 Terecht-positieve (TP) en fout-positieve (FP) screeningsuitslagen per 1000 voor A: reguliere vervolgscreeningen, en B: eerste screeningsonderzoeken, 1990-2011

Figure 3.9 True-positive (TP) and false-positive (FP) screen results per 1000 women screened for A: regular subsequent, and B: initial screens, 1990-2011



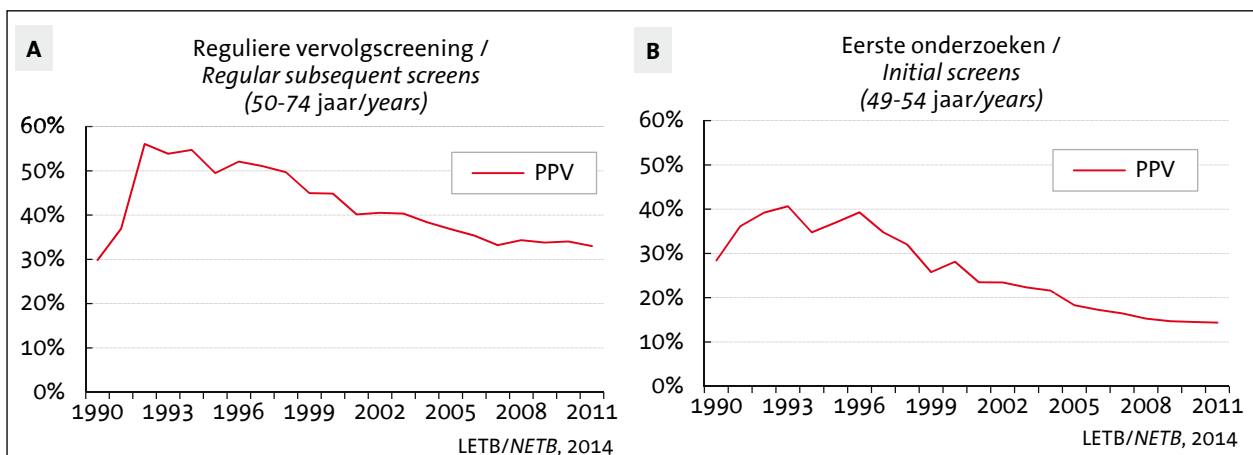
Figuur 3.10 Verdeling fout-positieve screeningsuitslagen per 1000 naar invasieve (naaldbiopsie, FP-inv) en niet-invasieve (alleen beeldvormende, FP non-inv) diagnostiek voor **A**: reguliere vervolgscreeningen, en **B**: eerste screeningsonderzoeken, 1990-2011

Figure 3.10 Distribution of false-positive screen results per 1000 women screened by invasive (needle biopsy, FP-inv) and non-invasive (additional imaging only, FP non-inv) assessment for **A**: regular subsequent, and **B**: initial screens, 1990-2011

van het fout-positievcijfer bij eerste screenings en een verdubbeling ervan bij vervolgscreeningen. Uit Figuur 3.10 blijkt echter dat bij de fout-positieve uitslagen vooral dat aandeel toeneemt waarbij de diagnose op niet-invasieve diagnostische (beeldvormende) methoden is gebaseerd. Waar rond 2000 nog de helft van de fout-positieve uitslagen op invasieve diagnostiek (grotendeels naaldbiopsien) berustte, ondergaat rond 2010 maar nog een derde van de vrouwen met een – achteraf gezien – onnodig verwijzingsadvies minimaal invasieve diagnostiek.

Positief voorspellende waarde van het verwijzingsadvies

Overeenkomstig het groeiende aandeel fout-positieve screeningsuitslagen is de positief voorspellende waarde van verwijzing in de loop der jaren gedaald (Figuur 3.11, gestandaardiseerde waarden). Bij vervolgscreeningen was er een maximum van 56% in 1992, waarop de positief voorspellende waarde geleidelijk daalde tot 33% in 2007 om daarna rond deze waarde te stabiliseren. Bij eerste screening is er sprake van een daling van de positief voorspellende waarde van 30-40% in de jaren 1990 tot 14% in 2011.

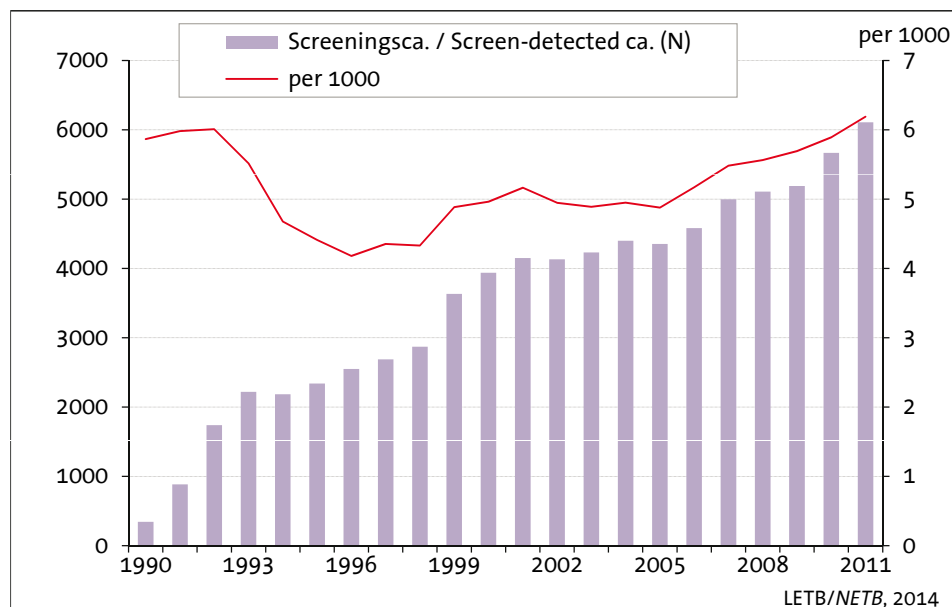


Figuur 3.11 Voor leeftijd gestandaardiseerde positief voorspellende waarde (PPV) van het verwijzingsadvies voor **A**: reguliere vervolgscreeningen, en **B**: eerste screeningsonderzoeken, 1990-2011

Figure 3.11 Age-adjusted positive predictive value (PPV) of recall recommendation for **A**: regular subsequent, and **B**: initial screens, 1990-2011

Figuur 3.12
Aantallen (invasieve en in-situ) screeningscarcinomen en ruw detectiecijfer per 1000 per jaar, 1990-2011

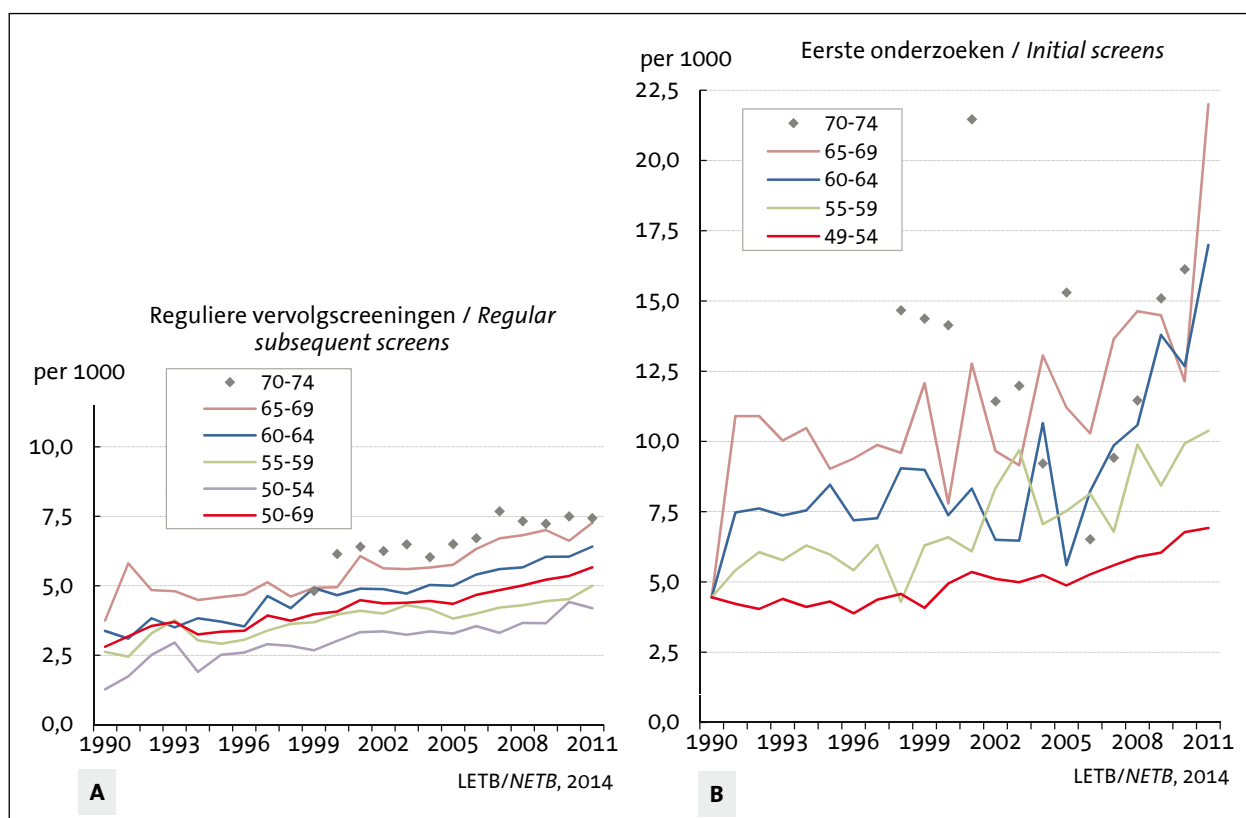
Figure 3.12
Number of screen-detected (invasive and in-situ) breast cancers and crude detection rate per 1000 by year, 1990-2011



Terecht-positieve screeningsuitslagen – detectiecijfer

In 2011 werden door het bevolkingsonderzoek iets meer dan 6.000 borstkankers opgespoord en was het totale detectiecijfer voor invasieve en in-situ borstkankers samen 6,2 per 1000 gescreeende vrouwen (Figuur 3.12). Sinds het begin van het bevolkingsonderzoek is het detectiecijfer nog niet eerder boven de 6,0 per 1000 uitgekomen (in 1990 en in 1991 6,0 als gevolg van prevalentiescreening). Door het dalende

aandeel eerste screeningsonderzoeken in de eerste helft van de jaren '90 nam het totale detectiecijfer af tot een minimum van 4,2 per 1000. Daarna steeg het als gevolg van het stijgende verwijscijfer en door de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek naar 75 jaar tot ongeveer 5 per 1000 in de eerste helft van de jaren 2000. Na 2005 is er sprake van een continue stijging en is het ruwe detectiecijfer in 2011 met meer dan 20% gestegen in vergelijking met 2005.



Figuur 3.13 Leeftijdsspecifiek detectiecijfer per 1000 voor **A**: reguliere vervolgscreeningen, en **B**: eerste screeningsonderzoeken, 1990-2011

Figure 3.13 Age-specific breast cancer detection rate per 1000 for **A**: regular subsequent, and **B**: initial screens, 1990-2011

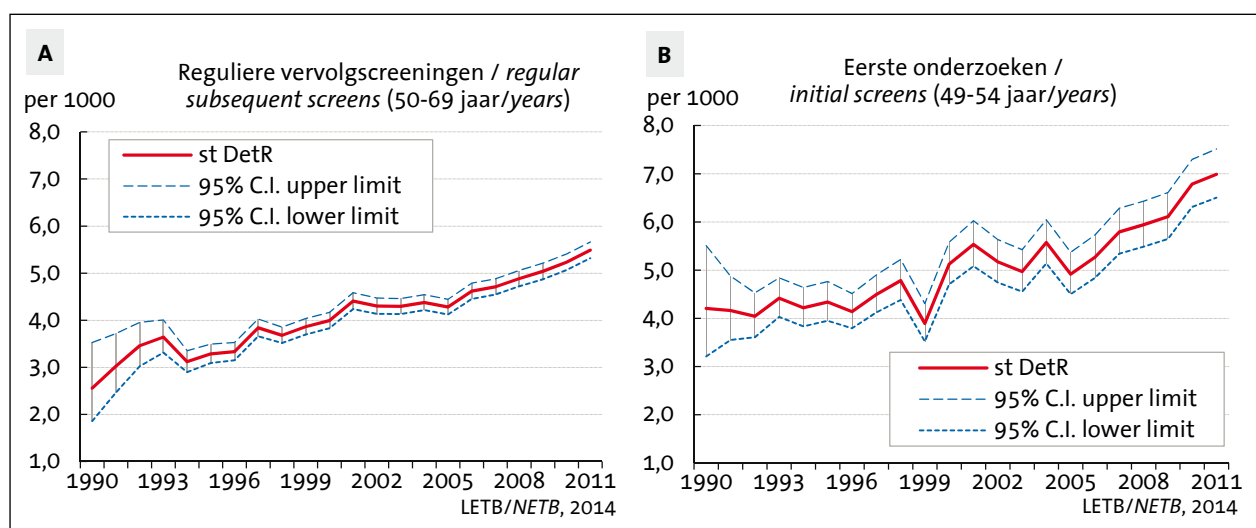
Bij reguliere vervolgscreening werden er in 2011 5,9 borstkankers per 1000 vrouwen gedetecteerd, bij eerste screeningsonderzoeken 7,2 per 1000. Voor beide typen screeningsonderzoek is dit detectiecijfer de hoogste waarde ooit. Aangezien het gemiddelde screeningsinterval bij reguliere vervolgscreeningen in 2011 wezenlijk korter was dan in de voorgaande jaren (23,9 vs. 24,7 maanden, zie Hoofdstuk 3.2), is hier sprake van een duidelijk hogere borstkankerdetectie. De stijging van het detectiecijfer kan bij alle leeftijdsgroepen worden waargenomen en laat vooral bij vervolgscreeningen een duidelijke leeftijdsafhankelijkheid zien (dit in tegenstelling tot het verwijscijfer dat in de recente jaren hoger was in de groep 50-54 jarigen dan in de groep 55-59 jaar) (Figuur 3.13). Bij eerste screeningsonderzoeken gaat het sinds 2007 op jaarbasis nog maar om 4.000-6.000 gescreende vrouwen van 55 jaar en ouder bij wie 40-50 borstkankers werden opgespoord, wat het grillige verloop van het detectiecijfer bij de oudere leeftijdsgroepen verklaart (Figuur 3.13, rechter deelfiguur).

Om beter te kunnen schatten in welke mate het detectiecijfer in de loop der jaren is gestegen, werden de detectiecijfers in de figuren 3.14 en 3.15 beperkt tot de leeftijden die over de hele periode van het bevolkingsonderzoek in aanmerking kwamen voor screening – resp. 50-69 jaar bij vervolgscreeningen en 49-54 jaar bij eerste onderzoeken – en gecorrigeerd voor verschillen in leeftijdssamenstelling. Uit Figuur 3.14 blijkt dan inderdaad een stijging van het detectiecijfer bij zowel eerste als vervolgscreeningen. Deze verliep in twee stappen met een eerste toename in de jaren rond 2000 als gevolg van de Optimalisatiestudie, waarna het detectiecijfer op een hoger

niveau stabiliseerde tot en met 2005, gevolgd door een tweede continue stijging sinds 2006.

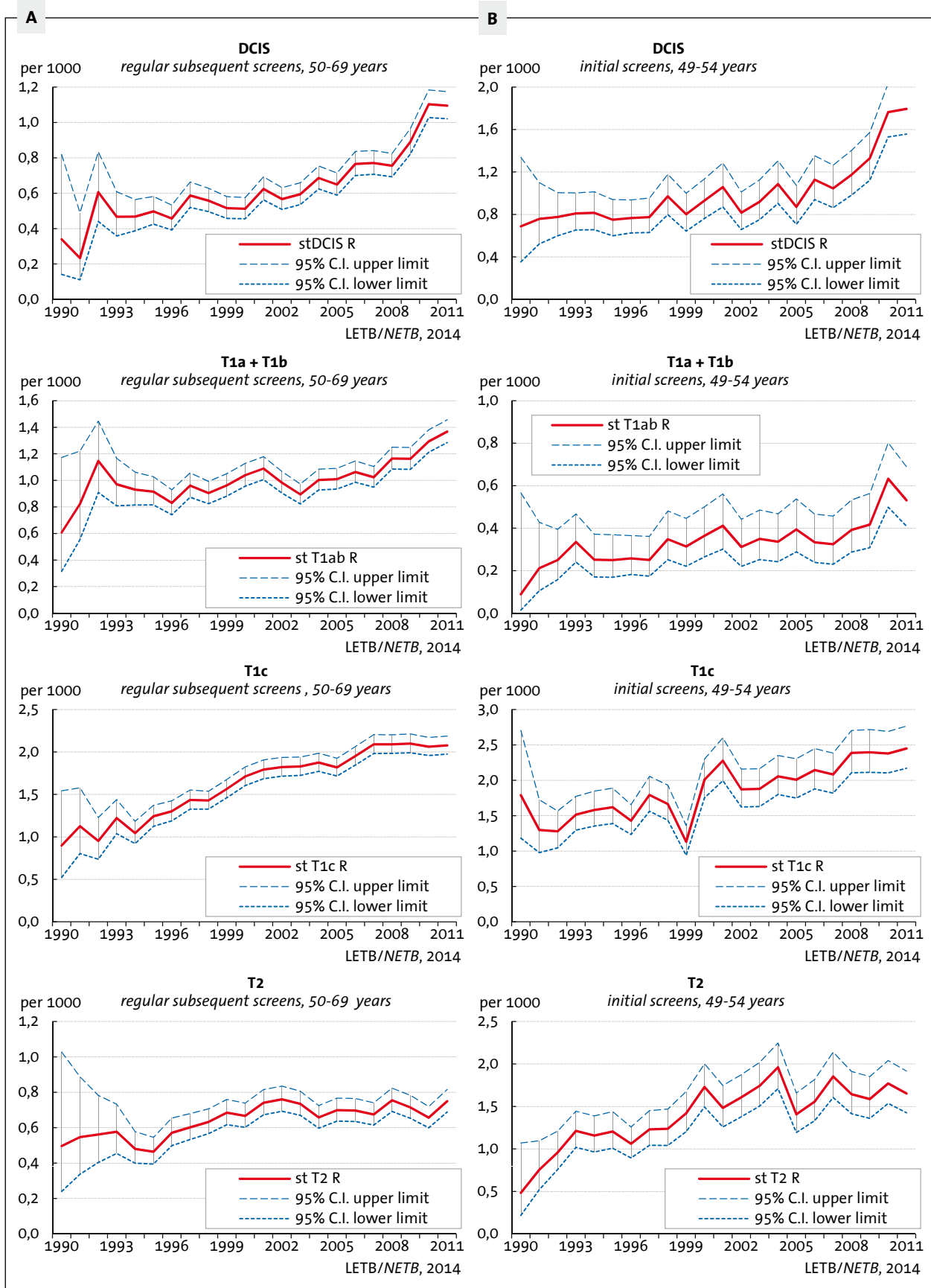
Figuur 3.15 toont het verloop van het detectiecijfer voor verschillende tumorstadia, voor vervolgscreeningen (Figuur 3.15A) en voor eerste screeningsonderzoeken (Figuur 3.15B). In de jaren 1990 werden vooral toenemend meer grote invasieve borstkankers gedetecteerd (>20 mm [T2] bij eerste en >10 mm [T1c en T2] bij vervolgscreeningen). Bij vervolgscreeningen stabiliseerde de toenemende detectie van T1c-tumoren (11-20 mm in doorsnede) zich een eerste keer in de periode 2002-2005 en na verdere lichte toename een tweede keer vanaf 2009.

Sinds 2008 betreft de stijging van de detectie vooral het ductaal carcinoma in situ (DCIS) en de kleine invasieve tumoren T1a (<=5 mm) en T1b (6-10 mm). Wat het DCIS betreft, is dit ongetwijfeld een gevolg van de invoering van de digitale screeningsmammografie. Mogelijk geldt dit ook voor de kleine invasieve tumoren, aangezien internationale evaluaties van digitale screeningsprogramma's vergelijkbare resultaten vinden. Maar hierbij is wel enige voorzichtigheid geboden in verband met de opkomst van de neo-adjuvante therapie in de tweede helft van de jaren 2000. Bij deze therapie wordt de behandeling ingezet met een aan de chirurgische tumorverwijdering voorafgaande systemische behandeling met als doel het volume van de tumor te verkleinen. Dit leidt ertoe dat de histo-pathologische doorsnede van de verwijderde tumor kleiner is dan de doorsnede op het voorafgaande mammogram. Het zou dus kunnen dat de toename in detectie van T1a- en T1b-tumoren voor een deel een artefact is, en het zou ook kunnen verklaren waarom de langdurige toename van de detec-



Figuur 3.14 Voor leeftijd gestandaardiseerd overall (invasief en in situ) detectiecijfer per 1000 (stDR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% C.I.) voor **A**: reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar, en **B**: eerste screenings bij vrouwen van 49-54 jaar, 1990-2011

Figure 3.14 Age-adjusted overall (invasive and in-situ) breast cancer detection rate (stDR) per 1000 with 95% confidence interval (95% C.I.) for **A**: regular subsequent screens in women aged 50-69 years, and **B**: initial screens in women aged 49-54 years, 1990-2011



Figuur 3.15 Voor leeftijd gestandaardiseerde detectiecijfers per 1000 met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% C.I.) van **DCIS**, invasieve **T1a+T1b** tumoren (≤ 10 mm), **T1c** tumoren (11-20 mm) en **T2** tumoren (> 20 mm), voor **A**: reguliere vervolgscreeningen (50-69 jaar), en **B**: eerste screeningsonderzoeken (49-54 jaar), 1990-2011

Figure 3.15 Age-adjusted cancer detection rates per 1000 with 95% confidence interval (95% C.I.) of **DCIS**, invasive **T1a+T1b** tumours (≤ 10 mm), **T1c** tumours (11-20 mm) and **T2** tumours (> 20 mm), for **A**: regular subsequent screens (50-69 years), and **B**: initial screens (49-54 years), 1990-2011

tie van T1c-tumoren (vooral bij vervolgscreeningen) in dezelfde recente periode ineens ging stabiliseren.

Procentuele stadiumverdeling van screeningscarcinomen

Voor de volledigheid wordt hier ook de procentuele verdeling van de tumorstadia gegeven. Bij sterke verschuivingen in de aandelen van de afzonderlijke fracties door de tijd heen is dit echter een minder zorgvuldige maat doordat het erop lijkt dat een bepaald tumorstadium minder vaak of vaker wordt gedetecteerd. Rates geven daarentegen inzicht in de werkelijke toename of afname in detectie van een tumorstadium.

In totaal zijn er in de periode 1990-2011 bijna 78.500 borstkankers door het bevolkingsonderzoek opgespoord waarvan in 97% het stadium bekend is. 15,4% was een DCIS; dit aandeel was tot en met 2008 vrij constant 13-15%, maar liep daarna op tot 17,4% in 2009, 20,4% in 2010 en 19,5% in 2011 (Figuur 3.16; zie ook Hoofdstuk 4 en Bijlagen II en IV). Bij eerste screeningsonderzoeken was het aandeel DCIS altijd 2-5 procentpunten hoger; in 2010 en 2011 was een kwart van alle screeningscarcinomen een DCIS.

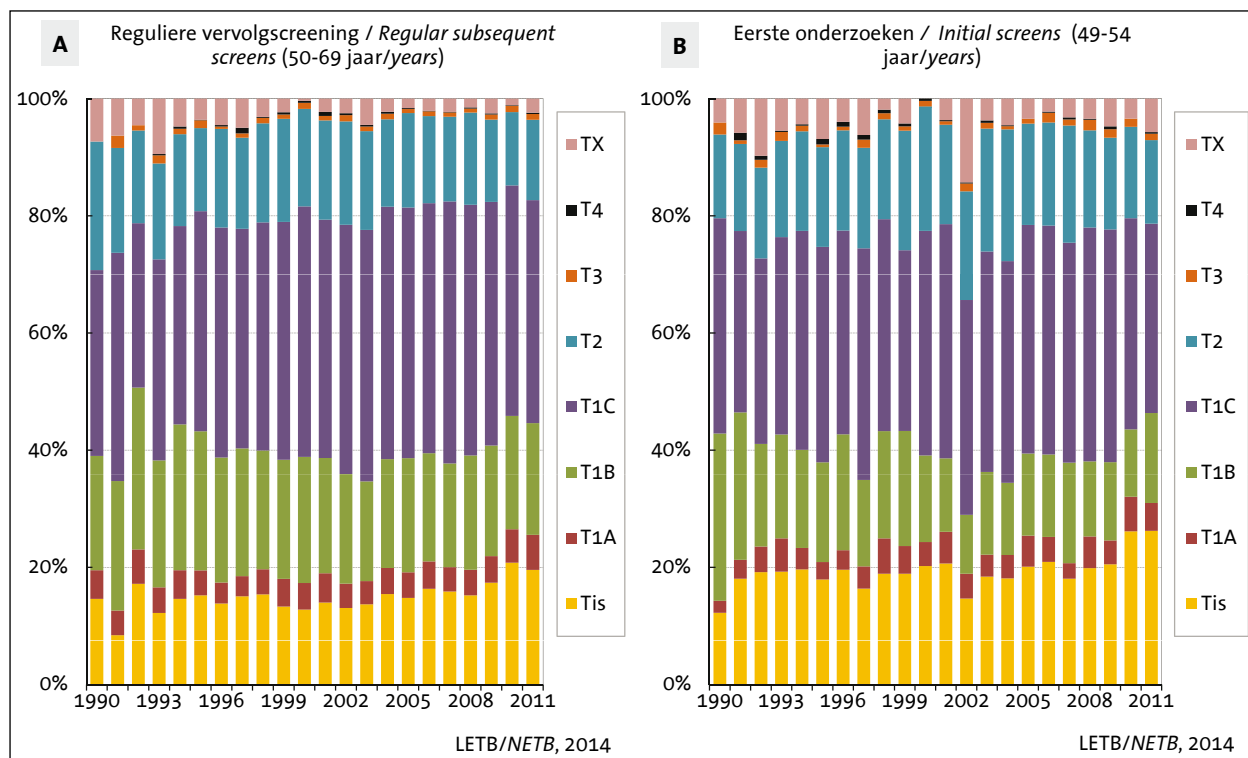
Van alle opgespoorde borstkankers is 79% een DCIS of een kleine invasieve tumor met een doorsnede van 20 mm of kleiner (T1). De overige zijn voornamelijk invasieve T2-tumoren (21-50 mm doorsnede); T3- en T4-tumoren zijn betrekkelijk zeldzaam (samen ongeveer 1% van alle screeningscarcinomen).

Hoewel het om duidelijk kleinere aantallen screeningscarcinomen gaat, valt op dat het aandeel niet voor tumorgrootte en -stadium geclassificeerde screeningscarcinomen (TX) bij eerste screenings ongeveer twee keer zo groot is als bij vervolgscreeningen (4-5% vs. 2-3%). Het is niet duidelijk wat hiervan de oorzaak is. Omdat het hier vooral om jongere vrouwen gaat die relatief vaker neo-adjuvante therapie krijgen, zou het kunnen dat een deel van deze tumoren volledig verdwijnen en daardoor de oorspronkelijke grootte van de tumor niet goed is te achterhalen.

Lymfklierstatus van screeningscarcinomen

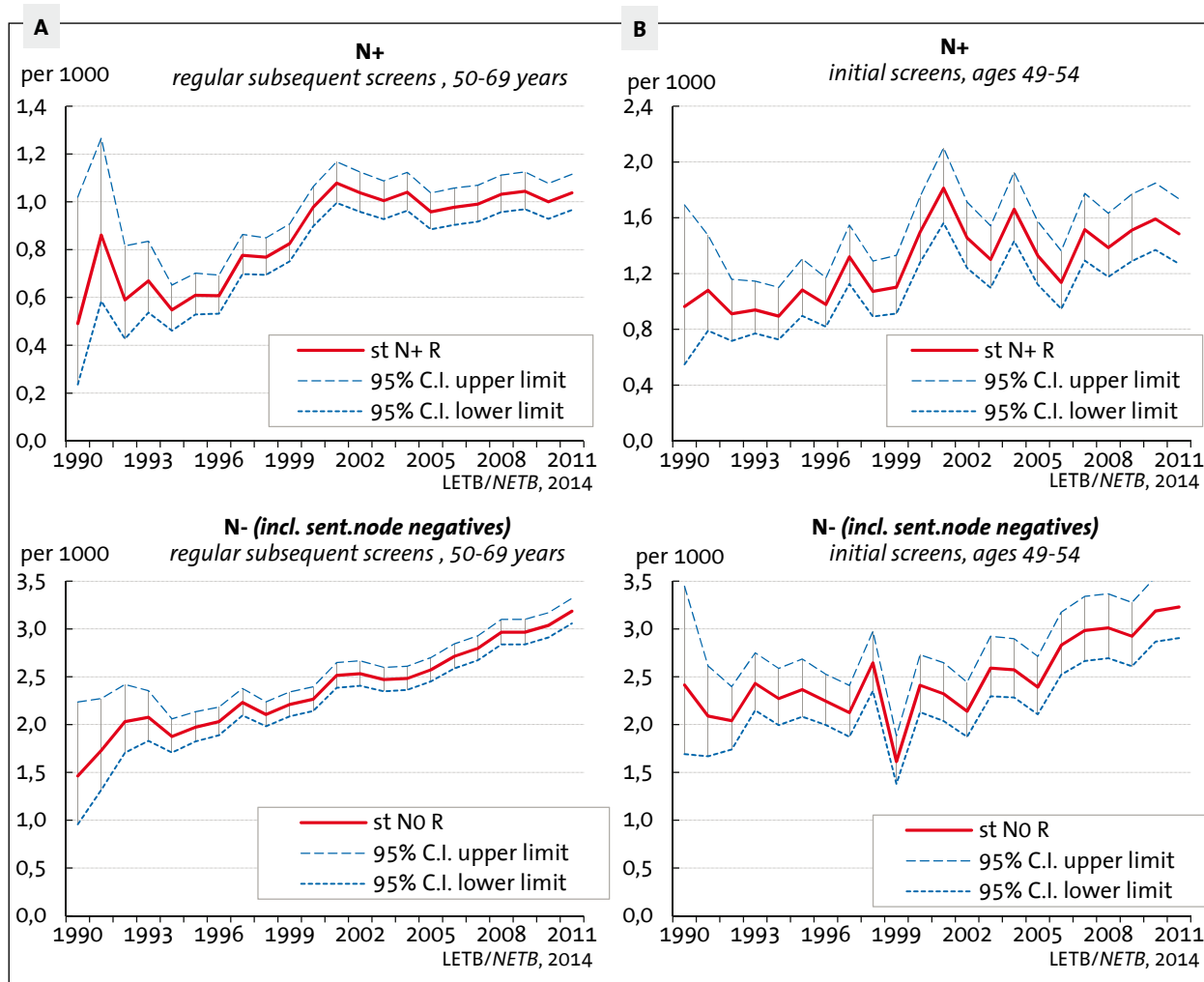
Figuur 3.17 toont een opvallend verschil tussen de detectiecijfers van lymfklierpositieve en lymfklier-negatieve invasieve borstkankers: bij de eerste groep is er sprake van een duidelijke toename tot 2000 gevolgd door een stabilisatie vanaf 2001, terwijl bij de laatste groep een meer geleidelijke toename tot en met 2011 kan worden waargenomen.

Eind jaren 1990 kwam de schildwachtklierprocedure (*sentinel node*) op waarvan het vermoeden bestaat dat deze tot een kunstmatige toename van het aantal lymfklierpositieve borstkankers leidde. De reden hiervan is dat bij een schildwachtklierprocedure in tegenstelling tot de eerder gebruikelijke okselklierdissectie slechts enkele lymfklieren voor onderzoek beschikbaar zijn en deze mede door steeds geavanceerdere technieken uitgebreider onderzocht worden.



Figuur 3.16 Procentuele tumorgrootteverdeling van screeningscarcinomen na **A**: reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar, en **B**: eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar, 1990-2011

Figure 3.16 Per cent tumour size distribution of breast cancers detected at **A**: regular subsequent screens in women aged 50-69 years, and **B**: initial screens in women aged 49-54 years, 1990-2011

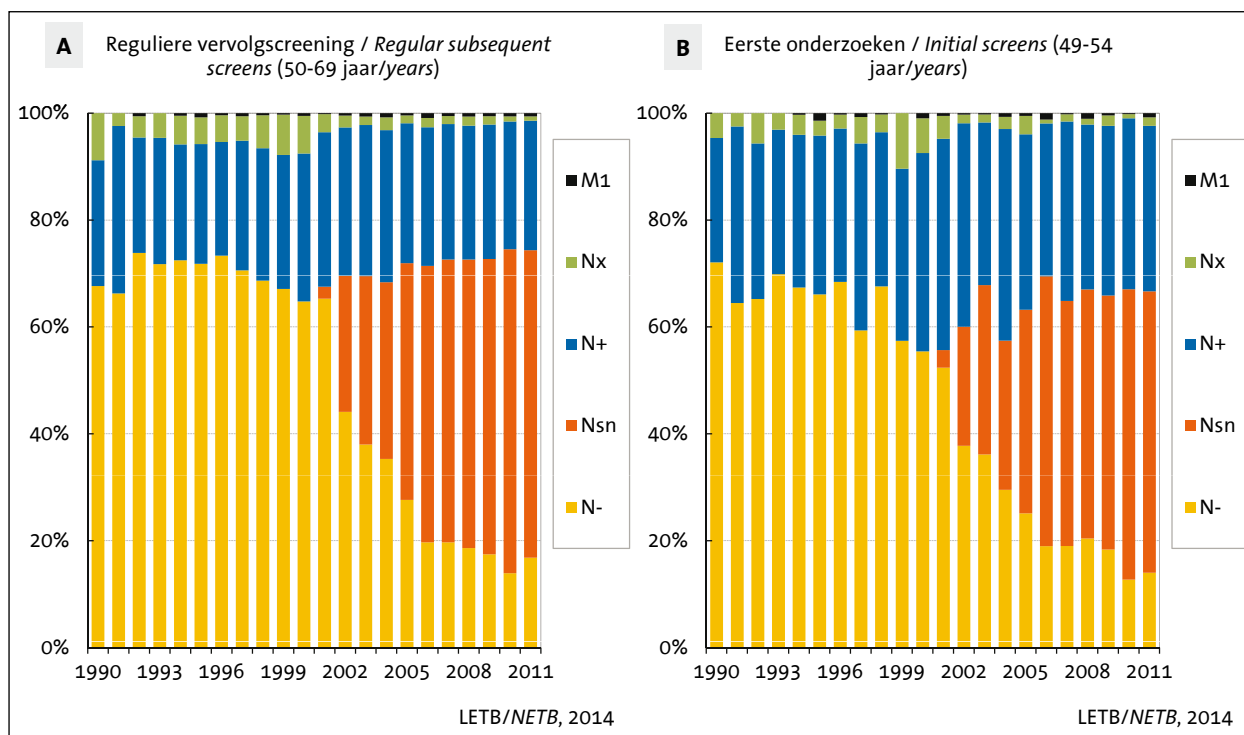


Figuur 3.17 Voor leeftijd gestandaardiseerde lymfklierpositieve (N+) en lymfkliernegatieve (N-) invasieve borstkankerdetectiecijfers per 1000 gescreende vrouwen met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% C.I.) voor **A:** reguliere vervolgscreeningen (50-69 jaar), en **B:** eerste screeningsonderzoeken (49-54 jaar), 1990-2011
 Figure 3.17 Age-adjusted lymph node positive (N+) and lymph node negative (N-) invasive breast cancer detection rates per 1000 women screened with 95% confidence interval (95% C.I.) for **A:** regular subsequent (50-69 years), and **B:** initial screens (49-54 years), 1990-2011

Het zou kunnen dat daardoor vaker metastasering door tumorcellen in de lymfklieren wordt aangetroffen. In 1996 heeft het UICC de internationale classificatie van mammacarcinomen aangepast en nieuwe coderingen voor microinvasie en geïsoleerde tumorcellen ingevoerd. De stabilisatie van het detectiecijfer van lymfklierpositieve mammacarcinomen na 2001 is een aanwijzing dat de stijging in de jaren ervoor inderdaad aan de invoering van de schildwachtklierprocedure te wijten is.

Moeilijker is de vraag te beantwoorden waarom het detectiecijfer van lymfkliernegatieve borstkankers toeneemt. Mogelijk is dit het gevolg van de relatief sterker toenemende detectie van kleine invasieve tumoren die overwegend lymfkliernegatief zijn. Het kan ook een aanwijzing zijn voor een stijgende achtergrondincidentie van borstkanker.

Bij de monitoring van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker is pas rond het jaar 2000 met de schildwachtklierprocedure rekening gehouden door de screeningsregio's te verzoeken lymfkliernegatieve borstkankers op basis van alleen een sentinel node procedure voortaan apart te registreren. Binnen enkele jaren bleek dan bij ruim de helft van alle screeningscarcinomen een sentinel node procedure te zijn uitgevoerd (Nsn, Figuur 3.18). In de recente jaren is 75% van de invasieve screeningscarcinomen lymfkliernegatief en ongeveer 25% lymfklierpositief. Bij eerste screenings is het aandeel lymfklierpositieve carcinomen met ongeveer 30% iets groter; twee derde is lymfkliernegatief (Figuur 3.18 A). Bij vier van de vijf lymfkliernegatieve borstkankers wordt de lymfklierstatus uitsluitend op basis van een schildwachtklierprocedure vastgesteld.



Figuur 3.18 Procentuele verdeling van de lymfklierstatus (Nsn = negatieve schildwachtklier) en metastasering op afstand van invasieve screeningscarcinomen na **A**: reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar, en **B**: eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar, 1990-2011

Figure 3.18 Per cent distribution of lymph node status (Nsn = negative sentinel node) and distant metastases of invasive screen-detected breast cancers at **A**: regular subsequent screens in women aged 50-69 years, and **B**: initial screens in women aged 49-54 years, 1990-2011

3.5 (Sub)Regionale verschillen in screeningsresultaten

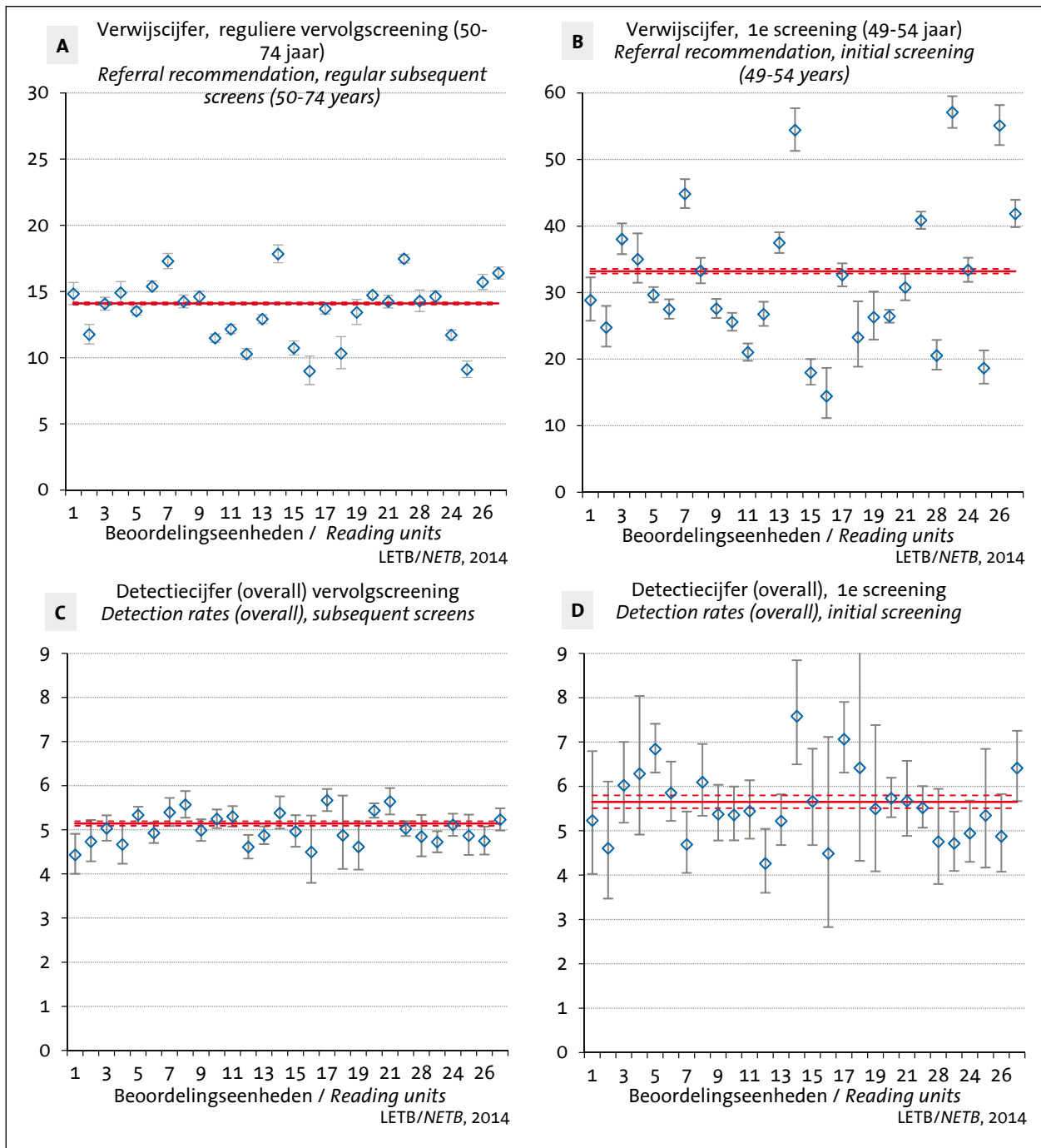
In het verleden heeft het LETB regelmatig ook regionale screeningsresultaten in zijn rapportages opgenomen. Door de organisatorische herstructurering eind jaren 2000 zijn de screeningsresultaten van regio's echter niet meer eenduidig te reconstrueren over een lange periode. Bovendien lijkt het zinvoller screeningsresultaten per beoordelingseenheid (BE) te bekijken en vergelijken in plaats van per regio.

In 2013 is er een begin gemaakt met een analyse van resultaten per BE voor de periode 2002-2011 waarvan de eerste uitkomsten in een door het CvB ingeroepen Klankbordgroep werden gepresenteerd. Een voorlopige bevinding was dat verwijscijfer, foutpositievcijfer en positieve voorspellende waarde van het verwijksadvies van BE's per jaar vaak significant verschillend zijn van het landelijke gemiddelde van datzelfde jaar, terwijl dit bij het detectiecijfer meestal niet het geval is. Daarnaast blijken de resultaten van BE's door de jaren heen in wisselende mate te fluctueren zodat de beoordeling van een BE op basis van gegevens van een enkel jaar niet goed mogelijk is. Bij beoordeling van een BE over een langere periode moet echter weer rekening worden gehouden met organisatorische en personele veranderingen door de tijd heen. Zo is door de vermindering van het

aantal BE's van 28 naar 16 ook de samenstelling van de radiologengroepen in de nog bestaande BE's soms sterk gewijzigd.

Omdat de genoemde analyses nog niet helemaal zijn afgerond wordt hier van een uitgebreidere presentatie van resultaten per BE afgezien. Onderstaand voorbeeld (Figuur 3.19) geeft aan op welke manier resultaten per BE kunnen worden vergeleken. Daarmee is ook afstemming met de bevindingen uit de kwaliteitsberichten van het Landelijk Referentie Centrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB) mogelijk.

De figuur toont de voor leeftijd gecorrigeerde verwijscijfers en detectiecijfers over een 10-jaarperiode (2002-2011) per BE met de 95% betrouwbaarheidsintervallen (verticale streepjes) voor reguliere vervolgscreeningen (Figuur 3.19 A en C) en eerste screeningsonderzoeken (Figuur 3.19 B en D). De rode lijn geeft het landelijke gemiddelde met het 95% betrouwbaarheidsinterval (rode stippellijn) over dezelfde periode weer. Er is sprake van een significant afwijkend resultaat als het betrouwbaarheidsinterval rondom een BE-waarde niet overlapt met dat van het landelijke gemiddelde. Uit de figuur kan worden geconcludeerd dat verwijscijfers van BE's vaker significant afwijken van het landelijk gemiddelde verwijscijfer, terwijl dat bij het detectiecijfer slechts incidenteel het geval is.



Figuur 3.19 Voor leeftijd gecorrigeerd verwijscijfer (**A, B**) en (invasief + in-situ) detectiecijfer (**C, D**) per 1000 2002-2011 met 95% betrouwbaarheidsinterval naar beoordelingseenheid (n=28) voor **A, C**: reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-74 jaar, en **B, D**: eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar. Rode lijnen: landelijk gemiddelde 2002-2011 met 95% betrouwbaarheidsinterval.

Figure 3.19 Age-adjusted referral recommendation (**A, B**) and (invasive + in-situ) breast cancer detection rate (**C, D**) per 1000 2002-2011 with 95% confidence interval by reading unit (n=28) for **A, C**: regular subsequent screens in women aged 50-74 years, and **B, D**: initial screens in women aged 49-54 years. Red lines: national mean value 2002-2011 with confidence interval.

Hierbij zijn echter enkele kanttekeningen te plaatsen. Zo zijn niet van alle BE's gegevens over de gehele 10-jaarperiode beschikbaar, omdat de regionale screeningsgegevens niet altijd uitgesplitst naar BE geleverd konden worden, en omdat niet alle BE's gedurende de hele periode werkzaam waren. Daarnaast zijn er veranderingen geweest in het geografische gebied waar een bepaalde BE screent en hebben er

ook radiologenwisselingen plaats gehad. Bij de interpretatie van de uitkomsten moet hiermee rekening worden gehouden. Wellicht is het zinvoller om de resultaten over een kortere periode, bijvoorbeeld vier jaar (twee tot drie screeningsronden), te bekijken. Verder moeten ook de intervalkankers bij de analyse worden betrokken om een goed beeld over de prestaties van de BE's te krijgen.

Overgang naar digitale screening

In de periode tussen 2004 en 2010 zijn alle screeningsorganisaties overgegaan op digitale mammografie. In dit hoofdstuk worden de prestaties van het screeningsprogramma tijdens deze overgang, wat betreft verwijscijfer, detectiecijfer en positief voorspellende waarde (PVW) geëvalueerd, door op basis van beoordelingseenheid deze cijfers te vergelijken. Eén beoordelingseenheid beoordeelt de onderzoeken uit verschillende screeningsunits. Afhankelijk van de

uitbreiding van de digitalisering, krijgt een beoordelingseenheid ofwel alleen analoge onderzoeken aangeboden, of zowel analoge onderzoeken als digitale onderzoeken of, nadat alle aanleverende units op digitaal zijn overgegaan, alleen digitale onderzoeken. De vergelijking tussen beoordelingseenheden is gemaakt op basis van dit gegeven. Drie groepen kunnen worden onderscheiden: 1. Digitaal (DM), 2. Analogoog van een beoordelingseenheid die ook digitaal beoor-

Tabel 4.1 Punt-schattingen per jaar en studiegroep van verwijscijfer, detectiecijfer en positief voorspellende waarde. 95% C.I.: 95% betrouwbaarheidsinterval

Table 4.1 Point estimates of recall recommendation (referral), detection rate and positive predictive value by study group (2004-2010) with 95% confidence interval (95% C.I.)

	DM-group			SFM-group			SFM-only-group		
	N	per 1000	95% C.I.	N	per 1000	95% C.I.	N	per 1000	95% C.I.
Verwijscijfer / Recall rate									
2004	332	3,39	(3.05; 3.77)	2.659	1,50	(1.45; 1.56)	8.208	1,28	(1.25; 1.31)
2005	742	2,23	(2.08; 2.40)	2.248	1,41	(1.35; 1.47)	8.656	1,35	(1.33; 1.38)
2006	852	2,13	(2.00; 2.28)	2.165	1,42	(1.36; 1.48)	9.902	1,56	(1.53; 1.59)
2007	1.397	2,24	(2.13; 2.36)	2.714	1,57	(1.51; 1.63)	10.806	1,75	(1.72; 1.79)
2008	1.740	2,00	(1.91; 2.09)	5.764	1,59	(1.55; 1.63)	7.841	1,88	(1.84; 1.92)
2009	7.319	2,02	(1.97; 2.07)	6.448	1,73	(1.69; 1.77)	2.270	1,83	(1.75; 1.90)
2010	16.981	1,99	(1.96; 2.02)	801	1,50	(1.40; 1.61)			
Detectiecijfer / Detection rate									
2004	60	6,53	(5.07; 8.40)	877	4,98	(4.66; 5.32)	2.981	4,67	(4.51; 4.84)
2005	174	5,43	(4.68; 6.30)	706	4,46	(4.14; 4.80)	3.042	4,77	(4.61; 4.95)
2006	211	5,41	(4.73; 6.19)	686	4,47	(4.15; 4.82)	3.254	5,15	(4.98; 5.33)
2007	398	6,38	(5.78; 7.03)	876	5,05	(4.73; 5.39)	3.274	5,31	(5.13; 5.50)
2008	475	5,47	(5.00; 5.99)	1.965	5,42	(5.18; 5.66)	2.243	5,39	(5.17; 5.61)
2009	2.121	5,82	(5.57; 6.07)	2.077	5,54	(5.31; 5.78)	613	4,92	(4.54; 5.32)
2010	5.035	5,89	(5.73; 6.06)	195	3,67	(3.19; 4.22)			
Positief voorspellende waarde / Positive predictive value									
		%	(95% C.I.)		%	(95% C.I.)		%	(95% C.I.)
2004		18%	(0.15; 0.23)		35%	(0.33; 0.37)		38%	(0.37; 0.39)
2005		26%	(0.23; 0.30)		34%	(0.32; 0.36)		36%	(0.35; 0.37)
2006		27%	(0.24; 0.30)		33%	(0.31; 0.35)		35%	(0.34; 0.36)
2007		30%	(0.28; 0.33)		34%	(0.32; 0.35)		32%	(0.31; 0.33)
2008		29%	(0.27; 0.32)		35%	(0.34; 0.37)		31%	(0.30; 0.33)
2009		31%	(0.30; 0.32)		35%	(0.34; 0.36)		29%	(0.28; 0.31)
2010		32%	(0.32; 0.33)		27%	(0.24; 0.30)		-	-

LETB/NETB, 2014

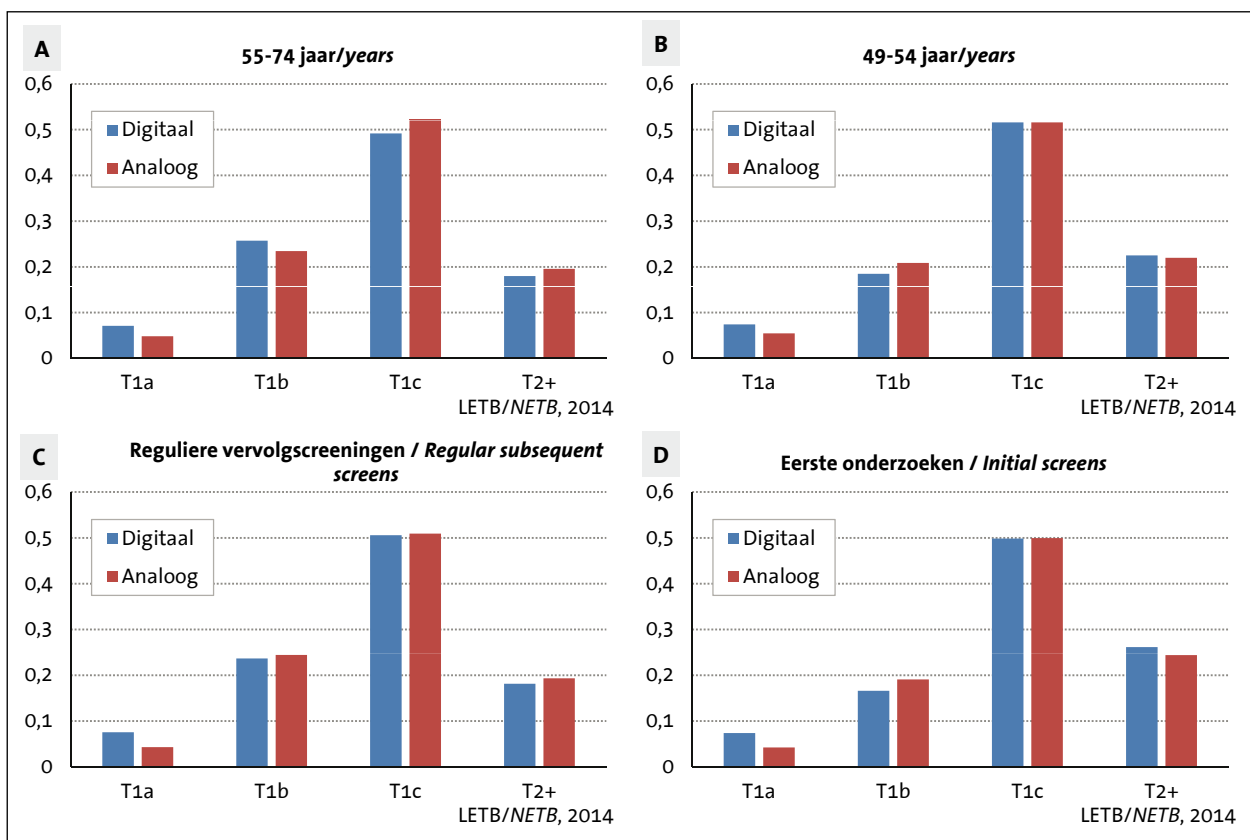
deelt (SFM), 3. Analoog van een beoordelingseenheid die alleen nog analoog beoordeelt (SFM-only). De analyses zijn gestratificeerd voor leeftijd (49-54 jaar en 55-74 jaar) en screeningsronde (eerste en reguliere vervolgscreening).

Er was aanvankelijk een forse toename van het verwijscijfer in de digitale groep, dat in de jaren daarna afnam naar een niveau net boven het verwijscijfer van de analoge groepen. Het uiteindelijke verwijscijfer was 20 per 1000 onderzoeken. Het detectiecijfer was gedurende de hele studieperiode hoger in de digitale groep dan in de analoge groepen en was in 2010 6 per 1000 onderzoeken. De PVW was aanvankelijk laag, een direct resultaat van een hoog verwijscijfer en een stabiel detectiecijfer. Met het dalen van het verwijscijfer steeg de PVW tot 32% in 2010 (Tabel 4.1).

In de digitale groep werden significant meer ductaal carcinoma in situ (DCIS) gevonden, onafhankelijk van leeftijd of screeningsronde. Bij de oudere vrouwen werden significant minder T1c en T2+ tumoren gevonden (Figuur 4.1). Er was variatie in de resultaten per regio. Deze variatie was niet constant en werd niet minder gedurende de studieperiode.

De initiële stijging van het verwijscijfer werd ook al gezien in eerdere studies (Bluekens et al., 2012; Nederend et al., 2012; Karssemeijer et al., 2009; Bluekens et al., 2010). Het snelle uitdoven van dit effect is een direct gevolg van aanvullend onderwijs over digitale screening door het Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB). Uiteindelijk is het verwijscijfer en het detectiecijfer met digitale screening aan het einde van de studieperiode hoger, maar blijft het verwijscijfer voor een tweejaarlijkse screeningsprogramma internationaal gezien nog vrij laag (Otten et al., 2005; Vigeland et al., 2008; Hambly et al., 2009; Vinnicombe et al., 2009; Del Turco et al., 2007; Domingo et al., 2011; van Ongeval, 2007; Sala et al., 2009; Skaane & Skjennald, 2004). Het LRCB houdt als advies aan beoordelingseenheden aan naar een verwijscijfer van 20 per 1000 onderzoeken te streven.

De detectie en behandeling van DCIS voorkomt (deels) de detectie en het voorkomen van invasieve tumoren later in het leven. Dit wordt bevestigd door het lagere aantal T1c en T2+ tumoren dat werd gevonden bij oudere vrouwen. Het volledige effect van vroege detectie is mogelijk nog niet bereikt. Daar tegenover staat het risico dat een deel van de vrouwen met een



Figuur 4.1 Stadiumverdeling (%) van invasieve screeningscarcinomen per leeftijdsgroep (A,B) en screeningsronde (C,D). Tumorklassen: T1a = tumordiameter 0-5 mm; T1b = 6-10 mm; T1c = 11-20 mm; T2+ = >50 mm en overige invasieve tumoren

Figure 4.1 Tumour stage distribution (%) by age group (A,B) and by screening round (C,D). Tumour classes: T1a = tumour size 0-5 mm; T1b = 6-10 mm; T1c = 11-20 mm; T2+ >20 mm

diagnose DCIS ten onrechte is gedetecteerd en (over) behandeld. De extra detectie van DCIS kan ook het gevolg zijn van het detecteren van biologisch indolente tumoren, die zonder screening nooit aan het licht zouden zijn gekomen (de Gelder et al., 2011). Al met al zijn de prestaties met digitale screening minstens vergelijkbaar met die bij analoge screening en lijken er vooral nog significant kleinere tumoren ontdekt te kunnen worden.

Referenties

- 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 Dec;265(3):707-14.
- Bluekens AM, Karssemeijer N, Beijerinck D, Deurenberg JJ, van Engen RE, Broeders MJ, et al. Consequences of digital mammography in population-based breast cancer screening: initial changes and long-term impact on referral rates. *Eur Radiol* 2010 Sep;20(9):2067-73.
- Del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S, Bonardi R, Martinelli F, Lazzari B, et al. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Oct;189(4):860-6.
- Domingo L, Romero A, Belvis F, Sanchez M, Ferrer J, Salas D, et al. Differences in radiological patterns, tumour characteristics and diagnostic precision between digital mammography and screen-film mammography in four breast cancer screening programmes in Spain. *Eur Radiol* 2011 Sep;21(9):2020-8.
- 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 Jul;33(1):111-21.
- Hambly NM, McNicholas MM, Phelan N, Hargaden GC, O'Doherty A, Flanagan FL. Comparison of digital mammography and screen-film mammography in breast cancer screening: a review in the Irish breast screening program. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Oct;193(4):1010-8.
- Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Beekman M, Visser R, et al. Breast cancer screening results 5 years after introduction of digital mammography in a population-based screening program. *Radiology* 2009 Nov;253(2):353-8.
- 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 Dec;23(12):3098-103.
- Ongeval C van. Digital mammography for screening and diagnosis of breast cancer: an overview. *JBR-BTR [Review]* 2007 May-Jun;90(3):163-6.
- Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek AL, et al. Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J Natl Cancer Inst* 2005 May 18;97(10):748-54.
- Sala M, Comas M, Macia F, Martinez J, Casamitjana M, Castells X. Implementation of digital mammography in a population-based breast cancer screening program: effect of screening round on recall rate and cancer detection. *Radiology [Research Support, Non-U.S. Gov't]* 2009 Jul;252(1):31-9.
- Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. *Radiology* 2004 Jul;232(1):197-204.
- Vigeland E, Klaasen H, Klingen TA, Hofvind S, Skaane P. Full-field digital mammography compared to screen film mammography in the prevalent round of a population-based screening programme: the Vestfold County Study. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):183-91.
- Vinnicombe S, Pinto Pereira SM, McCormack VA, Shiel S, Perry N, Dos Santos Silva IM. Full-field digital versus screen-film mammography: comparison within the UK breast screening program and systematic review of published data. *Radiology* 2009 May;251(2):347-58.

Intervalkankers

In 2012 werd voor het eerst een succesvolle landelijke koppeling uitgevoerd tussen een screeningsbestand van vrouwen die in 2004 waren onderzocht en de landelijke kankerregistratiedatabase om de intervalkankers te kunnen traceren. Nadat gebleken was dat de resultaten van deze koppeling een reëel beeld gaven met betrekking tot het vóórkomen van intervalkankers werd in de tweede helft van 2012 een bestand van in de periode 2005-2009 gescreende vrouwen gekoppeld. In mei 2013 ontving het LETB van de gezamenlijke screeningsorganisaties bestanden met de volledige screeningsresultaten 2004-2009. Deze bestanden bevatten alle intervalkankers die binnen minimaal een periode van 2 jaar na het laatste voorafgaande screeningsonderzoek waren gediagnosticeerd.

In het verleden werd deze koppeling periodiek op regionaal niveau uitgevoerd tussen de screeningsorganisaties en het corresponderende regionale Integrale Kankercentrum. Intervalkankers van alle (toenmalige) negen regio's waren echter alleen voor de screeningsjaren 1990 tot en met 1993 beschikbaar gekomen. Voor de screeningsperiode 1994 tot en met 1999 waren de intervalkankers van acht van de negen regio's bekend; in 2000-2001 van zeven regio's, in 2002 van zes en 2003 nog maar van vijf. In het vooruitzicht van een aanstaande landelijke koppeling zagen na 2007 steeds meer regio's van een koppeling op regionaal niveau af.

Dat betekent dat er bij de interpretatie van intervalkankerresultaten tot op heden meestal een voorbehoud moest worden gemaakt, omdat deze landelijk niet volledig waren. Zo moest er rekening worden gehouden met een mogelijke selectiebias. De landelijk volledige gegevens met betrekking tot intervalkankers bieden nu de mogelijkheid om de resultaten in het verleden hierop te beoordelen, en geven vertrou-

wen dat ook de volgende koppelingen adequaat zullen worden uitgevoerd.

In dit hoofdstuk worden eerst de 'intervalkankerresultaten 2004-2009' gepresenteerd. Dit moet gelezen worden als intervalkankers die bij vrouwen binnen een periode van tenminste 2 jaar na een screeningsonderzoek in 2004-2009 zijn gediagnosticeerd. De resultaten uit de periode 2004-2009 zullen aansluitend worden vergeleken met de eerdere periode 1990-2003 van het bevolkingsonderzoek.

Discrepanties met gegevens uit Hoofdstuk 3 (Screeningsresultaten)

Doordat de intervalkankergegevens pas (4 tot 7) jaren later uit de database van de screeningsorganisaties werden geselecteerd, komen sommige aantallen niet helemaal overeen met de in Hoofdstuk 3 gepresenteerde screeningsresultaten. Deze laatsten berusten op de monitoringgegevens die destijds een tot anderhalf jaar na afloop van het betreffende verslagjaar werden geleverd en tot 2009 uit de aparte regionale databestanden afkomstig waren.

Rond 2009 werden de regionale screeningsbestanden tot één fysiek landelijk bestand samengevoegd; de regionale screeningsorganisaties blijven echter houder van hun eigen records. Deze samenvoeging heeft tot een kleine verschuiving van eerste uitnodigingen en eerste screeningsonderzoeken naar vervolgnodigingen en vervolgscreeningen geleid. De reden is dat bij regionale screeningsorganisaties vroeger niet altijd bekend was of een vrouw eerder al was uitgenodigd en/of gescreend in een andere regio. Na samenvoeging van de regionale bestanden werden deze vrouwen herkend en bij de vervolgnodigingen of -screeningen ingedeeld. De landelijke database bevat daarom ongeveer 5-7% minder eerste en 1-2% meer vervolgnodigingen en -onderzoeken.

Vanaf 2009 komen ook de monitoringgegevens uit de landelijke database en zijn er nog slechts minimale verschillen in aantallen screeningsonderzoeken vergeleken met de intervalkankergegevens uit 2013. Deze verschillen zijn het gevolg van de regelmatige opschoning van gegevens. Daarnaast zijn er door de

langere follow-upperiode na screening én door de koppeling extra screeningscarcinomen bekend geworden. Op jaarbasis gaat het om ongeveer 3% meer screeningscarcinomen, of een toename van het detectiecijfer met ca. 0,2 per 1000 gescreende vrouwen.

Tabel 5.1 Ruwe screeningsresultaten inclusief intervalkankers naar soort screeningsonderzoek, 2004-2009
Table 5.1 Crude screening results including interval cancers by type of screening examination, time period 2004-2009

A. Alle screeningsonderzoeken / All screening examinations					
2004-2009	Borstkanker + <i>Breast cancer +</i>	Borstkanker - <i>Breast cancer -</i>	Gescreend <i>Screened</i>	PVW (%) <i>PPV (%)</i>	32,7%
Screen +	29.530	60.772	90.302	Verwijscijfer /1000 <i>Referral rate /1000</i>	16,7
Screen --	11.855	5.306.582	5.318.437	Fout-positief /1000 <i>False-positive /1000</i>	11,2
	41.385	5.367.354	5.408.739	Detectiecijfer /1000 <i>Detection rate /1000</i>	5,5
	Programma-sensitiviteit	<i>Programme specificity</i>		Intervalkankers /1000 <i>Interval cancers /1000</i>	2,2
LETB/NETB, 2014	71,4%	98,9%		Prevalentie <i>Prevalence</i>	7,7
B. Eerste screeningsonderzoeken / Initial screens					
2004-2009	Borstkanker + <i>Breast cancer +</i>	Borstkanker - <i>Breast cancer -</i>	Gescreend <i>Screened</i>	PVW (%) <i>PPV (%)</i>	17,9%
Screen +	3.784	17.331	21.115	Verwijscijfer /1000 <i>Referral rate /1000</i>	32,9
Screen --	1.636	618.506	620.142	Fout-positief /1000 <i>False-positive /1000</i>	27,0
	5.420	635.837	641.257	Detectiecijfer /1000 <i>Detection rate /1000</i>	5,9
	Programma-sensitiviteit	<i>Programme specificity</i>		Intervalkankers /1000 <i>Interval cancers /1000</i>	2,6
LETB/NETB, 2014	69,8%	97,3%			
C. Reguliere vervolgscreeningen / Regular subsequent screens (<2.5 years)					
2004-2009	Borstkanker + <i>Breast cancer +</i>	Borstkanker - <i>Breast cancer -</i>	Gescreend <i>Screened</i>	PVW (%) <i>PPV (%)</i>	37,3%
Screen +	23.737	39.838	63.575	Verwijscijfer /1000 <i>Referral rate /1000</i>	14,0
Screen --	9.620	4.465.779	4.475.399	Fout-positief /1000 <i>False-positive /1000</i>	8,8
	33.357	4.505.617	4.538.974	Detectiecijfer /1000 <i>Detection rate /1000</i>	5,2
	Programma-sensitiviteit	<i>Programme specificity</i>		Intervalkankers /1000 <i>Interval cancers /1000</i>	2,1
LETB/NETB, 2014	71,2%	99,1%			
D. Vervolgscreeningen >=2,5 jaar / Subsequent screens >=2.5 years					
2004-2009	Borstkanker + <i>Breast cancer +</i>	Borstkanker - <i>Breast cancer -</i>	Gescreend <i>Screened</i>	PVW (%) <i>PPV (%)</i>	35,8%
Screen +	2.009	3.603	5.612	Verwijscijfer /1000 <i>Referral rate /1000</i>	24,6
Screen --	599	222.297	222.896	Fout-positief /1000 <i>False-positive /1000</i>	15,8
	2.608	225.900	228.508	Detectiecijfer /1000 <i>Detection rate /1000</i>	8,8
	Programma-sensitiviteit	<i>Programme specificity</i>		Intervalkankers /1000 <i>Interval cancers /1000</i>	2,6
LETB/NETB, 2014	77,0%	98,4%			

PVW: positief voorspellende waarde
PPV: *positive predictive value*

5.1 Intervalkankers gescreenden 2004-2009

Ruwe intervalkankercijfers gescreenden 2004-2009

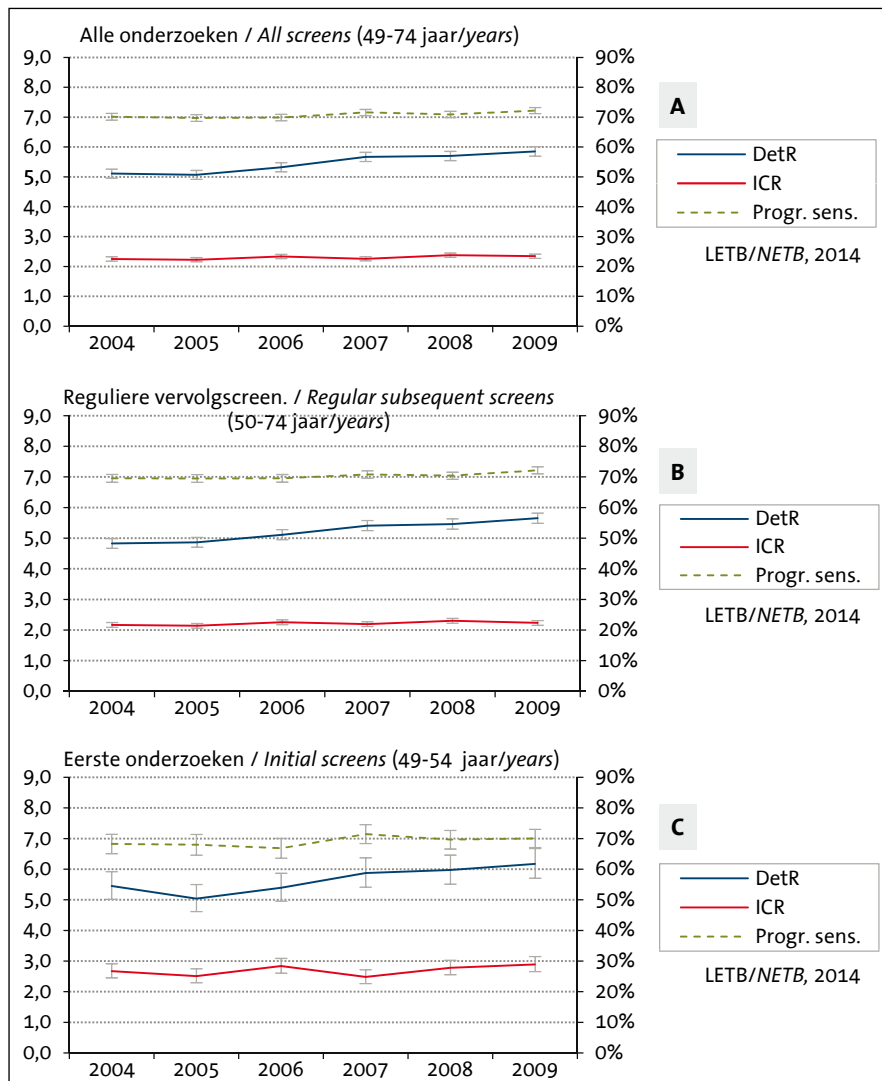
In de periode 2004-2009 zijn in totaal 5,4 miljoen screeningsonderzoeken uitgevoerd, die tot 90.302 (16,7 per 1000) verwijsadviezen en uiteindelijk tot de detectie van 29.530 borstkankers (5,5 per 1000) hebben geleid (Tabel 5.1, A). Dit resulteert in een voorspellende waarde van 32,7% en een fout-positievencijfer van 11,2 per 1000 gescreende vrouwen.

Daarnaast zijn er binnen de eerste twee jaar na screening 11.855 intervalkankers (invasief en in-situ) gediagnosticeerd, of 2,2 per 1000 gescreende vrouwen. De programmasensitiviteit was 71,4% en de programmaspecificiteit 98,9%. Bij eerste screeningsonderzoeken was het intervalkankercijfer 2,6 per 1000 (Tabel 5.1, B) en daarmee ondanks het hogere detectiecijfer van 5,9 per 1000 hoger dan bij reguliere vervolgscreeningen met een intervalkankercijfer van 2,1 per 1000 bij een detectiecijfer van 5,2 per 1000 (Tabel 5.1, C). In overeenkomst hiermee waren zowel programmasensitiviteit als programmaspeci-

ficiteit bij eerste onderzoeken lager dan bij reguliere vervolgscreeningen (resp. 69,8 % vs. 71,2% en 97,3% vs. 99,1%).

Bijna 230.000 vervolgonderzoeken (4,2% van alle onderzoeken) werden na een intervalperiode van 2,5 jaar of langer uitgevoerd (Tabel 5.1, D). Waarschijnlijk betreft het hier voor een groot gedeelte vrouwen die een screeningsronde hebben overgeslagen, maar de precieze samenstelling naar lengte van de intervalperiode is niet bekend. Doordat borstkankers langer kunnen doorgroeien is de kans op detectie groter (8,8 opgespoorde borstkankers per 1000) dan het landelijke gemiddelde, maar ook de kans op de diagnose van een intervalkanker in de eerstvolgende twee jaar na screening (2,6 per 1000). Desondanks is de programmasensitiviteit in deze groep met 77,0% het hoogst. Deze groep vertekent de programmasensitiviteit van alle screeningsonderzoeken dus iets in gunstige zin. Het jaarlijkse aandeel van vervolgscreeningen met een interval van 2,5 jaar of langer was echter in de periode 2004-2009 met 4,0-4,5% stabiel.

Figuur 5.1 toont het verloop van het detectiecijfer, intervalkankercijfer (incl. in-situ carcinomen) en de programmasensitiviteit in de eerste twee jaar na



Figuur 5.1
Voor leeftijd gecorrigeerde detectiecijfer per 1000 (DetR), intervalkankercijfer per 1000 (ICR) en programmasensitiviteit (% Progr. sens.) met 95% betrouwbaarheidsintervallen voor
A: alle onderzoeken 2004-2009,
B: reguliere vervolgscreeningen, en
C: eerste onderzoeken

Figure 5.1
Age-adjusted detection rate per 1000 (DetR), interval cancer rate per 1000 (ICR) and programme sensitivity (% Progr. sens.) with 95% confidence intervals for
A: all screens 2004-2009,
B: regular subsequent screens, and
C: initial screens

screening in de periode 2004-2009 voor alle onderzoeken en voor eerste en reguliere vervolgscreeningen. Het gaat hier om resultaten die gecorrigeerd zijn voor verschillen in de leeftijdsamenstelling van de gescreende vrouwen door de jaren heen. Bij deze correctie werden bij de eerste screeningsonderzoeken de vrouwen van 55 jaar en ouder van de analyse uitgesloten. Het gaat om kleine aantallen oudere vrouwen per leeftijdsgroep, die bij de standaardcorrectie voor leeftijd onevenredig zwaar meetellen en daardoor de resultaten kunnen vertekenen.

Figuur 5.1 laat een duidelijke stijging van het detectiecijfer zien dat bij alle onderzoeken en reguliere vervolgscreeningen vanaf 2007 statistisch significant hoger is ten opzichte van 2004. Het intervalkancercijfer blijft door de jaren heen echter gelijk. De toenemende detectie van borstkankers door het bevolkingsonderzoek leidt tot een stijging van de programmasensitiviteit. De programmasensitiviteit is bij vervolgscreeningen in 2009 significant hoger dan in 2004 (Figuur 5.1, B). Dit kan echter een gevolg zijn van de toenemende detectie van in-situ carcinomen (DCIS) door digitale screening in het eind van de jaren 2000 (zie ook Hoofdstukken 3 en 4). Tot en met 2008

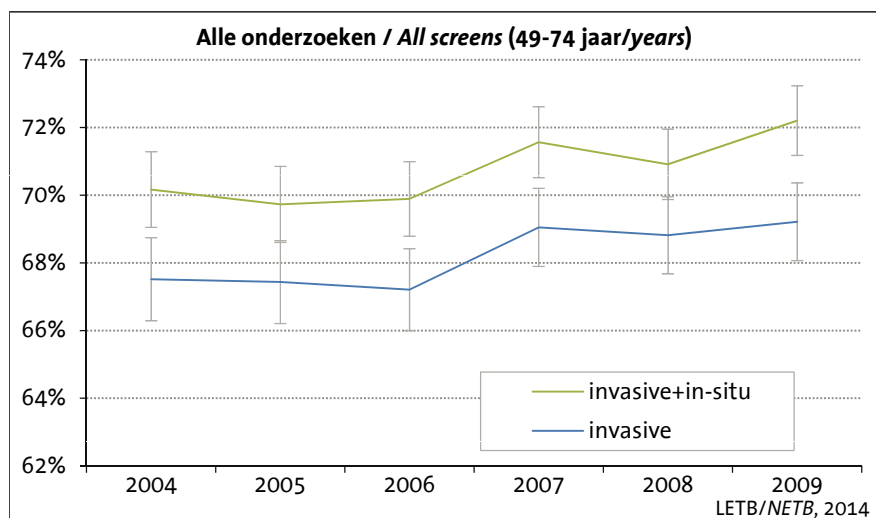
is het aandeel digitale onderzoeken nog beperkt en zal een eventuele invloed daarvan op het voorkomen van intervalkankers naar verwachting nauwelijks zichtbaar zijn.

Of de digitale screening vanaf 2009 gevolgen heeft voor de intervalkankers zal nadere bestudering van intervalkankers na analoge en na digitale screening moeten uitwijzen. Deze analyse is op dit moment nog niet afgerond. Wel kan de berekening van de programmasensitiviteit op basis van alleen invasieve screeningscarcinomen en intervalkankers alvast enige aanwijzing geven. In Figuur 5.2 wordt de overall programmasensitiviteit (inclusieve in-situ carcinomen) vergeleken met die van alleen invasieve borstkankers. Bij die laatste is de verhoging van de sensitiviteit in 2007-2009 ook hoger, wat duidt op enige invloed van de digitale screening op de programmasensitiviteit.

De programmasensitiviteit is bij oudere vrouwen duidelijk hoger dan bij de jongere maar tussen naburige leeftijdsgroepen is de leeftijdsafhankelijkheid niet altijd goed te zien (Figuur 5.3). Zo is de sensitiviteit bij de 50-54 jarige vrouwen grotendeels lager dan bij de vrouwen van 49 jaar.

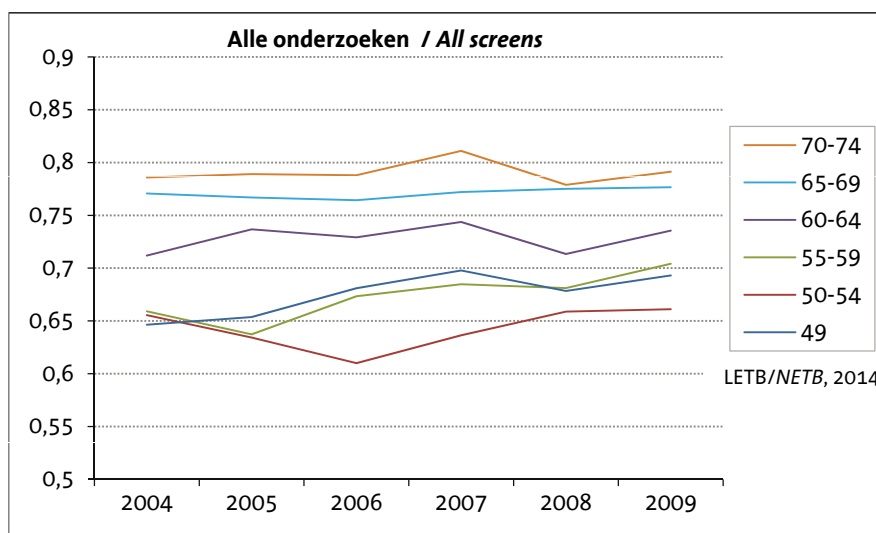
Figuur 5.2
Voor leeftijd gecorrigeerde overall (invasief en in-situ samen) en invasieve programmasensitiviteit, alle onderzoeken 2004-2009

Figure 5.2
Age-adjusted overall (invasive and in-situ) and invasive programme sensitivity, all screens 2004-2009



Figuur 5.3
Leeftijdsspecifieke programma-sensitiviteit (eerste twee jaar na screening), alle onderzoeken 2004-2009

Figure 5.3
Age-specific programme sensitivity (first two years after screening), all screens 2004-2009



Berekening van het intervalkankercijfer

Het intervalkankercijfer kan op verschillende manieren worden berekend. Standaard wordt meestal een van de volgende twee methoden toegepast:

a. op basis van het aantal gescreende vrouwen

Dit is de eenvoudigste methode waarbij het aantal intervalkankers (deler) in een bepaalde periode na screening – bijvoorbeeld 2 jaar – wordt gedeeld door het aantal gescreende vrouwen (noemer).

b. op basis van het aantal gescreende vrouwen met een negatieve screeningsuitslag

Hierbij is de teller dezelfde als bij methode a., maar worden in de noemer alleen de vrouwen met een negatieve screeningsbevinding of bij verwijzing met een negatieve (benigne) screeningsuitslag na aanvullende diagnostiek meegeteld, resp. de vrouwen met een terecht-positieve uitslag (screeningscarcinoom) geëxcludeerd. Doordat de noemer iets kleiner is dan bij a. is het intervalkankercijfer iets hoger.

Het LETB hanteert bij voorkeur een nauwkeurigere berekeningswijze, namelijk

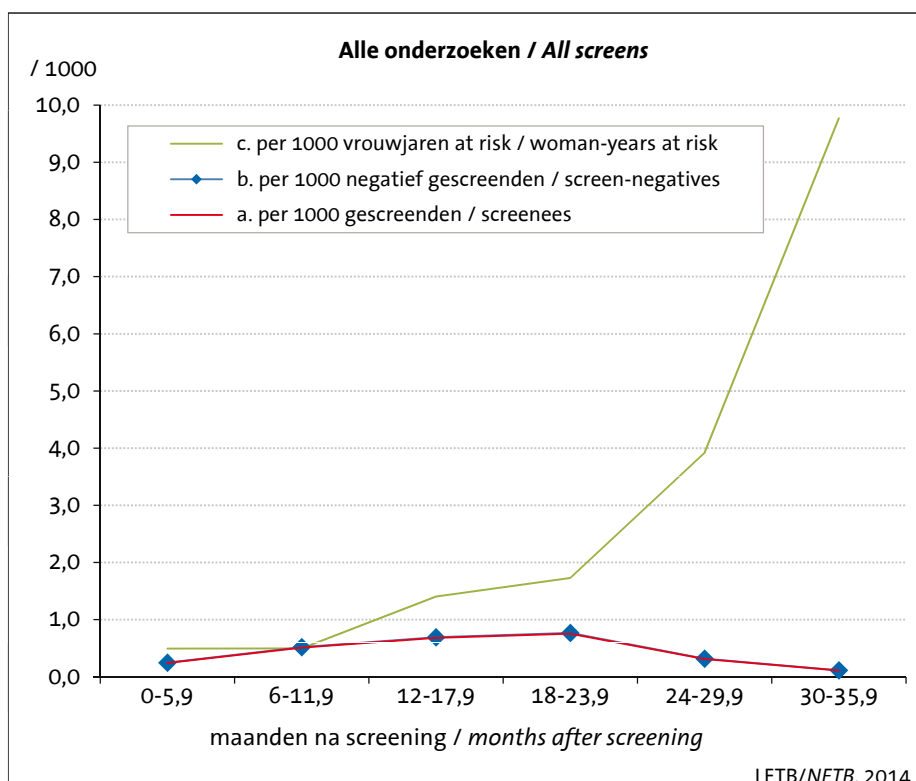
c. op basis van het aantal vrouwjaren at-risk voor het krijgen van intervalkanker

Bij deze berekeningswijze is de teller identiek aan a. of b. In de noemer wordt echter rekening gehouden met de daadwerkelijke follow-up. Vrouwen worden alleen meegeteld gedurende de periode die ze daadwerkelijk at risk zijn om intervalkanker te krijgen. Een vrouw is niet meer at risk als ze al

kanker heeft (screeningscarcinoom of intervalkanker), overleden is, verhuisd is naar elders waardoor geen follow-up mogelijk is (nu vooral verhuizing naar het buitenland; vroeger ook verhuizing naar een andere regio), of opnieuw gescreend is (waarmee een nieuwe periode ingaat voor het at risk zijn voor intervalkanker).

Hierbij wordt de follow-upperiode per halfjaarsperiode na screening berekend. Iedere (gescreende) vrouw kan maximaal 6 maanden aan een halfjaarsperiode bijdragen, als ze geen screeningscarcinoom had (follow-up tijd = 0) en in de betreffende halfjaarperiode geen intervalkanker kreeg, niet overleden of verhuisd is, en niet opnieuw werd gescreend. Wanneer een van deze situaties wel van toepassing is, dan wordt van de betreffende vrouw alleen het aantal maanden meegerekend tot de datum van dat event (intervalkankerdiagnose, overlijden, verhuizen, volgend screeningsonderzoek). Bij vrouwen die op grond van de leeftijd geen volgende uitnodiging meer krijgen, tellen maximaal 30 maanden mee als zich geen andere bijzonderheden voordoen.

Zoals Figuur 5.4 laat zien, vallen de lijnen van de berekeningswijzen a. en b. praktisch samen en is het verschil tussen deze twee methoden verwaarloosbaar; in dit voorbeeld is het intervalkankercijfer op basis van screen-negatieve vrouwen (methode b.) maximaal 0,1 per 1000 hoger dan dat op basis van het aantal gescreende vrouwen (methode a.). In het eerste jaar na screening is ook het verschil met methode c. gering.



Figuur 5.4
Intervalkankercijfers per 1000 per halfjaarperiode na screening voor verschillende berekeningswijzen a-c, alle onderzoeken 2004-2009

Figure 5.4
Interval cancer rates per 1000 by half year time period after screening and different calculation methods a-c, all screens 2004-2009

In de derde en vierde halfjaarperiode na screening begint het intervalkancercijfer op basis van vrouwjaar follow-up at-risk (methode c.) echter op te lopen. Dit komt doordat er al een aantal vrouwen opnieuw is gescreend, meer vrouwen zijn verhuisd of overleden, en meer vrouwen een intervalkankerdiagnose kregen. Na twee jaar zijn de meeste vrouwen opnieuw gescreend waardoor de noemer sterk vermindert bij een relatief hoog aantal intervalkankers binnen deze groep in het derde jaar na screening. Bij de eenvoudige berekeningswijzen a. en b. lijkt het intervalkancercijfer in het derde jaar echter af te nemen doordat de noemer nog even groot is als in het begin, maar intervalkankers nog slechts bij een kleine groep vrouwen worden vastgesteld.

Methode c. geeft het beste beeld over de ontwikkeling van intervalkankers door de tijd heen. Nederland is het enige grote screeningsprogramma wereldwijd waar deze methode standaard kan worden toegepast dankzij de aansluiting van de screeningsregio's op het geautomatiseerde bevolkingsregister (Gemeentelijke Basis Administratie, GBA). Daartegenover staat dat de resultaten internationaal niet heel goed vergeleken kunnen worden, juist omdat de meeste programma's niet over deze mogelijkheid beschikken.

Programmasensitiviteit en mammografische sensitiviteit

Bij de evaluatie van een bevolkingsonderzoek wordt in het algemeen de programmasensitiviteit berekend. Om de mammografische sensitiviteit (de eigenlijke sensitiviteit van de screeningstest) te kunnen berekenen zou direct na het screeningsonderzoek bekend moeten zijn bij hoeveel van de vrouwen die geen verwijfsadvies kregen op dat moment wel borstkanker in een detecteerbaar (door mammografie op te sporen) stadium aanwezig was. Dit zou theoretisch alleen door een objectieve systematische herbeoordeling van de screeningsmammogrammen kunnen worden benaderd. Dit is evenwel onmogelijk.

Borstkankers die later, bijvoorbeeld een jaar na screening, worden gediagnosticeerd blijken vaak niet zichtbaar op het voorafgaande mammogram. Ze kunnen pas na het screeningsonderzoek zo ver zijn doorgesproeid dat ze met behulp van mammografie opgespoord zouden kunnen worden; op het moment van screening was de mammografie daarvoor nog niet toereikend. Deze kankers kunnen dan ook niet als 'gemist bij screening' worden beschouwd.

Bij de programmasensitiviteit worden echter ook deze bij screening nog 'onzichtbare' borstkankers als intervalkanker meegeteld. Daardoor wordt de noemer van de berekening, de optelsom van screeningscarcinomen en intervalkankers, groter waardoor het aldus berekende sensitiviteitspercentage afneemt. In de medische literatuur wordt vaak de programmasensitiviteit in het eerste jaar of in de eerste 3-6 maanden na screening als een proxy voor de mammografische sensitiviteit gebruikt. In de periode 2004-2009 zou deze dan in het Nederlandse bevolkingsonderzoek gemiddeld 87,9% zijn (Tabel 5.2). Op basis van de systematische herbeoordeling van vrijwel alle intervalkankers tijdens de visitaties van beoordelings-eenheden door het Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB) blijkt bij ongeveer 52% van de intervalkankers geen afwijking waarneembaar. Wanneer men deze uitsluit van de sensitiviteitsberekening over 2 jaar, dan komt de mammografische sensitiviteit voor de Nederlandse situatie uit op 84,0%.

De programmaspecificiteit is met 98,9% hoog in vergelijking met veel buitenlandse programma's (Tabel 5.2). Dat betekent dat bijna 99% van de gescreende vrouwen die geen borstkanker hebben geen verwijfsadvies kregen, dus terecht niet zijn doorverwezen. De specificiteit is voornamelijk afhankelijk van de hoogte van het verwijfscijfer, te weten hoe hoger het verwijfscijfer des te lager de specificiteit. Ondanks de sterke toename van het verwijfscijfer in de laatste jaren van het Nederlandse bevolkingsonderzoek is dit internationaal gezien nog steeds relatief laag wat de hoge programmaspecificiteit verklaart.

Tabel 5.2 Programmasensitiviteit en -specificiteit in het 1e, het 2e en de eerste twee jaar na screening
Table 5.2 Programme sensitivity and specificity in the 1st, 2nd and the first two years after the screening examination

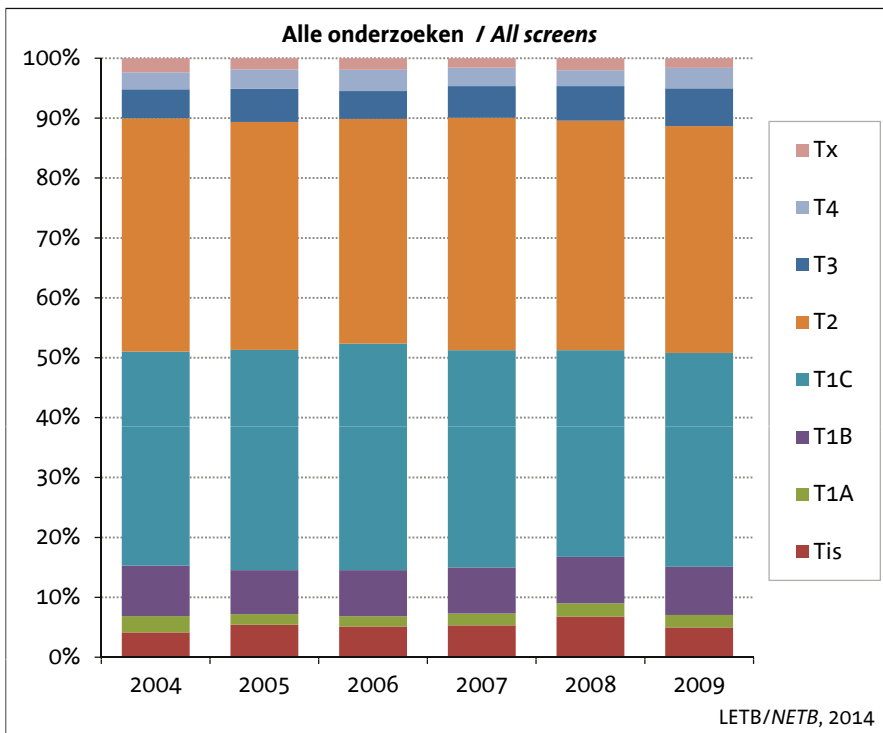
Onderzoeken 2004-2009 Screen examinations	Sensitiviteit / Sensitivity			Specificiteit / Specificity		
	1e jaar 1st year	2e jaar 2nd year	1e+2e 1st+2nd	1e jaar 1st year	2e jaar 2nd year	1e+2e 1st+2nd
- eerste - initial	85,6%	79,1%	69,8%	97,28%	97,28%	97,27%
- reguliere vervolgschr. - regular subsequent	87,9%	78,9%	71,2%	99,12%	99,12%	99,12%
- vervolgscreening >=2,5 jaar - subsequent screens >=2.5 years	91,3%	83,1%	77,0%	98,41%	98,41%	98,41%
Alle onderzoeken All screens	87,9%	79,2%	71,4%	98,87%	98,87%	98,87%

LETB/NETB, 2014

Tumorstadium van intervalkankers

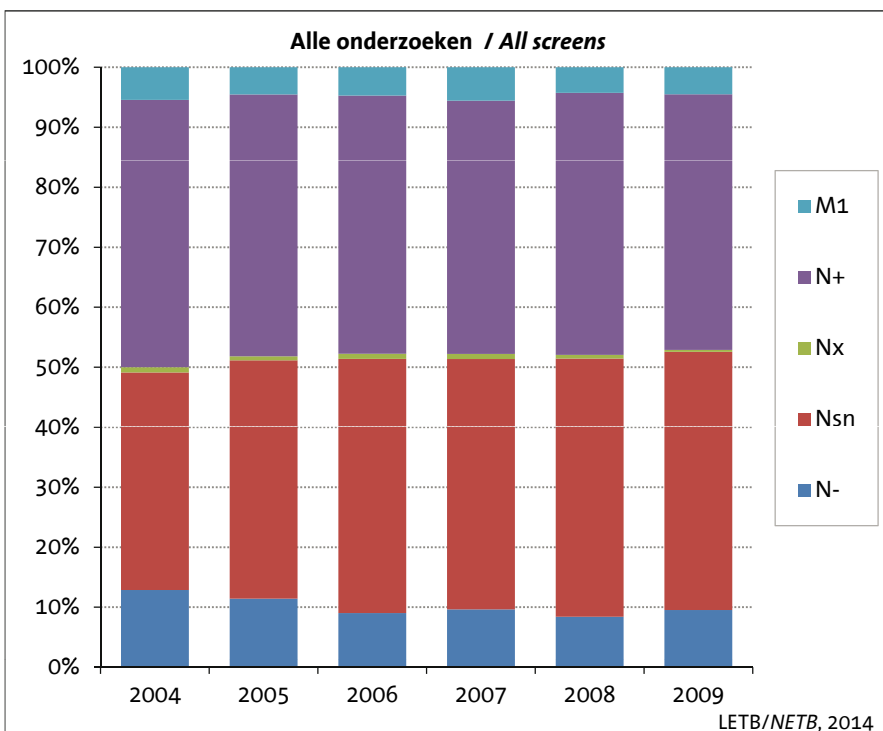
De helft van alle intervalkankers die in de eerste twee jaar na screening worden gediagnosticeerd is een in-situ carcinoom (Tis) of een kleine invasieve tumor met een doorsnede van 2 cm of minder (T1a, T1b en T1c) (Figuur 5.5). Dit aandeel is duidelijk kleiner dan bij screeningscarcinomen (rond de 75%). Bijna 40% is een T2-tumor (21-50 mm doorsnede). Het aandeel DCIS is ongeveer 5% met een kleine uitschieter naar 7% in 2008.

Ook ongeveer de helft van alle intervalkankers is lymfkliernegatief (Figuur 5.6). De lymfkliernegativiteit is in vier van de vijf gevallen vastgesteld op basis van alleen een schildwachtklierprocedure (Nsn). Bij 45% van de intervalkankers worden uitzaaiingen in de lymfklieren gevonden, en bij 4-5% metastasen op afstand. De tumorkenmerken van intervalkankers zijn hiermee prognostisch duidelijk ongunstiger dan die van de screeningscarcinomen.



Figuur 5.5 Tumorgrootteverdeling (%) van intervalkankers (eerste twee jaar na screening), alle onderzoeken 2004-2009

Figure 5.5 Tumour size distribution (%) of interval cancers (first two years after screening), all screens 2004-2009

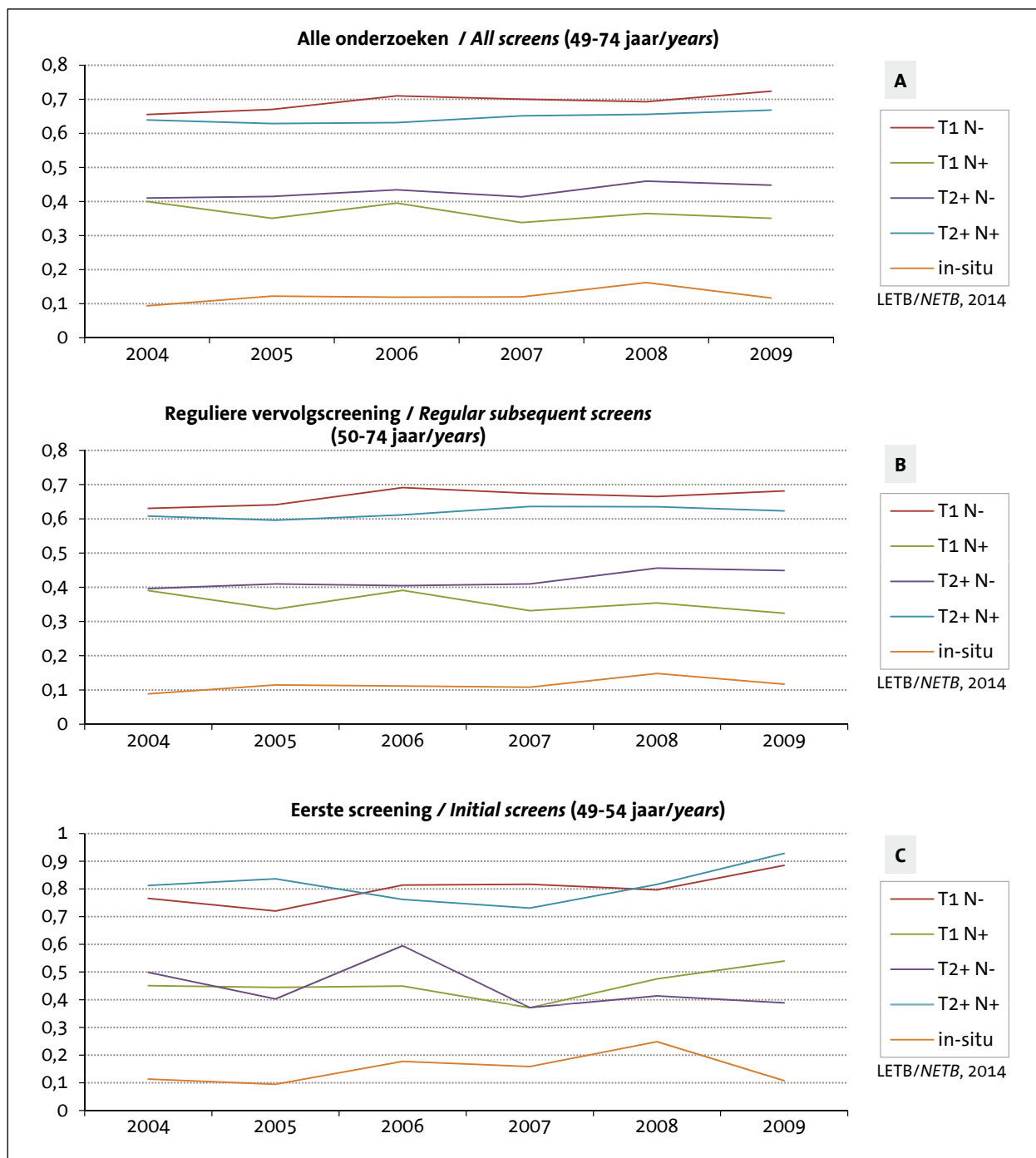


Figuur 5.6 Lymfklierstatusverdeling (%) van invasieve intervalkankers (eerste twee jaar na screening), alle onderzoeken 2004-2009

Figure 5.6 Lymph node status distribution (%) of invasive interval cancers (first two years after screening), all screens 2004-2009

Figuur 5.7 laat de intervalkankercijfers per 1000 voor verschillende tumorstadia zien met een vrij stabiel beeld met een toename van de lymfkliernegatieve carcinomen (T1 N- en T2+ N-). Het in-situ intervalkankercijfer is na eerste screenings iets hoger en komt in 2008 zelfs boven de 0,2 per 1000 uit (Figuur 5.7, C). De hogere cijfers kunnen verklaard worden doordat het hier om jonge vrouwen rond de 50 jaar gaat bij

wie in het algemeen meer DCIS worden gevonden. Er is wel sprake van enige toename van de in-situ intervalkankers. Dit wijst op een aandeel per toeval bij mammografie gevonden tumoren, mogelijk mede op basis van opportunistische screening. In-situ carcinomen neigen immers niet tot het veroorzaken van klinische symptomen.



Figuur 5.7 Voor leeftijd gecorrigeerde intervalkankercijfers per 1000 naar tumorstadium voor
A: alle onderzoeken 2004-2009,
B: reguliere vervolgscreeningen, en
C: eerste onderzoeken

Figure 5.7 Age-adjusted interval cancer rates per 1000 by tumour stage for
A: all screens 2004-2009,
B: regular subsequent screens, and
C: initial screens

5.2 Intervalkankers gescreenden 1990-2009

Na 1993 waren intervalkankers landelijk niet meer volledig beschikbaar omdat op zijn minst een van de negen regio's deze niet kon leveren. Voor de beoordeling van het verloop van het intervalkankercijfer (Figuur 5.8, A) en de programmasensitiviteit (Figuur 5.8, B) vanaf 1990 zijn deze beperkt tot de leeftijden 50-69 jaar en voor mogelijk verschil in leeftijdssamenstelling gecorrigeerd. De resultaten over de jaren 2000-2003 berusten op landelijk minder volledige gegevens en zijn daarom in de figuren apart gepresenteerd met een stippellijn (Bijlage V).

De figuren 5.8 laten in de eerste 10 jaar een toename van het intervalkankercijfer en een afname van de programmasensitiviteit zien. Voor een gedeelte speelt echter ook een waarschijnlijke onderrapportage van intervalkankers in de (vroeg) jaren 1990 een rol toen de koppelingen op regionaal niveau nog moesten worden opgezet. Vrijwel zeker is er sprake van onderrapportage in 2003 over welk jaar sommige regio's de intervalkankers relatief kort na afloop van het tweejaarsinterval leverden en zodoende nog niet alle intervalkankers bekend waren.

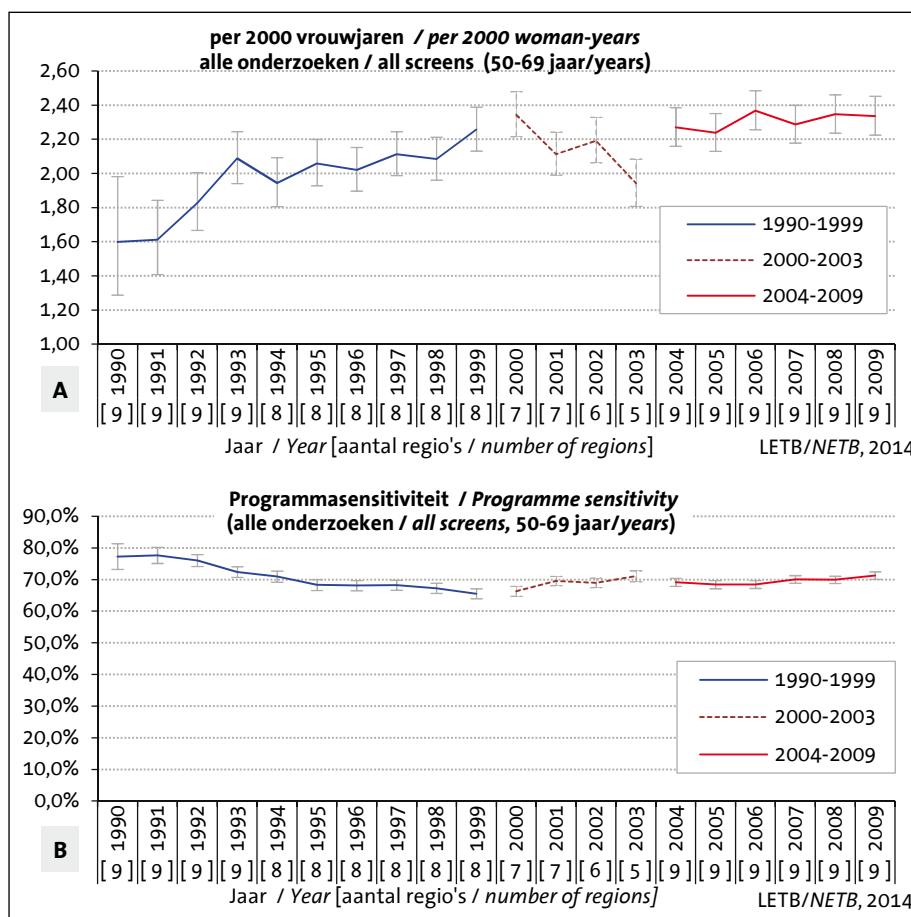
Gezien de onzekerheid over de betrouwbaarheid van de intervalkankercijfers in het eerste decennium van het bevolkingsonderzoek mag er niet voorbarig geconcludeerd worden dat de stijging vóór 2004 een

gevolg was van de veronderstelde toename in de achtergrondincidentie van borstkanker. Voor de periode 2004-2009 is dit eerder aannemelijk: ondanks een continue toename van de borstkankerdetectie neemt het intervalkankercijfer niet af en blijft de programmasensitiviteit gemiddeld over deze periode constant. Dat zou kunnen betekenen dat er ook meer borstkankers voorkomen. Dat zou dan ook betekenen dat de hogere borstkankerdetectie van het bevolkingsonderzoek niet uitsluitend aan een betere performance door een veranderd verwijspatroon is toe te schrijven, maar voor een gedeelte ook het gevolg is van een groter 'aanbod' van borstkankers.

De effecten van het standaard maken van vier opnames (two-view) op een daling van het aantal intervalcarcinomen, zoals dat vanuit Engeland (Dibden et al., 2013) werd gemeld, zal vooral in de volgende evaluatieperiode tot uiting moeten komen, alhoewel de stijging van het aandeel complete onderzoeken ook al in deze periode na de start van de digitalisering in de meeste regio's werd ingezet.

Literatuur

Dibden A, Offman J, Parmar D, Jenkins J, Slater J, Binysh K et al. Reduction in interval cancer rates following the introduction of two-view mammography in the UK breast screening programme. *Br J Cancer* 2013; 1-5 | doi:10.1038/bjc.2013.778.



Figuur 5.8
Voor leeftijd gecorrigeerde
A: intervalkankercijfer
(invasief + in-situ) per 2000
vrouwjaren at-risk, en
B: programmasensitiviteit (%)
alle onderzoeken 1990-2009,
vrouwen van 50-69 jaar

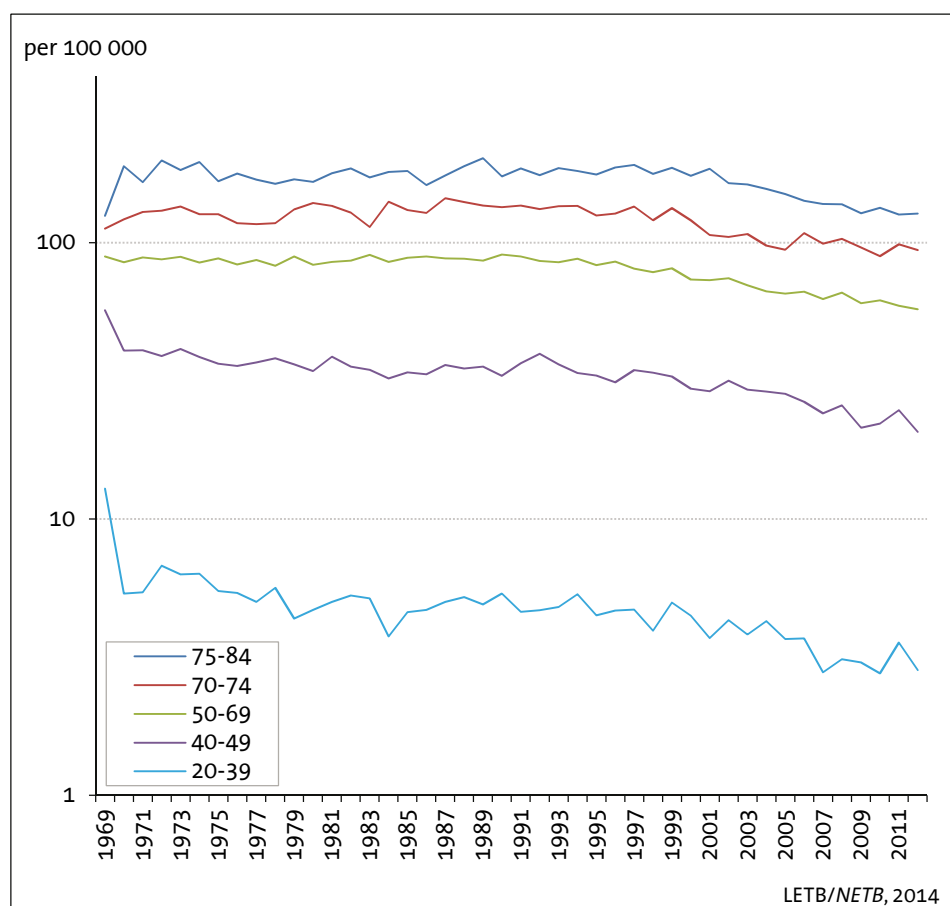
Figure 5.8
Age-adjusted
A: interval cancer rate
(invasive + in-situ) per 2000
woman-years at risk, and
B: programme sensitivity,
all screens 1990-2009, women
aged 50-69 years

Borstkankersterfte

6.1 Verloop borstkankersterfte in Nederland

Figuur 6.1 toont het verloop van de borstkankersterfte in Nederland van verschillende leeftijdsgroepen van 1969 tot en met 2012. Om trends beter inzichtelijk te maken, zijn de met behulp van de Europese standaardpopulatie voor leeftijd gecorrigeerde sterftcijfers per 100 000 (ESR) op een logaritmische schaal

uitgezet. In de loop van ruim 40 jaar is de borstkankersterfte in alle leeftijdsgroepen gedaald, maar het verloop van de daling is niet voor alle leeftijden identiek. Zo is bij vrouwen van 50 jaar en ouder in de eerste twee decennia (1970-1980) sprake van een licht toenemende of constant blijvende borstkankersterfte en zet de daling pas na 1990 in. Bij de vrouwen jonger dan 50 daalt de borstkankersterfte al tussen 1970 en 1990, en daalt daarna sterker.



Figuur 6.1
Voor leeftijd gecorrigeerde borstkankersterftcijfers per 100 000 (ESR) voor verschillende leeftijden 1969-2012 (logaritmische schaal) (bron: CBS)

Figure 6.1
Age-adjusted breast cancer mortality rates per 100,000 (ESR) 1969-2012 (logarithmic scale) (source: Statistics Netherlands)

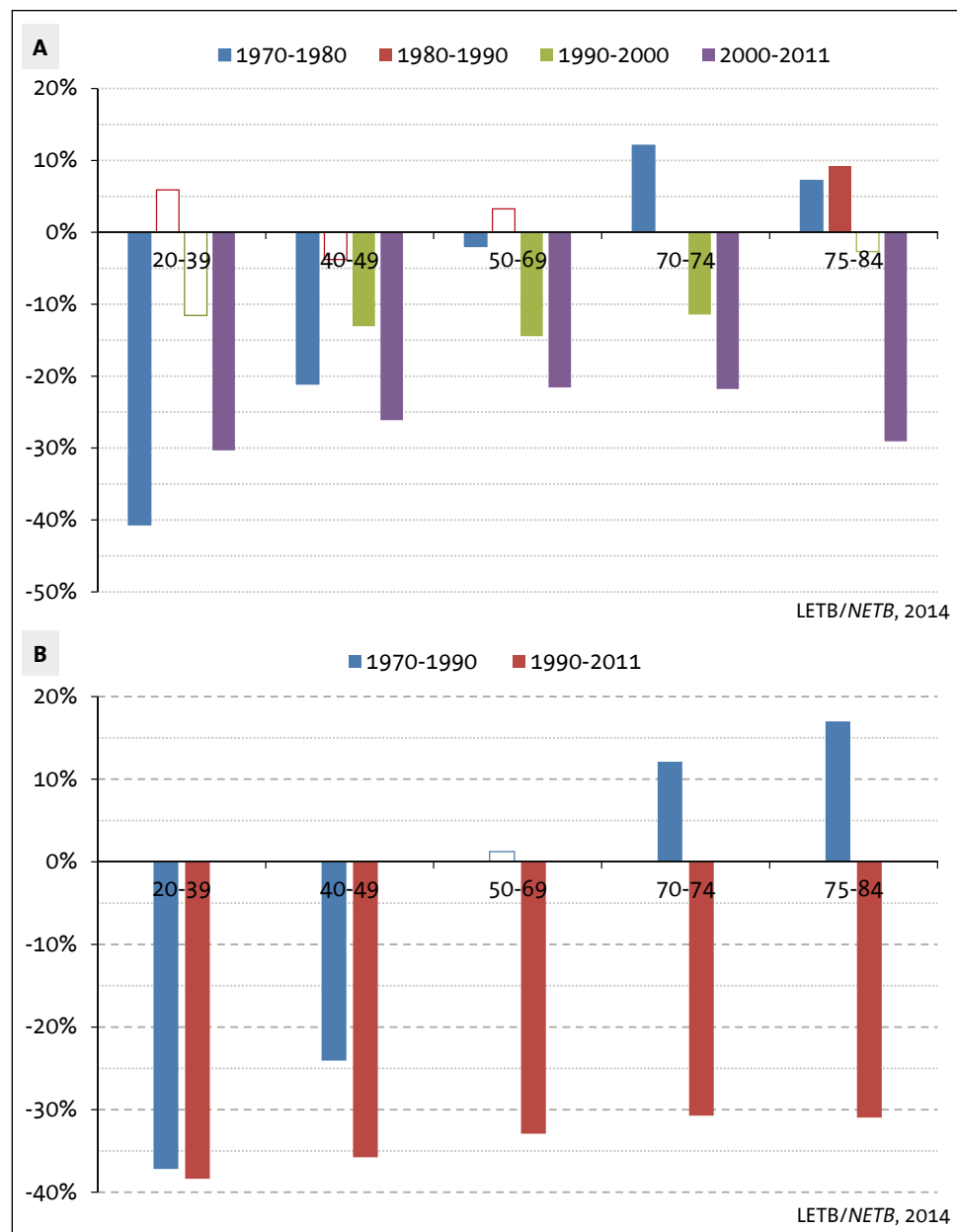
Het verschil in het verloop van de daling van de borstkankersterfte tussen de jongere en oudere vrouwen wijst in de richting van verschillende oorzaken. De invoering van adjuvante systemische behandeling van borstkanker in de jaren '70 bij premenopauzale vrouwen leidde mede tot een vermindering van de borstkankersterfte. Mogelijk geldt dit ook voor de hormonale therapie die in de jaren 1980 opkwam bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen met borstkanker. Onderbehandeling van de oudste groepen vrouwen zou kunnen verklaren waarom bij hen de borstkankersterfte in deze periode toenam, terwijl die bij vrouwen van 50-69 jaar min of meer gelijk bleef. Helaas zijn er geen landelijke borstkankerincidentiegegevens beschikbaar over de periode vóór 1990; wel wijzen gegevens van de vroegere SOOZ-kankerregistratie uit Eindhoven op een toenemende borstkankerincidentie al vanaf het begin van de jaren '70.

In figuur 6.2 wordt de procentuele verandering van de borstkankersterfte in resp. vier en twee tijdvakken tussen 1970 en 2011 weergegeven voor de verschillende leeftijdsgroepen. Om de invloed van toevalsfluctuaties uit te vlakken is hierbij van het driejaarsgemiddelde borstkankersterftecijfer gebruik gemaakt (1969-1971 voor 1970, 1979-1981 voor 1980, 1989-1991 voor 1990, 1999-2001 voor 2000, en 2010-2012 voor 2011). Bij de ingekleurde balkjes is de verandering van de borstkankersterfte in het betreffende tijdvak statistisch significant; bij de niet-ingekleurde balkjes is dit niet het geval.

Bij vrouwen van 40-49 jaar neemt de borstkankersterfte in alle vier tijdvakken tussen 1970 en 2011 af, zij het dat deze afname tussen 1980 en 1990 niet significant is (Figuur 6.2, A). Bij alle andere leeftijdsgroepen neemt de sterfte in tenminste een tienjaarperiode vóór 1990 (niet-significant) toe.

Figuur 6.2
Procentuele verandering van de leeftijdsspecifieke borstkankersterftecijfers per 100 000 (ESR) in
A: vier tijdvakken (1970-1980, 1980-1990, 1990-2000, 2000-2011), en
B: twee tijdvakken (1970-1990, 1990-2011); blanco balkjes: verandering niet-significant

Figure 6.2
Per cent change of the age-specific breast cancer mortality rate (per 100,000, ESR) during
A: four periods (1970-1980, 1980-1990, 1990-2000, 2000-2011), and
B: two time periods (1970-1990, 1990-2011); blank bars: change non-significant



Bij vergelijking voor-na 1990 valt op dat er bij de vrouwen jonger dan 50 jaar al vóór 1990 sprake is van een forse en significante daling van de borstkankersterfte, terwijl die bij de vrouwen van 50 jaar en ouder nog toenam (Figuur 6.2, B). In de 21 jaar na 1990 neemt de borstkankersterfte ook bij de oudere vrouwen met zo'n 30% af. In vergelijking hiermee is de daling bij de jongere vrouwen met 35-38% in de recente periode weliswaar iets groter, maar in vergelijking met de eerdere twintigjaarperiode is de verandering in de borstkankersterfte veel minder uitgesproken dan bij de vrouwen van 50-84 jaar. Bij de jongste groep is de daling van de borstkankersterfte nauwelijks anders dan in de periode 1970-1990; in de leeftijdsgroep 40-49 jaar is deze na 1990 met 13% verder gedaald.

Of de sterftedaling die reeds ingezet werd in 1970 alleen maar door de komst van adjuvante chemotherapie kan worden verklaard, is een moeilijk te beantwoorden vraag. Ook de toenemende beschikbaarheid van mammografie en echografie bij symptomatische patiënten in die periode kan daarbij een rol hebben gespeeld. Dit met een steeds meer groeiend besef in die jaren dat er een werkelijk probleem aan het ontstaan was ten aanzien van borstkanker en de boodschappen van oncologen en chirurgen om elke palpabele afwijking ongeacht de aard, door te verwijzen naar een ziekenhuis en niet verder af te wachten. Dit leidde tot de proefbevolkingsonderzoeken in Utrecht en Nijmegen in 1975 en uiteindelijk tot het landelijke bevolkingsonderzoek vanaf 1990.

Critici van het bevolkingsonderzoek kijken vaak alleen naar de periode van het bevolkingsonderzoek zelf. In de grotere procentuele vermindering van de borstkankersterfte bij jonge vrouwen zien zij dan een 'bewijs' dat mammografische screening niet zou bijdragen aan de dalende borstkankersterfte. De vraag blijft daarmee echter onbeantwoord wat de oorzaak is van de met de start van het bevolkingsonderzoek samenvallende trendbreuk in het verloop van de borstkankersterfte bij vrouwen van 50 jaar en ouder. Eerdere studies met behulp van verfijnde trendanalyses tot op gemeenteniveau wijzen erop dat de verandering van het verloop van de borstkankersterfte bij de postmenopauzale vrouwen wel degelijk met de invoering van het bevolkingsonderzoek samenhangt (Otto et al., 2003; Otten et al., 2008). Zo veranderde de borstkankersterfte bij vrouwen van 55-74 jaar van een jaarlijkse toename met 0,3% in een jaarlijkse afname met 1,7%, met het omslagpunt van deze trendverandering precies op het moment dat het bevolkingsonderzoek in de gemeente was begonnen (Otto et al., 2003).

6.2 Recente Nederlandse studies over de borstkankersterfte

Om de bijdrage van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker aan de reductie van de borstkankersterfte nader te bepalen, zijn er in de recente jaren in LETB-verband enkele gedetailleerde studies uitgevoerd. Deze worden hieronder kort samengevat.

6.2.1 Case control studies

Regio Limburg

Met behulp van een patiënt-controleonderzoek wordt de deelname van aan borstkanker overleden vrouwen vergeleken met de deelname van vrouwen die voor screening zijn uitgenodigd. Het verschil in deelname tussen de groepen geeft een indicatie van hoeveel de sterfte afneemt dankzij screening. In 2010 is in de regio Limburg een patiënt-controleonderzoek uitgevoerd.

Voor deze studie zijn data gebruikt van alle vrouwen die tussen 1989 en 2006 zijn uitgenodigd om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek in de regio Limburg (Paap et al., 2010). Uit deze populatie kwamen 118 vrouwen naar voren die overleden waren aan borstkanker in 2004 of 2005. Voor elk van deze cases is een controlevrouw geselecteerd die in hetzelfde jaar geboren was, woonachtig in hetzelfde gebied, geen borstkanker had op het moment dat de case gediagnosticeerd werd en in leven was op het moment dat de case overleed. De analyse van de screeningsgeschiedenis van de case-control sets liet een sterftedaling van 70% zien bij de gescreende vrouwen ten opzichte van de niet-gescreende vrouwen (OR = 0.30, 95% CI 0.14-0.63).

Een probleem van het patiënt-controleonderzoek is dat zelfselectiebias mogelijk een rol speelt in de schatting van het effect: de groep vrouwen die wél deelneemt aan het bevolkingsonderzoek heeft wellicht niet helemaal een vergelijkbaar risico om aan borstkanker te overlijden als de groep vrouwen die besluit niet aan het onderzoek deel te nemen. Zo kan het dat vrouwen die deelnemen aan de screening bijvoorbeeld gezonder leven en alleen al daardoor een lagere kans op overlijden aan borstkanker hebben. Om hiervoor te corrigeren hebben we een correctiefactor berekend met behulp van de *incidence-based mortality* methode. Hierbij wordt een correctiefactor bepaald uit een groep van niet-gescreende en een groep van niet-uitgenodigde vrouwen. Beide groepen hebben we geselecteerd uit de lange implementatieperiode van het Nederlandse bevolkingsonderzoek (1990-1995), waarin een deel van de vrouwen nog geen uitnodiging had ontvangen. Door de borstkankersterfte in beide groepen te vergelijken (niet gescreend met niet-uitgenodigd) is nagegaan in welke mate zelfselectie aanwezig was. Als het aantal sterfgevallen

Tabel 6.1 Odds ratio gecorrigeerd voor zelfselectie bias
 Table 6.1 Odds ratio corrected for self-selection bias

Formule van Duffy Formula Duffy	$p \Psi D_i / (1-(1-p)D_i)$
Met Ψ = ongecorrigeerde odds ratio (95% CI) non-adjusted odds ratio (95% CI)	0.30 (0.14-0.63)
p = deelnamepercentage in Limburg participation rate in Limburg	0.82
D_i = correctiefactor voor zelfselectie in Limburg (95% CI) Factor for correcting self-selection (95% CI)	0.84 (0.58-1.21)
Gecorrigeerde OR (95% CI)	$0.82 \times 0.30 \times 0.84 / (1-0.18 \times 0.84)$ 0.24 (0.10-0.58)

LETB/NETB, 2014

in de nog niet uitgenodigde groep bijvoorbeeld veel lager was dan dat in de groep niet-deelnemers, dan was hieruit af te leiden dat de vrouwen die bewust niet deelnamen aan het onderzoek bij voorbaat al een hoger risico op borstkankersterfte hadden dan de vrouwen die wel deelnamen.

De uitkomst van het patiënt-controleonderzoek kan voor zelfselectie worden gecorrigeerd met behulp van de formule van Duffy (tabel 6.1) (Duffy et al., 2002). Na correctie voor zelfselectiebias was de sterftedaling in de provincie Limburg 76% (OR = 0.24, 95% CI 0.24-0.58).

In totaal zijn er voor vijf screeningsregio's in Nederland correctiefactoren berekend, die onderling van elkaar bleken te verschillen (tabel 6.2) (Paap et al., 2011). Dit toont aan dat het noodzakelijk is om per land of regio een correctiefactor voor zelfselectie te bepalen. In drie regio's, waaronder Limburg, leidt correctie voor zelfselectie niet tot een verandering van de uitkomst van het patiënt-controleonderzoek en in de andere twee regio's wordt het effect van screening groter, dat wil zeggen een iets grotere sterftereductie. Gelet op alle regionale correctiefactoren is de invloed van zelfselectie in Nederland echter gering.

Regio Zuidwest-Nederland

Het belangrijkste doel van borstkanker screening is een reductie in de borstkankersterfte. Sinds 1997 is er een significante daling in de borstkankersterfte, maar met een trendanalyse is het effect van be-

volkingsonderzoek op borstkankersterfte niet te bepalen. Daarom is een patiënt-controle (case control) studie uitgevoerd, die ook rekening houdt met de individuele screeningsgeschiedenis, behandeling en doodsoorzaak. In deze studie is de screeningsgeschiedenis van een groep vrouwen die aan borstkanker overleden zijn (cases) vergeleken met een controlegroep van vrouwen die niet aan borstkanker zijn overleden (controls).

Voor deze studie zijn data gebruikt van alle vrouwen (N=375.086) die tussen 1990 en 2003 zijn uitgenodigd om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek in de regio Zuid-West (Otto et al., 2012). In totaal zijn 755 borstkankersterfgevallen (cases) geïncludeerd (vrouwen die tussen 1995 en 2003 zijn overleden aan borstkanker). Bij elke casus zijn uit het aantal geschikte controlevrouwen 5 geselecteerd op basis van vitale status (nog in leven op de overlijdensdatum van de case), die geen borstkanker hadden vóór de diagnosedatum van borstkanker bij de case. Daarnaast moesten de controlevrouwen bij de laatste uitnodiging dezelfde leeftijd hebben als de case, hetzelfde geboortejaar, hetzelfde jaar van eerste uitnodiging en even vaak zijn uitgenodigd. In totaal leverde dit 3.739 controles op.

Van de cases was 29,8% gediagnosticeerd als gevolg van een screeningsonderzoek en 34,3% had een intervalkanker. De overige 35,9% van de diagnoses was bij vrouwen die nooit hadden deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek. Van de controlevrouwen (die

Tabel 6.2 Correctiefactoren voor zelfselectie bias voor vijf screeningsregio's in Nederland
 Table 6.2 Correction factors for self-selection bias for five screening regions in the Netherlands

Regio Region	Borstkankersterfgevallen / persoonsjaren Breast cancer deaths / person years		Rate ratio (95% CI) *
	Niet-gescreend / Not-screened	Niet-uitgenodigd / Not invited	
BBNN	36 / 73 412	702 / 917 668	0.64 (0.46 - 0.90)
SKP IKA	117 / 179 463	798 / 937 692	0.77 (0.63 - 0.93)
SKsL	39 / 63 341	189 / 282 716	0.92 (0.65 - 1.30)
SBBZWN	54 / 68 867	726 / 1 003 423	1.08 (0.82 - 1.43)
SVOKON	99 / 103 358	216 / 244 204	1.08 (0.85 - 1.37)

* Getallen staan niet voor reductie in borstkankersterfterisico als in Tabellen 6.1 en 6.3
 Does not mean reduction in breast cancer mortality risk as in Tables 6.1 and 6.3

LETB/NETB, 2014

Tabel 6.3 Odds-ratio voor het risico op borstkankersterfte, gecorrigeerd voor leeftijd bij eerste uitnodiging
 Table 6.3 Odds-ratio for risk of breast cancer death, adjusted for age at first invitation

	Cases Cases N	Controles Controls N	OR (95% CI)	OR (95% CI) gecorrigeerd* adjusted*
Niet deelgenomen Non-participants	278 (37%)	846 (23%)		
Wel deelgenomen Participants	477 (63%)	2,893 (77%)	0.45 (0.37-0.54)	0.51 (0.40-0.66)

*Gecorrigeerd voor zelf-selectie bias / *Adjusted for self-selection bias

LETB/NETB, 2014

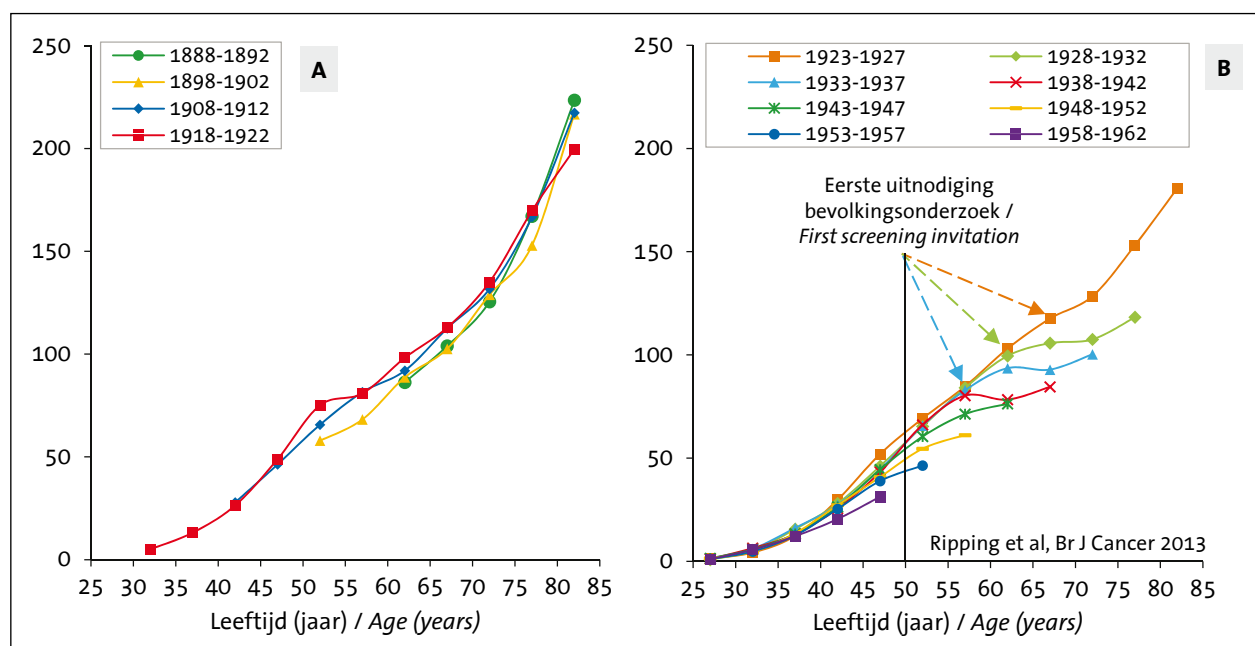
dus niet overleden zijn aan borstkanker, maar dezelfde kans hebben gehad op screening) had 18,1% nooit aan het bevolkingsonderzoek deelgenomen.

De relatie tussen deelname aan screening en risico op borstkankersterfte is geschat door de odds-ratio's (OR) te berekenen (tabel 6.3). Hieruit blijkt dat 477 (63,2%) van de cases deelgenomen hadden aan screening in de periode tot 3 uitnodigingen vóór de borstkankerdiagnose tegenover 2.893 (77,4%) van de controles. De OR was 0,45, wat een 55% reductie van de borstkankersterfte na deelname aan screening betekent. Een kanttekening hierbij is dat vrouwen die deelnemen aan screening een ander risico op het ontwikkelen van borstkanker en het sterven aan borstkanker kunnen hebben dan vrouwen die niet deelnemen. Daarom is ook in deze studie de OR gecorrigeerd voor een mogelijke zelf-selectie bias (vertekening), volgens de eerder beschreven methode (Duffy et al., 2002). Gecorrigeerd voor zelf-selectie bias is de OR 0,51, t.w. een 49% reductie in borstkankersterfte. Deze uitkomst is consistent met de resultaten van de gerandomiseerde screeningstudies en andere case-control studies.

6.2.2 Borstkankersterfte naar geboortecohorten

Vaak worden veranderingen in de borstkankersterfte in Nederland bekeken over perioden in de tijd (zie ook figuur 6.1). Er kan echter ook worden gekeken naar veranderingen in de borstkankersterfte in geboortecohorten. Een geboortecohort omvat vrouwen die in dezelfde periode zijn geboren en gevolgd worden over de tijd.

Figuur 6.3 laat de borstkankersterfte zien voor geboortecohorten die nooit zijn uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker (figuur 6.3A) en voor geboortecohorten die wel zijn uitgenodigd (figuur 6.3B). Uit figuur 6.3A wordt duidelijk dat de borstkankersterfte stijgt met de leeftijd en hoger is voor vrouwen die later zijn geboren. Daarnaast laat figuur 6.3B zien dat de borstkankersterfte na de introductie van het bevolkingsonderzoek borstkanker afneemt. Dit effect is al zichtbaar in de eerste vijf jaar na de introductie van het bevolkingsonderzoek en continueert tot voorbij de leeftijd van 75 jaar, de leeftijd waarop het bevolkingsonderzoek stopt.



Figuur 6.3 Borstkankersterftecijfers per 100 000 persoonsjaren voor geboortecohorten die (A) niet en (B) wel zijn uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek borstkanker (Ripping et al., 2013)

Figure 6.3 Breast cancer mortality rates per 100,000 person years for birth cohorts (A) uninvited and (B) invited to participate in the national mammographic screening programme (Ripping et al., 2013)

De reden waarom de borstkankersterfte boven de leeftijd van 75 jaar lager is dan dat er verwacht kan worden op basis van figuur 6.3A, is toe te schrijven aan het feit dat het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte niet direct is. Met andere woorden, vrouwen die eerder gediagnosticeerd worden door het bevolkingsonderzoek overlijden niet direct, maar een aantal jaar later of helemaal niet. De borstkankersterfte afname is daarom klein in de eerste jaren na de introductie van het bevolkingsonderzoek, maar gaat door als vrouwen niet meer worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek.

Een groot voordeel van de geboortecohort benadering ten opzichte van de meer gangbare 'leeftijd over tijd'-grafieken is dan ook dat het indirecte, uitgestelde, effect van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker beter zichtbaar en meetbaar gemaakt kan worden. Daarnaast laten deze figuren ook zien dat de borstkankersterfte reductie door het bevolkingsonderzoek niet simpel geschat kan worden door te kijken naar de borstkankersterfte in de leeftijdsgroep die wordt uitgenodigd voor screening (50-75 jaar), maar dat ook de borstkankersterfteafname bij vrouwen boven de 75 jaar meegenomen moet worden. Als laatste laat figuur 6.3B ook zien dat de borstkankersterfte bij vrouwen jonger dan 50 jaar lager is voor vrouwen die later zijn geboren. Dit kan mogelijk verklaard worden door verbeterde therapie in combinatie met vroege detectie door onder andere bewustwording en het laten maken van mammogrammen buiten het bevolkingsonderzoek.

Het blijft echter lastig om met behulp van trendstudies het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte te bepalen, gezien ook andere factoren, zoals therapie, veranderen over de tijd. Daar verandert de benadering via geboortecohorten niets aan. Voor het bepalen van het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte blijven daarom andere soorten studies, zoals case-control studies, noodzakelijk.

6.2.3 Effecten van screening en van adjuvante therapie op de borstkankersterfte

Hoewel de borstkankersterfte sinds de invoering van het bevolkingsonderzoek daalt, is deze daling niet zomaar toe te schrijven aan het bevolkingsonderzoek. In dezelfde periode zijn er ook belangrijke verbeteringen in de behandeling van borstkanker geweest, vooral wat de adjuvante therapie betreft. Daarom zijn de effecten van screening en adjuvante therapie samen geëvalueerd. In het Miscan model zijn zowel de invoering van screening als het gebruik van endocriene therapie, chemotherapie en een combinatie hiervan per leeftijdsgroep en tumorstadium gemodelleerd over de jaren heen (de Gelder, 2012). Hiermee is voorspeld dat adjuvante therapie tot een borstkankersterfte reductie van 13,9% (15,3% in de leeftijdsgroep 50-74) in 2007 heeft geleid (Figuur 6.4). Screening heeft dit verder gereduceerd met 15,7% (20,9% in de leeftijdsgroep 50-74).

Figuur 6.4

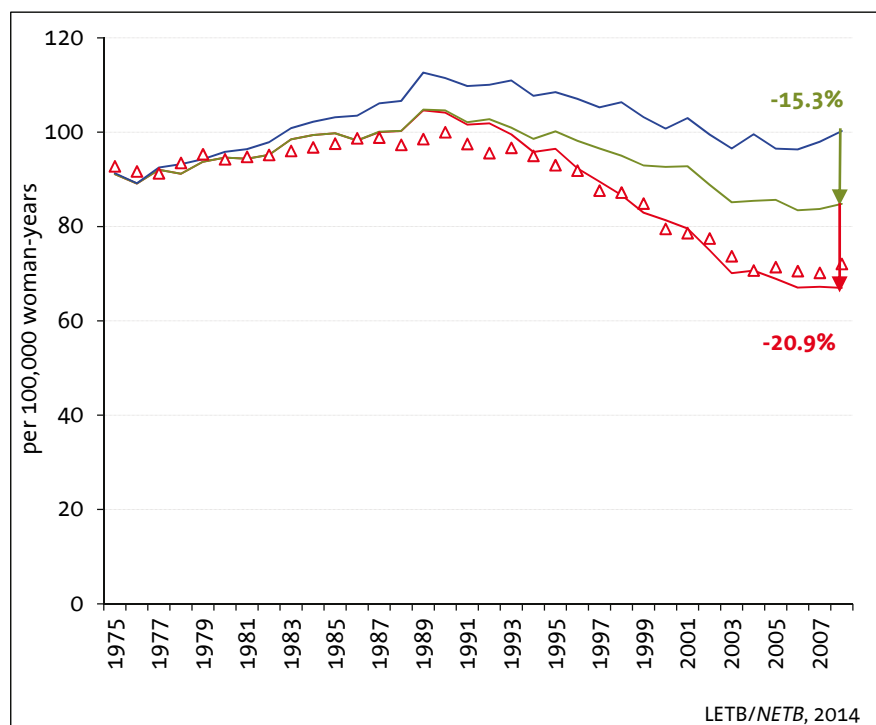
De voorspelde borstkankersterfte in de leeftijdsgroep 50-74 jaar in de volgende situaties:

- **blauwe lijn:** zonder screening en zonder adjuvante therapie
- **groene lijn:** zonder screening en met adjuvante therapie
- **rode lijn:** met screening en met adjuvante therapie
- **driehoekjes:** waargenomen borstkankersterfte

Figure 6.4

The predicted breast cancer mortality in the age group 50-74 years in the following scenarios:

- **blue line:** without screening and without adjuvant therapy
- **green line:** without screening and with adjuvant therapy
- **red line:** with screening and with adjuvant therapy
- **triangles:** observed breast cancer mortality



Literatuur

- Duffy SW, Cuzick J, Tabar L, Vitak B, Chen T, Yen M., Smith RA. Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes. *Appl. Statist* 2002; 51 (Part 2):235-243.
- Gelder R de. Predicting the benefits and harms of breast cancer screening: current debates and future directions. Proefschrift Erasmus MC Rotterdam, 2012.
- 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):1929-34.
- Otto SJ, J Fracheboud, CWN Looman, MJM Broeders, R Boer, JHL Hendriks, ALM Verbeek, HJ de Koning and the National Evaluation Team for Breast cancer screening. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417.
- Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD, Broeders MJ, de Koning HJ. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:66-73.
- Paap E, Holland R, den Heeten GJ, van Schoor G, Botterweck AAM, Verbeek ALM, Broeders MJM. A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened versus unscreened women: a case-referent study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1569-73.
- 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;18:142-6.
- Ripping TM, Verbeek ALM, van der Waal D, Otten JD, den Heeten GJ, Fracheboud J, de Koning HJ, Broeders MJ. Immediate and delayed effects of mammographic screening on breast cancer mortality and incidence in birth cohorts. *Br J Cancer* 2013;109(9):2467-71.

Kosten borstkankerscreening vanaf 2008

Zoals eerder al beschreven, heeft in de periode 2008–2012 een aantal belangrijke veranderingen in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker plaatsgevonden. Zo is de analoge screening volledig vervangen door de digitale screening. Tevens heeft een fundamentele reorganisatie van het bevolkingsonderzoek op regionaal niveau plaatsgevonden. Een van de gevolgen hiervan is, dat de regio's opnieuw zijn ingedeeld en teruggebracht van 9 naar 5. In 2012 zijn deze aanpassingen afgerond.

Bij de kostenontwikkeling kan onderscheid worden gemaakt naar regionale kosten, die door de screeningsorganisaties worden gemaakt en landelijke kosten. De landelijke kosten omvatten regie, kwaliteitsborging, monitoring en evaluatie (inclusief LRCB, ontwikkeling Digibob, LETB). Deze laatste kosten dalen licht door het wegvallen van de kosten voor Digibob na voltooiing van de digitalisering.

De kostenontwikkeling omvat 3 tendensen

- Toename aantal onderzoeken
- Reorganisatie van 9 naar 5 regio's, voltooid in 2012
- Toenemend aandeel van (duurdere) digitale screening, voltooid in 2012

Het aantal onderzoeken neemt toe waardoor de (regionale) kosten van het bevolkingsonderzoek stijgen. Vanaf 2009 vindt een reorganisatie van de regio's plaats. De regio's worden teruggebracht van 9 tot 5 regio's, wat op termijn tot een verbeterde efficiency moet leiden met lagere beheerskosten tot gevolg. Daar staat tegenover dat de invoering van de digitale screening relatief duurder is vergeleken met de tot dan toe uitgevoerde analoge screening. Aangezien beide tendensen tegelijk werkzaam zijn kunnen deze effecten niet zonder meer worden geïsoleerd.

Tabel 7.1 De kostenontwikkeling van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker 2008–2013

Table 7.1 Costs of the Dutch breast cancer screening programme 2008-2013

		2008	2009	2010	2011	2012	2013*
Regionaal <i>Regional</i>	€	47.269.503	48.254.227	51.549.186	54.352.534	61.511.150	61.949.746
Landelijk <i>National</i>	€	3.431.000	3.380.000	3.401.000	3.043.826	3.054.826	2.977.000
Totaal <i>Total</i>	€	50.700.503	51.634.227	54.905.186	57.396.360	64.565.976	64.926.746
Onderzoeken ¹ <i>Screens¹</i>	N	918.925	911.489	975.597	995.151	1.008.049	1.015.237

* Cijfers 2013 zijn verleende bedragen en ingeschat aantal onderzoeken.
Figures 2013 are estimates.

LETB/NETB, 2014
Bron / Source: RIVM 2013

¹ Aantal vastgestelde onderzoeken waarop bekostiging is gebaseerd.
Number of approved screening examinations on which costs are based.

De reorganisatie is in 2012 voltooid en daarmee zijn de beheerskosten gestabiliseerd. Tevens is de digitalisering in 2012 landelijk volledig dekkend, leidend tot een sterke toename van het aantal digitale onderzoeken (en bijbehorende afname van goedkopere analoge onderzoeken). Dit heeft vooral in 2012 een eenmalige opwaartse kostenstijging tot gevolg gehad.

Deze tendens is ook terug te vinden in de kosten per onderzoek. De regionale kosten per onderzoek nemen van 2011 naar 2012 toe van € 54,62 naar € 61,02. De bijbehorende totale kosten, inclusief landelijke component, stegen van € 57,68 naar € 64,05 per onderzoek, neerkomend op een 12% stijging. In het jaar ervoor bedroeg deze stijging 3,4%. Door de ongelijke ontwikkeling van zowel de reorganisatie als de uitrol van de digitalisering varieerden de regionale kosten per onderzoek in 2011 tussen de screeningsorganisaties van € 52,71 tot € 55,15 per onderzoek.

De regio's werden hiervoor achteraf gecompenseerd (na gecalculeerd). Vanaf 2012 wordt alleen op gere-

aliseerd volume na gecalculeerd, maar niet meer op (regionale) prijs per onderzoek. Vanaf 2012 zijn de regionale kosten per onderzoek constant. De totale kosten van het bevolkingsonderzoek worden dan nog slechts beïnvloed door de (stijgende) ontwikkeling van het aantal uitgevoerde onderzoeken.

Conclusies

- De kosten per screeningsonderzoek zijn de afgelopen jaren gestegen door de digitalisering, waarbij de reorganisatie, resulterend in lagere beheerskosten, een dempend effect op deze kostenstijging heeft gehad. Deze tegelijkertijd optredende effecten kunnen zonder nadere analyse niet uit elkaar worden gehaald.
- In 2012 zijn de totale kosten per screeningsonderzoek gestabiliseerd op € 64,-.
- De totale jaarlijkse kosten nemen na 2010 vooral toe door het stijgend aantal onderzoeken.

Tabel 7.2 De gemiddelde regionale en landelijke kosten per onderzoek 2008-2013

Table 7.2 Mean regional and national costs per screening exam, 2008-2013

		2008	2009	2010	2011	2012	2013*
Regionaal <i>Regional</i>	€	51,44	52,94	52,84	54,62	61,02	61,02
Landelijk <i>National</i>	€	3,95	3,82	3,54	3,06	3,03	2,95
Totaal <i>Total</i>	€	55,39	56,76	56,38	57,68	64,05	63,97

* Cijfers 2013 zijn verleende bedragen en ingeschat aantal onderzoeken.
Figures 2013 are estimates.

LETB/NETB, 2014
Bron / Source: RIVM 2013

Overdiagnose

Overdiagnose betekent het diagnosticeren van een aandoening zonder dat de betrokken persoon daar baat bij heeft. Mensen zonder symptomen krijgen een diagnose en worden behandeld voor een ziekte, terwijl ze achteraf gezien nooit last gehad zouden hebben van deze ziekte. De discussie over overdiagnose speelt in vele gebieden binnen de geneeskunde, zoals bij astma, schildklierproblemen en prostaatkanker. Ook bij bevolkingsonderzoek naar kanker kan er sprake zijn van overdiagnose en daardoor overbehandeling ontstaan. Dit wordt als één van de belangrijkste nadelen van bevolkingsonderzoeken beschouwd.

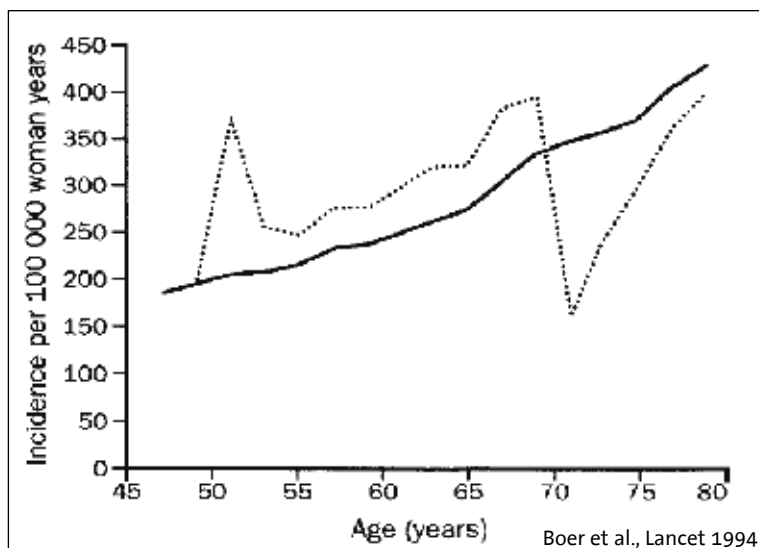
Overdiagnose van borstkanker ontstaat doordat er bij bevolkingsonderzoek tumoren worden gedetecteerd, die nooit gevonden zouden zijn als de vrouw niet had deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek. In dit geval is de tumor wel aanwezig in een pre-klinisch stadium, maar geeft deze geen klinische symptomen tijdens het leven en overlijdt de vrouw aan andere oorzaken zonder te weten dat ze borstkanker had. Vooral bij niet-invasieve tumoren (intraductaal carcinoom, DCIS) en bij langzaam groeiende invasieve tumoren, of bij tumoren die mogelijk zelfs in regressie gaan, is er kans op overdiagnose. Aangezien vrijwel alle borsttumoren worden behandeld, zal overdiagnose leiden tot onnodig behandelen (overbehandeling).

De mate van overdiagnose in een bevolkingsonderzoek is niet eenvoudig te schatten. Het is immers niet bekend of de tumor later zou zijn gediagnosticeerd wanneer de betreffende vrouw niet had deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek. Per individu is het daarom niet vooraf te bepalen of de tumor is overgediagnosticeerd. Er zijn ook nog geen tumormarkers die dit kunnen bepalen.

In de literatuur worden voor overdiagnose uiteenlopende schattingen van 0 tot 54% van alle gediagnosticeerde tumoren beschreven (Biesheuvel et al., 2007; de Gelder et al., 2011; Jorgensen & Gotzsche, 2009; Morrell et al., 2010). Dit grote verschil in schattingen wordt met name veroorzaakt door verschillen en onjuistheden in methoden om overdiagnose te schatten en verschillen in de maten waarin overdiagnose wordt uitgedrukt. In dit hoofdstuk zullen wij beschrijven hoe overdiagnose bepaald kan worden en wat de schatting is voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek.

De theorie van overdiagnose

Screening leidt tot een (tijdelijke) verhoging van de incidentie van borstkanker in de leeftijdsgroep die uitgenodigd wordt voor het bevolkingsonderzoek. Dit komt vooral door het vervroegen van de diagnose. Bij het eerste screeningsonderzoek worden tumoren gedetecteerd uit de grote groep asymptomatische, preklinische tumoren die op dat moment in de bevolking aanwezig is. Dit leidt direct tot een verhoging van de incidentie (Figuur 8.1). Ook bij vervolgonderzoeken zullen door het eerder detecteren van tumoren nog steeds meer tumoren gevonden worden dan in een situatie zonder screening. We noemen deze extra gevonden tumoren in de leeftijdsgroep waarin vrouwen worden uitgenodigd voor screening de “excess” incidentie. Als het screeningsprogramma al een aantal jaren loopt, zal in de leeftijdsgroep boven de groep die uitgenodigd wordt een lagere incidentie te zien zijn dan in een situatie zonder screening: de “deficit” incidentie. De eerder vroeg ontdekte tumoren worden niet meer (later) klinisch ontdekt. Als er geen overdiagnose zou zijn, zal de excess incidentie precies



Figuur 8.1 Schematische voorstelling van excess en deficit incidentie. De doorgetrokken lijn is de incidentie per leeftijd in een situatie zonder screening en de onderbroken lijn de incidentie per leeftijd in een situatie met screening. In de situatie waarin vrouwen tussen leeftijd 50 en 69 deelnemen aan bevolkingsonderzoek, is er voor die leeftijden een hogere incidentie (excess), vooral voor de vrouwen die voor het eerst worden uitgenodigd. Na leeftijd 70 is er een lagere incidentie (deficit). (Boer et al., 1994)

Figure 8.1 Schematic picture of excess and deficit incidence. The solid line is the incidence by age in the absence of screening and the dashed line the incidence by age in the presence of screening. When women are screened between age 50 and 69 years, the incidence will increase in that age group (excess), especially in women who are invited for the first time. After age 70 the incidence is lower (deficit). (Boer et al., 1994)

even groot zijn als de deficit incidentie. In de praktijk is dit niet het geval: we zien dat de excess incidentie iets groter is dan de deficit incidentie. Dit verschil is de overdiagnose, ofwel de extra borstkankers die zonder screening niet gediagnosticeerd zouden zijn. De duur waarmee de diagnose door screening wordt vervroegd wordt de lead-time genoemd. Deze lead-time wordt geschat op gemiddeld 2 tot 4 jaar (Duffy et al., 2008; Puliti & Paci, 2009) maar kent grote uitschieters. Randomised controlled trials zonder screening van de controlegroep vormen een geschikte setting om overdiagnose te bepalen maar zijn door het wijdverspreide gebruik van mammografie tegenwoordig niet meer haalbaar. Om die reden zijn er observatoire en simulatiestudies nodig om de mate van overdiagnostiek te kunnen schatten.

Een model voor het schatten van overdiagnose

Overdiagnose kan bepaald worden door de levensloop van niet-gescreende vrouwen te vergelijken met die van dezelfde vrouwen die wel gescreend worden. Overdiagnose kan dan gekwantificeerd worden door gebruik te maken van microsimulatie met het MISCAN model. Dit model is in de jaren '80 opgesteld door de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC en is sindsdien verder ontwikkeld en voortdurend bijgewerkt met de laatste resultaten van het Nederlandse bevolkingsonderzoek

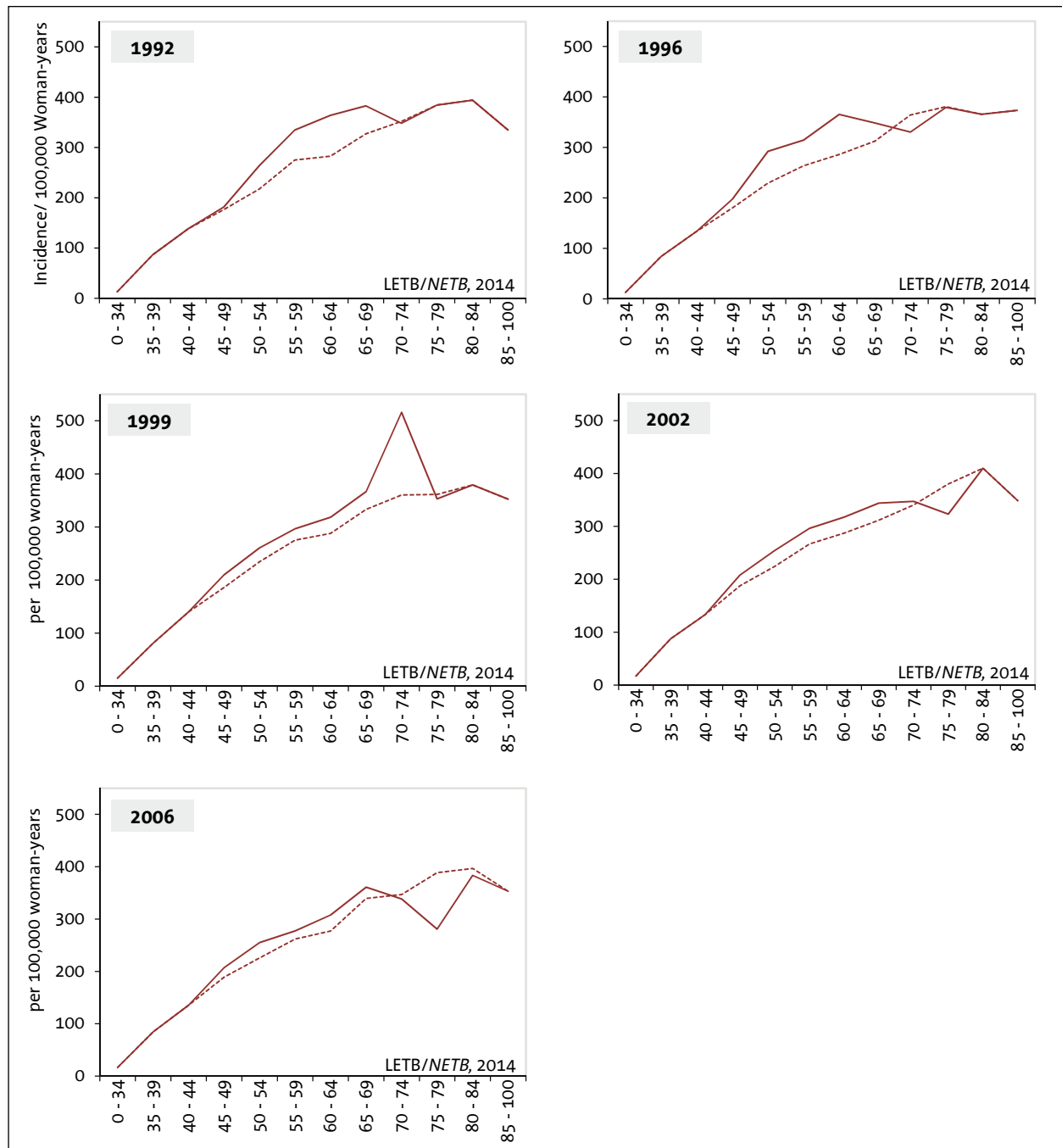
en internationale data van het effect van screening op borstkankersterfte (de Gelder et al., 2011; Groenewoud et al., 2007). Het model simuleert de levensloop van vrouwen, het beloop van borstkanker en het screeningsprogramma. Het natuurlijke beloop van borstkanker wordt gemodelleerd als progressie van preklinisch screen-detecteerbare DCIS, naar preklinisch T1A, T1B, T1C en T2+. In elk van deze preklinische stadia kan een tumor aanleiding geven tot symptomen en daarmee gediagnosticeerd worden. Vervolgens wordt het bevolkingsonderzoek gesimuleerd en wordt bij een aantal vrouwen een tumor gedetecteerd door de screening. De gemiddelde duur van de tumorstadia, de transitiekansen tussen verschillende preklinische stadia, de sensitiviteit van de screentest, de overleving na diagnose en therapie en de verbetering in de overleving vanwege detectie door screening zijn geschat met data uit het Nederlandse bevolkingsonderzoek tussen 1990 en 2006 en de Zweedse borstkankerscreeningstrials (Bjurstam et al., 2003; Nystrom et al., 2002; Tabar et al., 2000). Het model dat voor het schatten van overdiagnose in Nederland gebruikt is, heeft de Nederlandse vrouwelijke populatie leeftijd 0-100 in 1989 (het jaar voor de start van het bevolkingsonderzoek) gemodelleerd, met de opkomst per jaar en leeftijd, volgens de geleidelijke opbouw van het programma in Nederland. In het model is een stijgende achtergrondincidentie van 1.4% per jaar opgenomen, die de toename van vrouwen met risicofactoren en toegenomen alertheid op symptomen en diagnose van borstkanker weergeeft.

Het model geeft een goede schatting van de incidentie in de jaren 1990-2000. Vanaf het jaar 2000 is de geschatte incidentie iets lager dan de waargenomen incidentie.

Schattingen van overdiagnose

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek kan worden opgedeeld in drie fasen: de implementatiefase van 1990-1998 waarin vrouwen tussen 50 en 69 werden

uitgenodigd, de uitbreidingsfase van 1998 tot 2002 waarin vrouwen van leeftijd 70-74 ook werden uitgenodigd en vanaf 2002 de steady state fase, waarin het aantal screeningsonderzoeken min of meer gelijk bleef. Met het MISCAN model is voor ieder jaar een voorspelling gedaan van de incidentie in de situatie met en zonder screening per 5-jaar leeftijdsgroep tot en met 2006 (Figuur 8.2) (de Gelder et al., 2011). Vanaf het moment dat het bevolkingsonderzoek startte in 1990 nam de incidentie in de screeningsleeftijden toe.



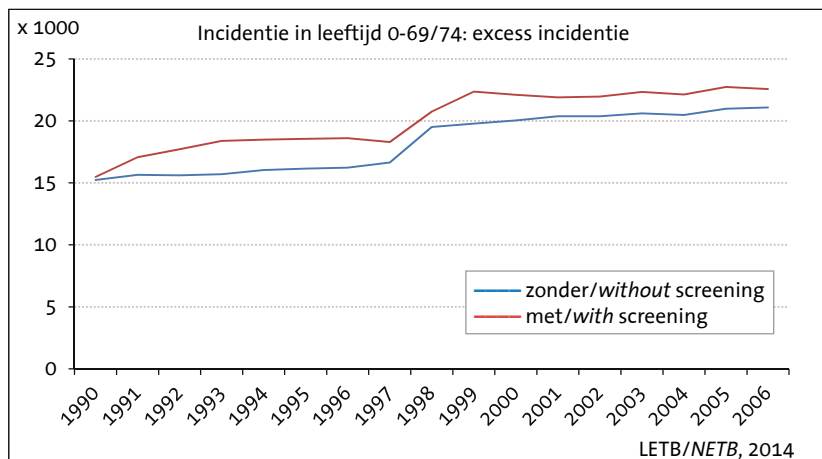
Figuur 8.2 Voorspelde borstkankerincidentie per 5-jaar leeftijdsgroep. De gestippelde lijn is de voorspelde incidentie in een situatie zonder screening, de doorgetrokken lijn de voorspelde incidentie in een situatie met screening.
 Figure 8.2 Predicted breast cancer incidence by 5-year age group. The dashed line is the predicted incidence in the absence of screening, the solid line in the presence of screening.

Aan het eind van de implementatiefase nam deze excess incidentie wat af (Figuur 8.3) en begon de deficit incidentie toe te nemen (Figuur 8.4). De uitbreiding van het programma naar 74 jaar zorgde voor een grote toename van de incidentie in de leeftijdsgroep 70-74. Hierdoor nam de excess incidentie weer toe en de deficit incidentie af. In de steady state fase is er een afname van de excess incidentie in de screeningsleeftijd en een toename van de deficit incidentie in de leeftijdsgroepen 74-79 en 80-84.

Het aantal overgediagnosticeerde tumoren is berekend door het verschil te nemen tussen excess incidentie en deficit incidentie. Dit is vervolgens uitgedrukt als percentage van alle gedetecteerde tumoren.

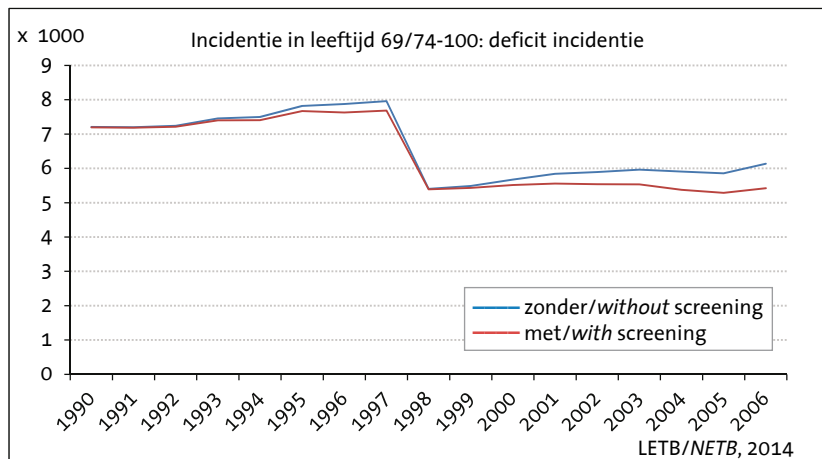
Figuur 8.3
Voorspeld aantal borstkankers met en zonder screening in de leeftijdsgroep tot de laatste screening (0-69 jaar tot 1998 en 0-74 jaar vanaf 1998). Het verschil is de excess incidentie.

Figure 8.3
Predicted number of breast cancers in the presence and absence of screening in the age group until the age of last screen (0-69 years until 1998 and 0-74 years from 1998). The difference is the excess incidence.



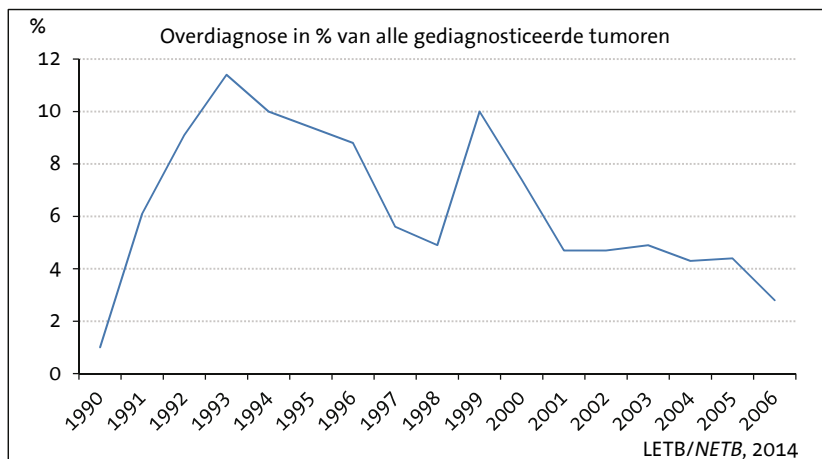
Figuur 8.4
Voorspeld aantal borstkankers met en zonder screening in de leeftijdsgroep boven die waarin vrouwen gescreend worden (69-100 jaar tot 1998 en 74-100 jaar vanaf 1998). Het verschil is de deficit incidentie.

Figure 8.4
Predicted number of breast cancers in the presence and absence of screening in the age group above the age of last screen (69-100 years until 1998 and 74-100 from 1998). The difference is the deficit incidence.

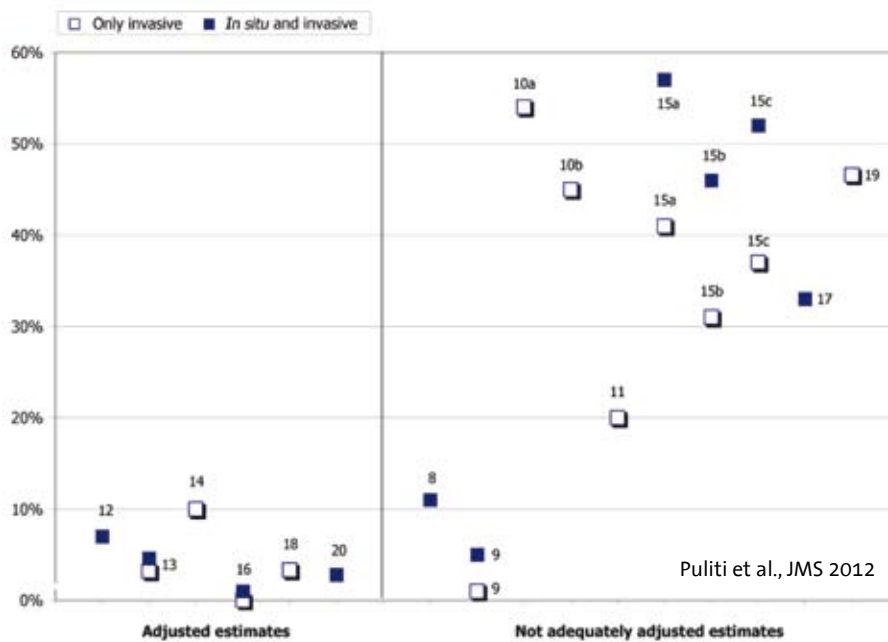


Figuur 8.5
Geschatte overdiagnose als percentage van alle tumoren die zonder screening gediagnosticeerd zouden zijn in leeftijd 0-100.

Figure 8.5
The estimated overdiagnosis as percentage of all tumors that would have been diagnosed in the absence of screening in the ages 0-100.



In de implementatiefase nam het percentage overdiagnose toe van 1% van alle gedetecteerde tumoren tot 11% in 1993. Hierna nam de overdiagnose af tot 5% voordat de uitbreiding naar leeftijd 74 startte. Deze uitbreiding resulteerde in een hoger percentage overdiagnose van 10% in 1999. Daarna is de overdiagnose afgenomen tot 2,8% in 2006 (Figuur 8.5). Mogelijk zal de overdiagnose nog iets verder afnemen. De schatting van overdiagnose is dus sterk afhankelijk van de fase in de implementatie van het bevolkingsonderzoek en tot op welk moment gegevens beschikbaar zijn voor een juiste analyse. Voor een goede schatting moet het bevolkingsonderzoek al een aantal jaar in een steady state fase zijn.



Figuur 8.6 Overdiagnoseschattingen van de studies die wel en niet goed corrigeren voor een stijgende achtergrond incidentie en lead time (Puliti et al., 2012).

Figure 8.6 Estimates of overdiagnosis from studies in which the increasing background incidence and lead time divided in correctly adjusted estimates and not adequately adjusted estimates (Puliti et al., 2012).

Een andere veel gebruikte maat om overdiagnose in uit te drukken is als het percentage van het aantal gedetecteerde tumoren van vrouwen in de leeftijd waarop ze uitnodigingen voor het bevolkingsonderzoek ontvangen. Met hetzelfde model als hiervoor besproken is deze schatting voor Nederland 9,7% in 2006.

Overdiagnose in observationele studies

Recent is een literatuurstudie gepubliceerd, waarin alle 13 observationele studies naar overdiagnose in het bevolkingsonderzoek borstkanker in Europa op een rij zijn gezet (Puliti et al., 2012). Voor iedere studie is overdiagnose uitgedrukt als percentage van de verwachte incidentie in een situatie zonder screening en is geïnventariseerd of de studies gecorrigeerd voor de twee belangrijke vormen van bias of vertekening in de schatting van overdiagnose: een stijging van de onderliggende borstkankerincidentie en de lead time. Hieruit bleek dat studies die op een goede manier gecorrigeerd voor deze twee vormen van bias een veel lagere overdiagnose schatten, tussen de 0 en 10% (Figuur 8.6). Studies die niet of niet goed gecorrigeerd kwamen uit op overdiagnoseschattingen tussen de 0 en 54%. Een onafhankelijk review panel in het Verenigd Koninkrijk, dat in 2011 was ingesteld om de voor- en nadelen van borstkankerscreening te evalueren, concludeerde dan ook dat observationele studies niet altijd op correcte manier overdiagnose schatten (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012).

Conclusie

Het aandeel van de door het bevolkingsonderzoek overgediagnosticeerde borstkankers bedraagt 2,8% van alle borstkankers die jaarlijks in Nederland worden gevonden. De hogere schattingen van dit aandeel in de literatuur berusten vaak op een niet juiste correctie voor de toename van de onderliggende borstkankerincidentie en het verschil tussen excess en deficit incidentie (de lead time).

Literatuur

- 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;8:1129-38.
- Boer R, Warmerdam P, de Koning H, van Oortmarssen G. Extra incidence caused by mammographic screening. *Lancet* 1994;343:979.
- Bjurstaam N, Bjorneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nystrom L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafstrom LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Save-Soderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97:2387-96.
- Duffy SW, Lynge E, Jonsson H, Ayyaz S, Olsen AH. Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer screening. *Br J Cancer* 2008;99:1176-8.
- 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;33:111-21.

- Groenewoud JH, Otten JDM, Fracheboud J, Draisma G, van Ineveld BM, Holland R, Verbeek ALM, de Koning HJ. Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammography screening in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2001;102:211-218.
- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778-86.
- Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587.
- Morrell S, Barratt A, Irwig L, Howard K, Biesheuvel C, Armstrong B. Estimates of overdiagnosis of invasive breast cancer associated with screening mammography. *Cancer Causes Control* 2010;21:275-82.
- Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E, Group EW. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:42-56.
- Puliti D, Paci E. The other side of technology: risk of overdiagnosis of breast cancer with mammography screening. *Future Oncol* 2009;5:481-91.
- Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Krussemo UB, Tot T, Smith RA. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38:625-51.

Screeningsuitkomsten

Informatie voor populatie, subgroep en individuele deelnemer

De uitkomsten van de mammografische screeningsonderzoeken zijn apart per screeningsronde te bepalen, maar ook zijn trends over de rondes heen te beschouwen. Dit gebeurt op het niveau van de gescreende populatie.

Een andere ingang van evaluatie is de individuele deelnemer. Met longitudinale data-analyses wordt dan in kaart gebracht als vrouwen het volledige traject doorlopen van 13 screeningsonderzoeken vanaf leeftijd 50 tot 75. Als tussenvariant van evaluatie zijn de screeningsuitkomsten te zien voor subgroepen qua risico op borstkanker. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan groepen met mammografische dense patronen. Dit betreft ongeveer 15 tot 20% van alle deelnemende vrouwen. Mammografische densiteit bemoeilijkt de beoordeling van het mammogram met als gevolg een minder goede accuratesse (meer fout-positieve en fout-negatieve uitslagen) en vormt tevens een risicofactor voor borstkanker.

In dit hoofdstuk worden de screeningsuitkomsten geanalyseerd op deze drie niveaus van totale gescreende populatie, subgroep en individuele deelnemers.

Hierbij is gebruikt gemaakt van het longitudinale datamateriaal van het Nijmeegse bevolkingsonderzoek vanaf 2000.

9.1 Prestatie van de screeningstest op populatieniveau

In Tabel 9.1 staan de belangrijkste Nederlandse screeningsuitkomsten 1990-2009 op populatieniveau samengevat weergegeven (zie ook Hoofdstukken 2 – 5). In de periode 1998-2001 is het verwijsperscentage voor de gescreende vrouwen aanzienlijk lager dan in 2009: 1,2% tegenover 1,9%. De toename van dit percentage is het gevolg van een ruimer verwijspolitiek naar aanleiding van een landelijke evaluatiestudie, en van de geleidelijke invoer van de digitale screening. (Verbeek et al., 2013)

Het percentage vrouwen bij wie een mammacarcinoom wordt gedetecteerd is ook gestegen van 0,5% naar 0,6%. Tegelijkertijd daalt door het ruimere verwijspolitiek de positief voorspellende waarde van de screeningsmammografie van 42 naar 30%.

Tabel 9.1 Uitkomsten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland, periode 1998-2001 en 2009
Table 9.1 Breast cancer screening outcomes in the Netherlands, period 1998-2001 and 2009

Uitkomst % / Outcome %	Periode / Period	
	1998-2001	2009
Opkomst / Participation	78,7	81,5
Huisartsverwijzing / Referral recommendation	1,2	1,9
Invasief onderzoek / Invasive assessment	0,7	0,9
Detectie van mammacarcinoom / Screen detected cancer	0,5	0,6
Foutpositieve mammografie-uitslag / False positive result	0,7	1,3
Intervalkanker / Interval cancer	0,2	0,2

LETB/NETB, 2014

De ScreeningsOddsRatio (SOR) is een maat die in één getal het screenend vermogen van een screeningstest uitdrukt. Het geeft de verhouding weer van de kans (Odds) op het hebben van de ziekte bij een positieve testuitslag ten opzichte van deze kans (Odds) bij een negatieve testuitslag. Hoe hoger de SOR, des te beter is het onderscheidend vermogen van een screeningstest. Een SOR van b.v. 200 betekent dat bij iemand met een positieve testuitslag de kans op het hebben van de ziekte tweehonderd keer groter is dan bij iemand met een negatieve testuitslag.

De SOR is een samengestelde maat waarin het detectiecijfer van borstkanker, de incidentie van intervalekankers en de frequentie van foutpositieve en terechtpositieve mammografie allen zijn verwerkt. In plaats van de ziektefrequentie (zie Tabel 9.1) wordt echter de *odds* ('wedverhouding') gebruikt, t.w. de verhouding van de ziektefrequentie en het complement ervan. De screeningsuitkomsten van Tabel 9.1 worden in Tabel 9.2 weergegeven als borstkankerfrequentiecijfers zowel voor verwezen als voor niet-verwezen vrouwen. Daarmee zijn *odds* op borstkanker uit te rekenen en de oddsratio.

Voor verwezen vrouwen is de odds op borstkanker gelijk aan 0,5% / 0,7%. Voor niet-verwezen vrouwen is de odds op borstkanker gelijk aan 0,2% / 98,6%. Beide odds-en kunnen vervolgens op elkaar worden gedeeld: dit is de Odds Ratio. Deze screenings Odds Ratio of SOR komt dan neer op SOR = 352. De interpretatie hiervan is dat verwijzing de aanwezigheid van borstkanker 352 keer zo waarschijnlijk maakt als niet-verwijzing.

Voor *diagnostische* tests die in de hedendaagse klinische praktijk gangbaar zijn, zijn SOR's in de orde van grootte van 2-20 normaal. Voor de screeningssituatie wil men evenwel een SOR >200 zien, anders ontstaan er ongewenste situaties met teveel verwijzing en een slechte predictieve waarde van de screeningstest. De SOR van de mammografische screeningstest in Nederland in 1998-2001 is volgens dit criterium prima te noemen. De lagere waarde van SOR=226 in 2009 wordt veroorzaakt doordat het cijfer voor een foutpositieve verwijzing in 10 jaar tijd bijna verdubbeld is van 0,7 naar 1,3%.

Tabel 9.2 Verwijzing en borstkankerdiagnose bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland in de periode 1998-2001 en in 2009 weergegeven per 100 gescreende vrouwen

Table 9.2 Referral recommendations and screen detected breast cancer in the Netherlands, period 1998-2001 and 2009 per 100 screened women

Verwijzing % / Referral %	Borstkanker < 2 jr na screening / Breast cancer < 2 yrs after screening					
	1998-2001			2009		
	Ja / Yes	Nee / No	Totaal / Total	Ja / Yes	Nee / No	Totaal / Total
Ja / Yes	0,5	0,7	1,2	0,6	1,3	1,9
Nee / No	0,2	98,6	98,8	0,2	97,9	98,1
Screening Odds Ratio (SOR)	(0,5/0,7) : (0,2/98,6)			(0,6/1,3) : (0,2/97,9)		
SOR	= 352			= 226		

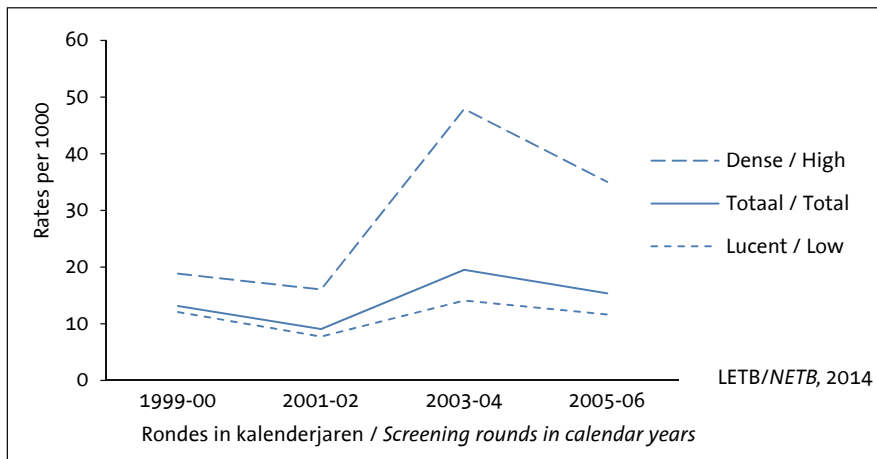
LETB/NETB, 2014

9.2 Subgroep analyse: Invloed van mammografische densiteit op de SOR

Mammogrammen zijn qua mammografische densiteit te onderscheiden naar een dens patroon, met mammografisch gezien dichte structuren door aanwezigheid van veel klier- en bindweefsel in de mammae, en naar een lucent patroon, dat 'oplicht' door het relatief ruimschoots aanwezige vetweefsel ten opzichte van weinig klier- en bindweefsel. Met data-materiaal afkomstig uit de voormalige SVOKON-regio uit de periode 2001-2002 werd in geval van dense patronen een SOR=339 berekend. Bij lucente patronen was de SOR=915. De overall SOR was in die periode 518.

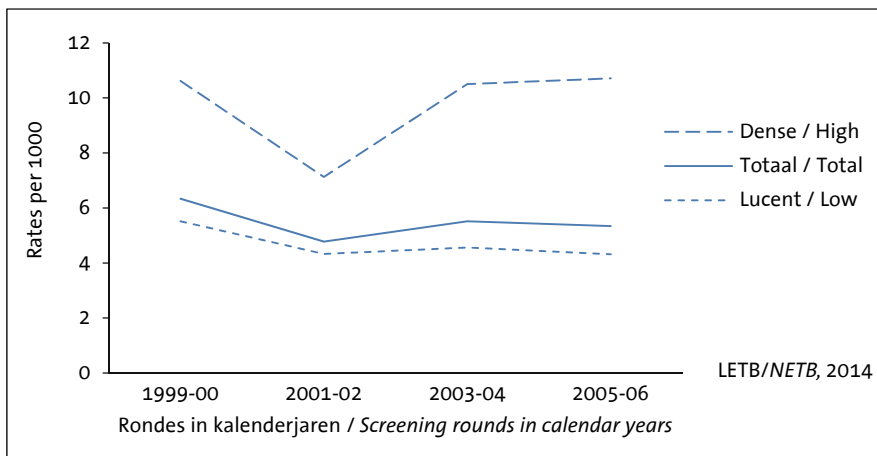
Met onderstaande Figuren 9.1 t/m 9.3 geven wij een update ten opzichte van de SVOKON-studie, met recenter datamateriaal, afkomstig van de vier Nijmeegse screeningsronden van 1999-2000 t/m 2005-2006. De invloed van mammografische densiteit wordt verkend voor het verwijscijfer, detectiecijfer en de incidentie van intervalekankers.

Zoals eerder gememoreerd kunnen we detectiecijfer, incidentie van intervalekanker en foutpositieve uitslagen (respectievelijk verwijscijfers) samenvatten in de SOR. Voor lucente en dense borstpatronen is dat samengevat weergegeven in Tabel 9.3. De tendens is duidelijk: waar de totale sensitiviteit rond de 70% ligt, de specificiteit boven de 99% uitkomt en de SOR 'rond' de 200 ligt, zijn de getallen bij dense patronen op het screeningsmammogram ongunstiger dan bij de lucente borstpatronen, waar de screeningsperformance meer dan goed is.



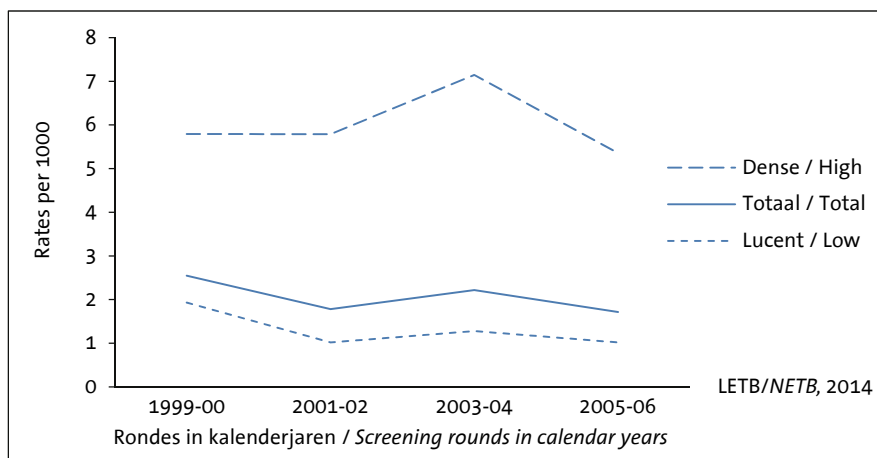
Figuur 9.1
Verwijscijfers screeningsonderzoek bij vrouwen met dense of lucente patronen, 1999-2006.

Figure 9.1
Referral recommendations for women by mammographic density, 1999-2006.



Figuur 9.2
Detectiecijfers screeningsonderzoek bij vrouwen met dense of lucente borst patronen, 1999-2006.

Figure 9.2
Detection rates for women by mammographic density, 1999-2006.



Figuur 9.3
Incidentiecijfers intervaltumoren bij vrouwen met dense of lucente patronen, 1999-2006.

Figure 9.3
Incidence of interval breast cancer for women by mammographic density, 1999-2006.

Tabel 9.3 Invloed van mammografisch borstpatroon op de sensitiviteit, specificiteit en ScreeningsOddsRatio van de mammografie gemiddeld over de periode 1999-2006.

Table 9.3 Influence of mammographic density on mammographic sensitivity, specificity and the ScreeningOddsRatio, averages 1999-2006.

Sensitiviteit / Sensitivity	Totaal / Total	70%
	lucent	80%
	dense	60%
Specificiteit / Specificity	Totaal / Total	99,3%
	lucent	99,7%
	dense	98,5%
SOR	Totaal / Total	400
	lucent	600
	dense	200

LETB/NETB, 2014

9.3 Intervalkankers in populatie en subgroep

Naarmate men screent met een gevoeligere screeningstest zullen meer en kleinere tumoren ontdekt worden en zal het aantal intervalkankers naar verwachting dalen. Met Nijmeegs datamateriaal van de screeningsronden van 1999-2006 is onderstaande Figuur 9.4 gemaakt over de cumulatieve incidentie van intervalkanker per 1000 gescreende vrouwen over 24 maanden na een negatieve screeningstest.

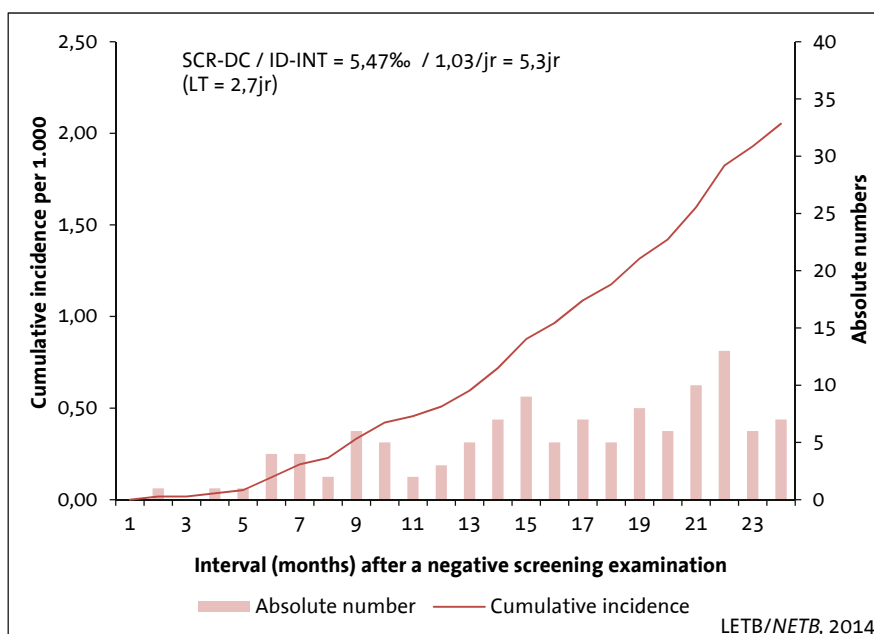
De intervalcarcinomen komen geleidelijk aan weer opzetten en dit cumuleert uiteindelijk binnen twee jaar tot een incidentie van 2 per 1000. De kans op een intervalcarcinoom is hiermee 0,2% voor de gescreende vrouwen met een negatief screeningsmammogram.

Uit dit plaatje valt niet te halen of het een bij screening gemist carcinoom is of dat het een 'de novo' tumor betreft. Om dit uit te maken is revisieonderzoek noodzakelijk, zoals het LRCB praktiseert bij haar periodieke visitatieronden langs de centrale leeseenheden. In geval van 'de novo' tumoren is de tumor bij het screeningsonderzoek nog niet in de preklinische detecteerbare fase, maar heeft kennelijk wel een dusdanig snelle ontwikkelingsgang, dat hij zich als intervalkanker manifesteert.

In Figuur 9.5 is het optreden van intervalkanker apart weergegeven voor de verschillende borstpatronen (dens en lucent) van de vrouwen. De cumulatieve incidentie is 1,3 per 1000 voor vrouwen met lucent borstweefsel tegenover 6,0 per 1000 voor vrouwen met dens borstweefsel.

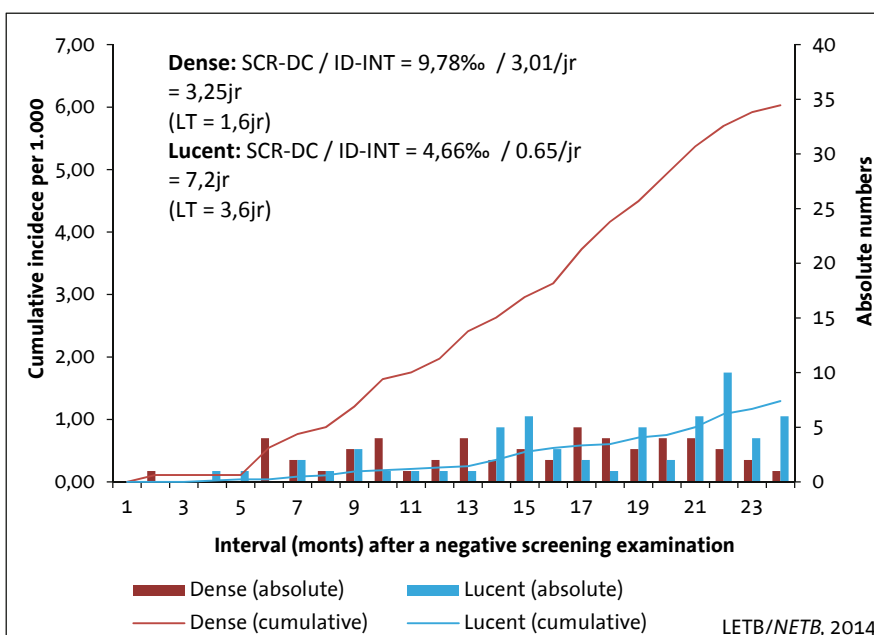
Figuur 9.4
Cumulatieve incidentie intervaltumoren per 1.000 gescreende vrouwen (lijn) en absoluut aantal intervaltumoren gedurende de 24 maanden na een screeningsonderzoek (staafjes). SCR-DC = detectiecijfer screeningstumoren, ID-INT = incidentiedichtheid intervaltumoren, LT = lead time.

Figure 9.4
Cumulative incidence of interval breast cancer per 1.000 screened women (line) and absolute numbers (bars) in 0-24 months after a negative screening examination. SCR-DC = screen detected breast cancer rate, ID-INT = incidence density interval breast cancer, LT = lead time.



Figuur 9.5
Cumulatieve incidentie intervaltumoren per 1.000 gescreende vrouwen (lijn) en absoluut aantal intervaltumoren naar mammografische densiteit gedurende de 24 maanden na een negatief screeningsonderzoek (staafjes). SCR-DC = detectiecijfer screeningstumoren, ID-INT = incidentiedichtheid intervaltumoren, LT = lead time.

Figure 9.5
Cumulative incidence of interval breast cancer per 1.000 screened women (line) and absolute numbers (bars) by mammographic density in 0-24 months after a negative screening examination. SCR-DC = screen detected breast cancer rate, ID-INT = incidence density interval breast cancer, LT = lead time.



Met de aantallen intervalkankers gedeeld door het aantal observatiejaren voor de gescreende vrouwen wordt de incidentiedichtheid berekend. Het detectiecijfer gedeeld door deze incidentiedichtheid is een maat voor de duur van de detecteerbare preklinische fase. Deze bedraagt voor de vrouwen met een dens borstpatroon 3,25 jaar tegen meer dan 7 jaar in geval van een lucent patroon. Het is hiermee evident dat de screeningstest beter presteert voor de laatste groep; ruim drie kwart van de deelneemsters heeft een mammografisch lucent borstpatroon. Deze getallen betekenen ook dat de lead-time, het aantal jaren dat door screening de diagnose eerder wordt gesteld, groter is bij lucente patronen dan wanneer sprake is van kanker dat zich in een mammografisch dense omgeving ontwikkelt.

Lead-time als alternatieve prestatiemaat

De opzet van screening is om sterfte aan borstkanker te voorkomen door zo veel mogelijk borstkankers zo vroeg mogelijk te ontdekken, of ingewikkelder gezegd, de bedoeling is zo veel mogelijk borstkanker eerder te gaan ontdekken vergeleken met het moment van symptomatische diagnose. Waar symptomen doorgaans optreden bij een tumordiameter van 20 mm, is het de vraag wat de screenings-sensitiviteit is ten aanzien van preklinisch detecteerbare carcinoomen met bijvoorbeeld een omvang van 15 mm of bij een doorsnee van 10 mm c.q. 5 mm.

Men kan ook de vraag stellen hoeveel eerder al die screen-detected tumoren van doorsnee 5, 10, 15 etc. mm feitelijk ontdekt zijn; en ook hoeveel zij maximaal theoretisch eerder (in jaren uitgedrukt) ontdekt hadden kunnen worden (als participanten bij wijze van spreken elke dag gescreeend zouden worden). De theoretische waarde verwijst naar de duur van de preklinische detecteerbare fase van de carcinoomen. Dit is hierboven al aangeroerd bij de Figuren 9.4 en 9.5.

De verdeling van het feitelijk 'eerder ontdekt zijn' wordt gedekt met het begrip 'lead-time'. Als een-

voudige vuistregel geldt dat de lead-time (denk aan 2-3 jaar) de helft is van de duur van de preklinische detecteerbare fase (PKDF, bijvoorbeeld 4-6 jaar). In werkelijkheid zijn de lead-times (groeisnelheden) exponentieel verdeeld. Bij een beter presterend screeningsonderzoek, zijn LT en PKDF groter. En hiermee zal de verwachte borstkankersterftevermindering ook gunstiger zijn.

Voor onderbouwing van deze laatste uitspraak moet de lead-time als maat voor prestatie van de screeningstest ook extern gevalideerd zijn op de borstkankersterftereductie. Als je over longitudinale epidemiologische cijfers beschikt van vrouwen met een screeningscarcinoom respectievelijk met een intervalcarcinoom is het geen probleem om tot goede schattingen van de lead-time te komen, hetgeen overigens nu op landelijk en regionaal niveau binnen bereik is gekomen. Dan kunnen op (sub)regionaal niveau lead-time en SOR adequaat berekend worden.

9.4 Individueel risico op borstkanker

Screening op borstkanker wordt onder meer gelegitimeerd doordat het een belangrijk volksgezondheidsprobleem betreft en eveneens een hoge individuele impact heeft. In 1990, bij de start van het bevolkingsonderzoek, zijn in Nederland 8.451 vrouwen gediagnosticeerd met invasief borstkanker en 258 met ductaal carcinoma in situ. Twintig jaar later in 2010 gaat het al om 13.257 resp. 1.760 vrouwen. Door dit soort incidentieaantallen op te splitsen naar leeftijd en te koppelen aan bevolkingsaantallen zijn incidentiecijfers te berekenen. Met deze leeftijdsspecifieke incidentiecijfers zijn volgens de methode gebruikt in de publicatie van Ellen Paap (Paap et al., 2008) individuele kansen op borstkanker te bepalen. In Tabel 9.4 hebben wij dit geactualiseerd voor Nederland.

Het life-time risico op borstkanker stijgt van 11% in 1991 naar bijna 16% in 2011. Voor 50-jarige vrouwen is het risico thans 13,5%. Ook 70-jarigen hebben

Tabel 9.4 Risico om gediagnosticeerd te worden met borstkanker (invasief en in situ)
Table 9.4 Life-time risk for breast cancer diagnosis (invasive and in situ)

Jaar Year	Startleeftijd Starting age	Risico op borstkanker (95%-BI) Life-time risk of breast cancer (95%-CI)
1991	0 jaar / year	11,2% (10,9-11,4)
	50 jaar / year	9,5% (9,3-9,7)
	70 jaar / year	5,1% (4,9-5,3)
2001	0 jaar / year	13,8% (13,6-14,1)
	50 jaar / year	11,9% (11,6-12,1)
	70 jaar / year	6,3% (6,1-6,6)
2011	0 jaar / year	15,7% (15,5-16,0)
	50 jaar / year	13,5% (13,3-13,8)
	70 jaar / year	7,0% (6,8-7,2)

LETB/NETB, 2014

met 7% nog steeds een redelijke kans op borstkanker. Over dezelfde periode is de kans op borstkankeroverlijden – bepaald met dezelfde methode - gedaald van 4,7% naar 3,7%. Hiervan is echter niet af te leiden wat de reductie van de sterftkans als gevolg van het bevolkingsonderzoek is.

De veranderingen in risico hebben ontegenzeggelijk te maken met het bevolkingsonderzoek voor 50-75 jarigen. De uitkomsten van de screening in termen van individuele kansen gecumuleerd over 13 screeningsronden worden in de volgende paragraaf belicht. Niet alleen de kans op ontdekking van kanker bij screening, ook de kans op een verwijzing, op een foutpositieve screeningstest over het hele traject en een intervalkanker wordt beschouwd.

9.5 Informatie voor de uitgenodigde vrouwen: cumulatieve kansen

Deze paragraaf is gebaseerd op *Likelihood of early detection of breast cancer in relation to false-positive risk in life-time mammographic screening: population-based cohort study* (Otten JDM, Fracheboud J, den Heeten GJ, Otto SJ, Holland R, de Koning HJ, Broeders MJM, Verbeek ALM. *Annals of Oncology*, 2013 met Editorial van Njor SH en von Euler-Chelpin M).

Cumulatieve kans op (screenings)carcinoom en foutpositieve verwijzing bij 'trouwe' participanten

In Nederland ontvangen alle vrouwen in de leeftijd 50-75 jaar elke twee jaar een uitnodiging om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek; dit komt neer op maximaal 13 keer in hun totale "screeningsleven". In 2011 werden van elke 1000 gescreende vrouwen 21 vrouwen verwezen voor nader onderzoek, waarbij blijkt dat bij 6 van deze 21 verwezen vrouwen borst-

kanker aanwezig is (terechtpositieve verwijzing) en bij 15 niet (een foutpositieve verwijzing). Maar wat zijn nu de cumulatieve individuele kansen op de verschillende screeningsuitkomsten bij deelname aan 13 opeenvolgende screeningsonderzoeken? Deze informatie is van belang om mee te wegen bij individuele beslissingen om al dan niet deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek en ook bij beleidsbeslissingen voor de inrichting en organisatie plus financiering van een landelijk of regionaal bevolkingsonderzoek. Om die kansen te berekenen hebben we gebruik gemaakt van data uit het Nijmeegse screeningsprogramma over de periode 1975-heden.

De kansen op verschillende screeningsuitkomsten over 13 screeningsronden zijn geschat voor een historisch cohort, een recent cohort met analoge mammografie gebaseerd op 5 volledige rondes en een cohort dat werd gescreend met digitale mammografie op basis van een pilot-studie.

Cumulatieve screeningsuitkomsten over 13 rondes: historisch cohort

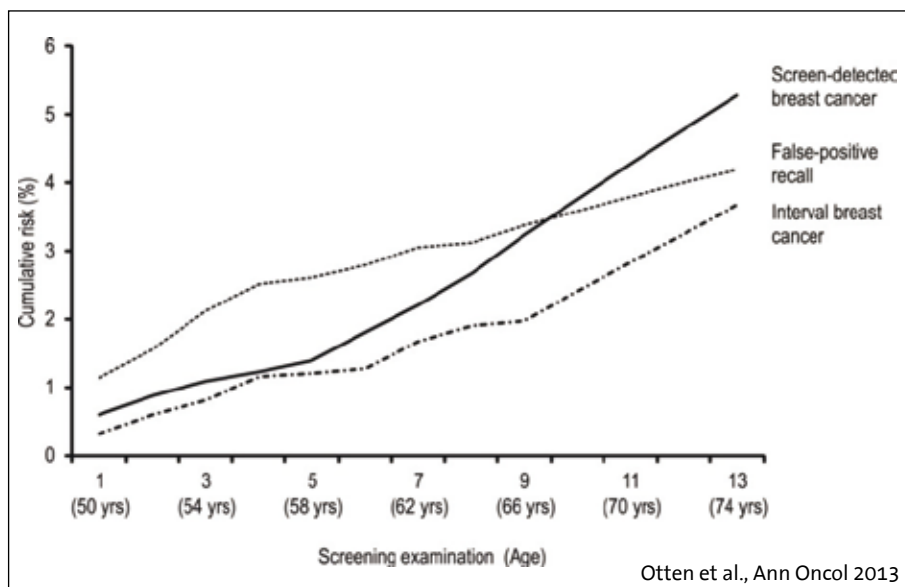
In 1975 namen 3.539 vrouwen van rond de 50 jaar deel aan het Nijmeegse screenings-programma. Gedurende de opvolgende 24-jaar (13 screeningsrondes) werden 157 vrouwen eenmalig en 4 vrouwen tweemaal verwezen, hetgeen resulteerde in de detectie van 74 vrouwen met borstkanker. Achtenveertig vrouwen werden met borstkanker gediagnosticeerd in het interval tussen 2 screeningsonderzoeken (intervalcarcinoom).

De gecumuleerde kansen op een screeningscarcinoom, een intervalcarcinoom of een foutpositieve verwijzing over de 13 opeenvolgende rondes zijn weergegeven in Figuur 9.6.

Bij het eerste screeningsonderzoek was de kans op een foutpositieve verwijzing hoger dan de kans om ontdekt te worden met borstkanker (1,1% vs. 0,6%),

Figuur 9.6
Leeftijd gerelateerde cumulatieve risico's op foutpositieve verwijzing in relatie tot screenings- en intervalcarcinomen (historisch cohort)

Figure 9.6
Age related cumulative risks of false-positive referral in relation to screen-detected and interval cancers (historical cohort).



terwijl op lange termijn het risico op borstkanker juist hoger was (4,2% vs. 5,3%). Het risico op een intervalcarcinoom was over de rondes vrij stabiel en bedroeg na 13 rondes 3,7%.

Cumulatieve kansen (na 13 screeningsonderzoeken): historisch cohort versus huidige deelnemers

Tabel 9.5 laat de cumulatieve kansen zien voor verschillende eindpunten met in kolom 2 het historisch cohort (13 rondes startend in 1975), kolom 3 de meer recente (1997-2006) periode met analoge screening en in kolom 4 een schatting voor de digitale screeningssituatie.

Vergeleken met de historische data van het proefbevolkingsonderzoek (de eerste decennia van het Nijmeegse programma), is de cumulatieve kans over 13 screeningsonderzoeken om minstens eenmaal verwezen te worden gestegen van 9,3% naar 14,5%. Dit resulteerde eveneens in een stijging van de cumulatieve kans op tenminste één foutpositieve uitslag van 4,2% tot 7,3%. Deze 7,3% is nog steeds veel lager dan in de ons omringende landen waar een foutpositief percentage van meer dan 20% wordt gevonden in de analoge mammografie (Hofvind et al., 2012); zie Figuur 9.7 voor de cumulatieve kansen op een foutpositieve verwijzing in een aantal buitenlandse studies (bolletjes) en de verschillende scenario's (lijnen). De verschillen tussen de landen worden voornamelijk verklaard uit verschillen in verwijzpercentages (Njor et al., 2007 en Fletcher et al., 2005).

De verwachting is dat met de komst van de digitale screening de gecumuleerde kans op een foutpositieve verwijzing zal toenemen tot ongeveer 16% - NL-u in Figuur 9.7 - nog steeds beneden het peil van de an-

dere landen, waar foutpositief percentages van 30% of meer worden gezien (Del Turco et al., 2007 en Sala et al., 2009).

De cumulatieve kans op een terechtpositieve uitslag (borstkanker bij screening ontdekt) is heden ten dage met 6,9% ongeveer even groot als voor een foutpositieve verwijzing (7,3%). Bij de eerste screening is de verhouding tussen een terecht- en een foutpositieve uitslag 1 op 2. Deze verhouding wordt dus gunstiger naarmate de vrouw vaker een screeningsonderzoek heeft ondergaan. Daarbij komt dat de lange termijn kans op een invasief screeningscarcinoom van < 15 mm tumorgrootte, is gestegen van 2,3% naar 3,7%. Vrouwen met een dergelijke kleine tumorgrootte hebben een normale levensverwachting (Otten et al., 2010). Dit betekent dat (met een juiste therapie) zo'n 67% (3,7%/5,5%, Tabel 9.5 huidig cohort) van de vrouwen met een invasief screeningscarcinoom een zelfde levensverwachting hebben als vrouwen zonder borstkanker.

De geschatte cumulatieve kans op een intervalcarcinoom is gedaald tot 2,9% heden ten dage, terwijl dat in de eerste decennia van het Nijmeegse proefbevolkingsonderzoek nog 3,7% was. Dit geeft een gunstiger verhouding van screeningscarcinoom en intervalcarcinoom (was 3:2 en wordt nu 5:2).

Al met al heeft het beleid vaker te gaan verwijzen een hogere cumulatieve kans opgeleverd op detectie van vroege borstkanker en een verminderd risico op een intervalcarcinoom, overigens wel ten koste van een geringe verhoging van het risico op minstens één foutpositieve uitslag die verder zal stijgen in de digitale situatie en bij verder stijgende verwijzscijfers.

Tabel 9.5 Cumulatieve risico's voor verwijzing en borstkanker diagnose voor een 50 jarige vrouw gebaseerd op 13 screeningsonderzoeken

Table 9.5 Cumulative risks for recall and breast cancer diagnosis for a 50 year old woman based on 13 screening examinations

	Long-term risks early period* (95% CI)	Extrapolation of the rates in current cohort† (95% CI)	Expected figures in digital mammography‡
Recall	9.3% (7.8 to 10.7)	14.5% (11.5 to 17.5)	22.2%
Screen-detected breast cancer	5.3% (4.1 to 6.5)	6.9% (4.2 to 9.6)	7.1%
invasive	4.4% (3.2 to 5.7)	5.5% (3.1 to 7.9)	5.6%
invasive cancer <15 mm	2.3% (1.5 to 3.2)	3.7% (0.9 to 6.4)	data not available
Interval cancer	3.7% (1.5 to 5.8)	2.9% (1.5 to 4.2)	data not available
False-positive recall	4.2% (3.3 to 5.1)	7.3% (5.5 to 9.0)	16.1%
invasive assessment† 1st exam	0.8% (0.5 to 1.1)	0.9% (0.7 to 1.1)	data not available
invasive assessment 13 exams	2.4% (1.7 to 3.1)	2.6% (1.7 to 3.4)	data not available

LETB/NETB, 2014

* Early period (historical cohort): first screening in 1975, extrapolation for 13 examinations are based on 10 examinations.

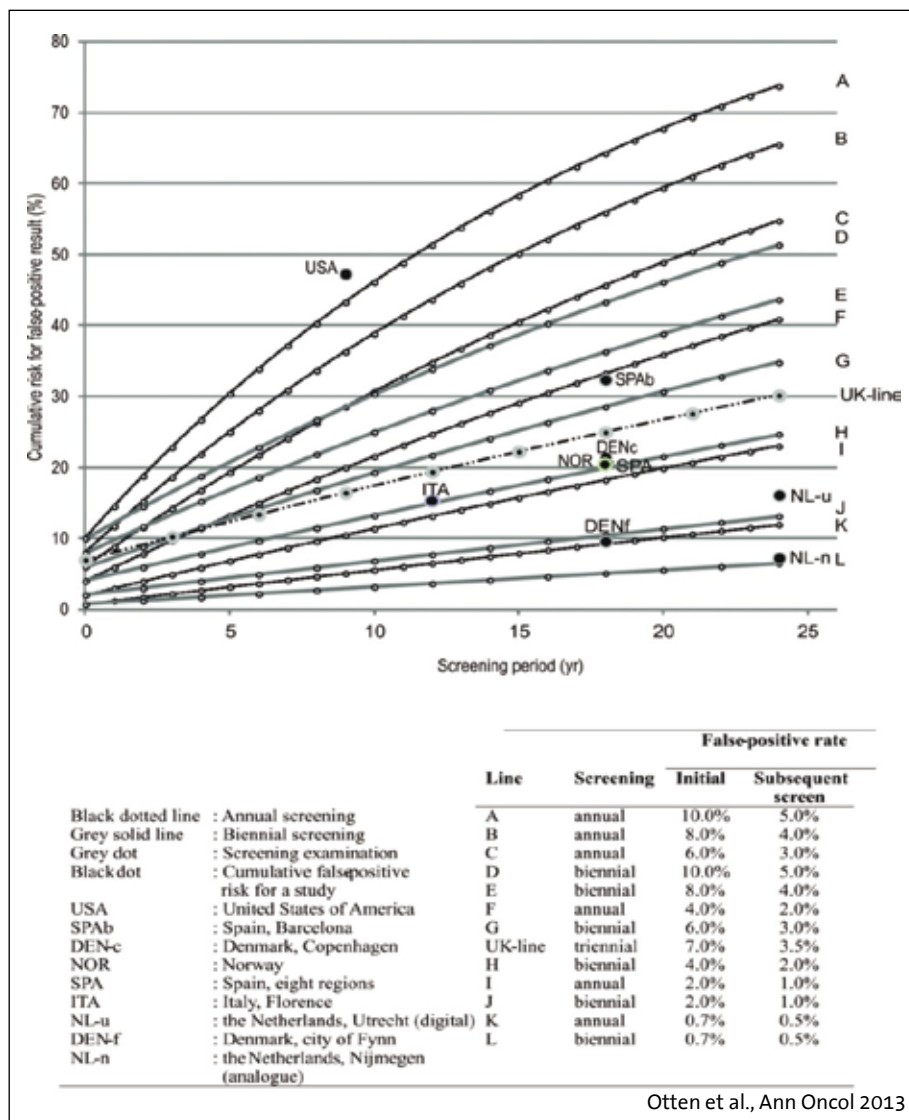
† Current cohort: first screening examination in the period 1997–2006, extrapolation for 13 examinations are based on observations of 5 examinations from the early and current screening period.

‡ Invasive work-up: invasive clinical examination like fine needle aspiration cytology, core needle biopsy or surgical biopsy.

§ Calculation based on figures from a digital pilot study from Netherlands, Utrecht. See original article (Otten et al., 2013).

Figuur 9.7
 Cumulatieve risico op fout-positieve verwijzing voor verschillende scenario's (lijnen met open bolletjes, rates afkomstig van IARC Handbooks of Cancer Prevention. Studies (gesloten bolletjes) cf. supplementary Table 2, te bekomen via Annals of Oncology online)

Figure 9.7
 Cumulative risk of false-positive recall for various scenarios (lines, rates originating from IARC Handbooks of Cancer Prevention. Studies (black dots), cf. supplementary Table 2, available at Annals of Oncology online)



9.6 Samenvatting

- Trendstudies naar incidentie van ziekte behandelen de situatie op bevolkingsniveau, maar er is ook vraag naar individuele risicoschattingen. “Alles valt of staat met juiste informatieverstrekking aan de deelnemende en doorverwezen vrouwen door de betrokken zorgprofessionals”, zie een Ingezonden reactie op Verbeek et al., 2013. Het antwoord hierop is aldus: Gaat een 50-jarige vrouw aan haar reeks van 13 mammografische screeningsonderzoeken tot leeftijd 75 beginnen, dan ligt het volgende in het verschiet: 6,9% kans dat er bij haar een carcinoom bij screening wordt ontdekt; 7,3% kans op een foutpositieve verwijzing en 2,9% kans op een intervalekanker.
- Uit de evaluatie van de landelijke en regionale screeningsgegevens komt informatie over de omvang van bedoelde en onbedoelde effecten van screening naar voren. Het zou handig zijn om in 1 maat of getal de ‘performance’ van de screenings-

mammografie weer te geven om hiermee vergelijkingen in de tijd en tussen regio's of binnen subgroepen overzichtelijk te maken. In het XIe LETB-rapport (2005) is daartoe de SOR of Screenings Odds Ratio geïntroduceerd. De SOR voor de 15-20% van de deelnemers met zgn. mammografisch dense patronen is duidelijk lager dan voor vrouwen met lucent borstpatroon. Soortgelijk SOR-onderzoek nu in Nederland volledig sprake is van digitale screening is aanbevelingswaardig.

- Vervolgens besteedden wij aandacht aan een andere prestatie maat die meer anticipeert op de sterftevermindering. Met epidemiologische informatie over detectiecijfers en intervalekancercijfers zijn schattingen te maken over de duur van de preklinische detecteerbare fase en van de lead-time. Hoe beter we met de screeningstest in staat zijn carcinomen nog vroeger of eerder te ontdekken en te behandelen vergeleken met het moment dat het carcinoom tot symptomen aanleiding zou geven, des te waarschijnlijker wordt het dat overlij-

den door mammapcarcinoom wordt voorkomen. Er werd een duidelijke relatie gevonden tussen lead-time en mammografische densiteit.

- Met transversale data-analyse op geaggregeerd populatieniveau en met longitudinale individuele data-analyse is beleidsrelevante informatie te genereren en achtergrondinformatie voor allen die overwegen wel of niet aan de screening deel te nemen. De betekenis van mammografische dense borstpatronen is hierboven uitgewerkt. Eenzelfde soort evaluatie is van belang met betrekking tot zaken als co-morbiditeit, borstkanker in de familie, SES en stad/platteland of andere regio-kenmerken. Hiermee is het onderwerp risicostratificatie op de agenda is gekomen.

Literatuur

- Del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S et al. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *Am J Roentgenol*. 2007;189:860-6.
- Fletcher SW, Elmore JG. False-positive mammograms - can the USA learn from Europe? *Lancet* 2005;365(9453):7-8.
- Hofvind S, Ponti A, Patnick J et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:57-66.
- Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). Fracheboud J, Otto SJ, Draisma G, Groenewoud JH, van Ineveld BM, Broeders MJM, et al. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland LETB(XI); 2005. Rotterdam: afd. MGZ, Erasmus MC en UMC St Radboud Nijmegen; 2005.
- Njor SH, Olsen AH, Schwartz W et al. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen*. 2007;14:94-7.
- Njor SH, von Euler-Chelpin M. Information to women invited to mammography screening. *Annals of Oncology*. 2013; 10:2467-8.
- Otten JD, Broeders MJ, den Heeten GJ et al. Life expectancy of screen-detected invasive breast cancer patients compared with women invited to the Nijmegen screening program. *Cancer*. 2010;116:586-91.
- Otten JDM, Fracheboud J, den Heeten GJ et al. Likelihood of early detection of breast cancer in relation to false-positive risk in life-time mammographic screening: population-based cohort study. *Annals of Oncology*. 2013; 10:2501-6.
- Paap E, Broeders MJM, Schoor G van, Otten JDM, Verbeek ALM. Large increase in a Dutch woman's lifetime risk of developing breast cancer. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 1485-7.
- Ripping TM, Verbeek AL, van der Waal D, Otten JD, den Heeten GJ, Fracheboud J, de Koning HJ, Broeders MJ. Immediate and delayed effects of mammographic screening on breast cancer mortality and incidence in birth cohorts. *Br J Cancer*. 2013;109:2467-71.
- Sala M, Comas M, Macià F et al. Implementation of digital mammography in a population-based breast cancer screening program: effect of screening round on recall rate and cancer detection. *Radiology*. 2009;252:31-9.
- Vainio H, Bianchini F. Effectiveness of screening; Hazards (risks) of screening. *Breast Cancer Screening*. Lyon: IARC Press. 2002:135-56.
- Verbeek ALM, Broeders MJM, Otto SJ, Fracheboud J, Otten JDM, Holland R, Heeten GJ den, Koning HJ de. Effecten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013; 157: A5218.

Beschouwende samenvatting

Kanker is doodsoorzaak nummer één in Nederland. De meest voorkomende vorm van kanker bij de vrouw is borstkanker. 29% van alle kankers bij vrouwen betreft een vorm van borstkanker. Eind jaren tachtig was het “life-time” risico om aan borstkanker te overlijden voor een vrouw in Nederland bijna 5%. In de afgelopen vijftientig jaar kon borstkanker steeds beter worden behandeld, en kon door de invoering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker de diagnose bij steeds meer vrouwen vroegtijdiger worden vastgesteld. Uit gerandomiseerd onderzoek en observationele studies is onomstotelijk vast komen te staan dat vroegtijdige behandeling effectiever is dan late behandeling. De kans op uitzaaiingen, die niet meer te genezen zijn, is aanzienlijk kleiner bij een kleine tumor dan bij een grote tumor. Chirurgische verwijdering als de tumor nog klein is, verkleint die kans op uitzaaiingen. Verbeteringen in behandeling helpen de genezingskans van (micro-) uitzaaiingen te vergroten, maar deze hebben (afhankelijk van de leeftijd) ongeveer evenveel effect op de overleving als vroeg-opsparing.

Er is een continu debat over de voor- en nadelen van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. En terecht. Het Nederlandse programma kost bijna 65 miljoen Euro per jaar, te weten 64 Euro per onderzoek. Bijna 1,3 miljoen vrouwen krijgt een uitnodiging, hetgeen betekent dat 31% van de vrouwelijke bevolking tot de doelpopulatie behoort. Deze vrouwen hebben het recht om te weten waarover ze beslissen, als ze overwegen in te gaan op de uitnodiging voor een gratis screeningsonderzoek. Hierdoor is er behoefte aan een meer uitgebreide LETB-rapportage waarin de belangrijkste voor- en nadelen worden beschreven. Dit 13e evaluatierapport, in 2014, geeft de resultaten weer van 15 miljoen screenings die inmiddels

in Nederland zijn uitgevoerd sinds de start van het bevolkingsonderzoek in 1990.

Hoewel er in andere landen misschien inmiddels zeker zoveel screenings zijn uitgevoerd, is het niveau waarop we het Nederlandse programma kunnen evalueren uitzonderlijk. Het gaat dan o.a. om opkomst, verwijzingen, detectiecijfers en stadia van ontdekking. Dankzij de Nederlandse infrastructuur van individuele uitnodigingen, waarvan de gegevens, na toestemming, gekoppeld kunnen worden met gegevens uit de screeningsbestanden, de Kankerregistratie en van het CBS (meer dan 95% complete follow up), is het mogelijk ook de allerbelangrijkste uitkomstmaten te evalueren. Hierdoor kunnen er een aantal cruciale vragen worden gesteld en beantwoord. Hoeveel van de borstkankersterftedaling in Nederland is een gevolg van vroegtijdige detectie en behandeling? Hoeveel borstkankers missen we bij de screening? Hoeveel vrouwen krijgen een diagnose van (en behandeling voor) borstkanker die ze zonder deelname aan het bevolkingsonderzoek niet hadden gekregen?

Door een landelijke koppeling was het dit keer voor het eerst mogelijk de consequenties van vrouwen die in 2004-2009 gescreend waren tot twee jaar na hun laatste uitnodiging te meten. Daarnaast onderging het bevolkingsonderzoek enkele ingrijpende wijzigingen, zoals een reorganisatie tot vijf screeningsregio's, verandering van radiologenmaatschappen die de screeningsfoto's beoordelen, en de complete overgang naar digitale screening.

In de periode 1990-2011 ging 80% van de uitgenodigde vrouwen in op de uitnodiging. Aanvankelijk werd slechts 0,8% voor verder onderzoek verwezen, maar inmiddels is dit 2,1%, naar internationale maatsta-

ven nog steeds een zeer bescheiden verwijspercentage. Er zijn 3 duidelijke redenen aan te geven voor deze verandering door de tijd: invoering van screening voor vrouwen van 69-74, een bewust beleid om meer vrouwen met subtiele mammografische afwijkingen door te sturen (als resultaat van een studie naar een optimalisering van het programma [LETB, 2002]), en de invoering van digitale screening.

De opkomst wordt sinds 2007 gekenmerkt door een lichte daling, van 82,4% naar 79,6% in 2012, waarvoor we geen eenduidige oorzaak kunnen aanwijzen. In de nieuw uitgenodigde groep vrouwen van 49-51 jaar zien we in 2012 voor het eerst weer een stabilisatie van het opkomstcijfer. Belangrijker dan de opkomst zelf vinden we de vraag of Nederlandse vrouwen goed zijn geïnformeerd om hun keuze te bepalen wel of niet deel te nemen. Uit een steekproef is gebleken dat dit inderdaad het geval was: 88% nam een goed-geïnformeerde keuze (van Agt et al., 2012).

In totaal is over de geëvalueerde periode bij ruim 78.000 vrouwen borstkanker via de screening ontdekt. Bijna 80% van deze kankers zijn invasief slechts 2 cm of kleiner in doorsnede, of betreffen een niet-invasieve borstkanker. 40% betreft zelfs invasieve tumoren van 1 cm of kleiner, of niet-invasieve, die door palpatie niet ontdekt kunnen worden. Ook vertoont 75% van de invasieve tumoren geen uitzaaiingen naar de lymfklieren. We zien dan ook dat de stijgende trend in het vóórkomen van lymfklier-positieve (N+) tumoren (leeftijd 49-69) sinds 2001 is veranderd in een stabiel cijfer, terwijl het vóórkomen van lymfklier-negatieve (N-) tumoren blijft stijgen. In het algemeen is er een stijging van het vóórkomen van borstkanker (onafhankelijk van het bevolkingsonderzoek) in Nederland van ongeveer 1,4% per jaar als gevolg van veranderingen in risicofactoren.

Na de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek betreft 88% van alle screeningen zogenaamde vervolgonderzoeken (voor vrouwen die reeds eerder gescreend zijn). We willen ons in deze samenvatting m.n. richten op deze vervolgscreeningen (uitgevoerd binnen de reguliere 2,5 jaar na een vorige screening). In de meest recente periode 2007-2011 hebben bijna 4 miljoen reguliere vervolgscreeningen plaatsgevonden. Het verwijscijfer is licht gestegen van 1,5% naar 1,7%, en de detectie van borstkanker van 5 per 1000 gescreenden naar 6 per 1000 gescreenden. De stijging betreft voornamelijk kleine invasieve tumoren (T1a,b; 1 cm en kleiner) en niet-invasieve tumoren (DCIS).

De kans dat borstkanker wordt vastgesteld bij een vrouw die wordt doorverwezen (en al eerder heeft meegedaan) is 33% en is recent redelijk stabiel gebleven. Aanvankelijk leidde de introductie van digitale screening tot een forse stijging in het aantal verwijzingen. Bij de vrouwen die worden verwezen en die

geen borstkanker blijken te hebben, kan borstkanker nu in twee-derde van de gevallen met zeer grote zekerheid met niet-invasieve (beeldvormende) diagnostiek worden uitgesloten.

Bij screening gaat het erom een scherpe selectie te maken tussen personen die een hoog risico op de ziekte hebben, en doorgestuurd moeten worden voor (terechte) nadere diagnostiek, en personen die een relatief laag risico lopen, en nu geen verwijzing zouden moeten krijgen. Meer vrouwen doorsturen kan tot meer vroegtijdige ontdekking en behandeling van borstkanker leiden, maar teveel vrouwen doorsturen leidt tot ongerustheid en onnodige diagnostiek bij vrouwen met een laag risico. Weinig vrouwen doorsturen voorkomt dit laatste, maar voorkomt mogelijk ook tijdige detectie van borstkanker van vrouwen die wel risico lopen en profijt van vroegtijdige behandeling kunnen hebben. In Nederland ligt de drempel voor doorverwijzen relatief hoog, door centrale trainingen bij accreditatie voor de Nederlandse screening, door de radiologen zelf en feedback over verwezen en niet-verwezen vrouwen. Hoe goed doet het Nederlandse bevolkingsonderzoek het op dit punt nu?

Het blijkt – bij de *vervolgscreeningen* in de periode 2004-2009 – dat van de 1000 gescreende vrouwen 984 vrouwen terecht meteen een goed bericht krijgen (“er is bij u geen verdenking op borstkanker geconstateerd”). Bij 5 vrouwen wordt, na verdere diagnostiek borstkanker ontdekt. 3 Vrouwen worden verwezen voor een verdenking die uiteindelijk na (naald)biopsie goedaardig blijkt te zijn (“fout-positieve biopsie”), en bij 2 vrouwen wordt in de 2 jaren na de borstfoto toch nog borstkanker ontdekt.

Niet alle borstkankers die in het screeningsinterval na een negatieve screeningsuitslag aan het licht komen, zijn borstkankers die het bevolkingsonderzoek heeft gemist. Er zijn borstkankers die toen, tijdens het laatste screeningsonderzoek, met de bestaande technieken nog niet zichtbaar waren, maar inmiddels gegroeid zijn en ontdekt konden worden. De test-sensitiviteit, de gevoeligheid van de test om aanwezige borstkanker daadwerkelijk te ontdekken, ligt in het Nederlandse bevolkingsonderzoek op 88% of meer. Met de digitale screeningen is deze licht gestegen. De test-specificiteit, de mate waarin het Nederlandse bevolkingsonderzoek in staat is vrouwen zonder borstkanker ook niet door te sturen voor verder onderzoek, ligt heel hoog op 99%. Het betekent ook dat een verwijzing de aanwezigheid van borstkanker bij die vrouw meer dan 200 keer zo waarschijnlijk maakt als bij een niet-verwezen vrouw.

Deze berekeningen en uitspraken waren alleen mogelijk door een grootschalige individuele koppeling

van screeningsbestanden aan gegevens van de Landelijke Kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), welke een zeer tijds- en arbeidsintensieve onderneming is geweest. Maar als gevolg hiervan konden gegevens over bijna 12.000 vrouwen met een borstkanker-diagnose tussen twee screenings in (intervalkanker) geanalyseerd worden. Over de tijd is de intervalkanker-frequentie licht gestegen van 2,0 per 2.000 vrouw-jaren “at risk” naar 2,3 per 2.000 vrouw-jaren “at risk”. Maar aangezien het risico op borstkanker geleidelijk is toegenomen, mag men ook een geringe stijging van borstkankers – ook in een screeningsinterval - verwachten. Het blijkt dat de programma-sensitiviteit (“hoe goed doet het 2-jaars programma het?”) zich heeft gestabiliseerd, en in recente jaren zelfs licht is verbeterd.

Wat zijn de uiteindelijke voordelen van dit beleid op de borstkankersterfte? En kan men dat wel bepalen? De borstkankersterfte onder vrouwen is in de afgelopen jaren gelukkig gedaald, zowel onder jongere vrouwen als vrouwen van middelbare en oudere leeftijd. In de voor bevolkingsonderzoek uitgenodigde leeftijdsgroep was echter tot de start van het bevolkingsonderzoek in Nederland sinds 1969 een stijging zichtbaar. Maar dergelijke trendanalyses zijn niet in staat vast te stellen welke oorzaak hieraan ten grondslag ligt. In meer verfijnde analyses op gemeenteniveau, hebben we kunnen vaststellen dat de geringe (0,3%) jaarlijkse toename in de borstkankersterfte onder vrouwen van 55-74 verandert in een aanzienlijke (1,7%) jaarlijkse daling, en dat het knikpunt voor alle gemeentes in Nederland direct na start van screening in de gemeentes is (Otto et al., 2003). Indien we op nog verfijnder niveau gaan kijken, namelijk op individueel niveau, dan blijkt in ons land dat de kans om aan borstkanker te overlijden de helft is voor gescreende vrouwen (als gevolg van vroegtijdigere ontdekking en behandeling) t.o.v. vrouwen die niet naar het bevolkingsonderzoek zijn gegaan. Er is dan al gecorrigeerd voor een eventueel hoger risico bij niet-deelnemende vrouwen. Klinische studies uit Nederland laten inmiddels ook zien dat de factor “deelname aan bevolkingsonderzoek” een onafhankelijke (gunstige) prognostische factor is (Mook et al., 2011): d.w.z. dat een vrouw met een door de screening ontdekte borstkanker een gunstigere overleving heeft dan wanneer de tumor klinisch in hetzelfde stadium wordt ontdekt.

Maar de behandeling van borstkanker is tegelijkertijd toch ook verbeterd? In bovengenoemde analyses kan het specifieke effect van screening, en daarmee vroegtijdigere behandeling van kleinere borstkankers worden aangetoond. Een andere manier van analyseren betreft het tegelijkertijd modelleren van screening en behandeling in de Nederlandse bevol-

king op basis van gerandomiseerd effect-onderzoek (zowel screening als behandeling) en daadwerkelijk gegeven behandelingen en ontvangen screenings. Het blijkt dan dat in de leeftijdsgroep 50-74 jaar de sterfte met minstens 15% gedaald is door verbeterde behandelingen, en met 21% door vroegtijdigere detectie. In de gehele vrouwelijke bevolking van 0-100 jaar betekent dit naar schatting op dit moment 700 voorkomen sterfgevallen per jaar door verbeterde behandeling (inclusief op jongere leeftijd) en 775 voorkomen sterfgevallen door het landelijk bevolkingsonderzoek (50-74 jaar). Op dit moment is de kans op overlijden aan borstkanker voor de Nederlandse vrouw, ondanks het toegenomen vóórkomen van borstkanker, gedaald tot onder de 3%.

Wat zijn de grootste nadelen van het bevolkingsonderzoek? Het (achteraf) onnodig ontdekken van borstkanker is een groot nadeel. Bij een effectieve screening wordt de diagnose vervroegd, maar dat betekent ook dat heel langzaam groeiende borstkankers ontdekt kunnen worden, die anders niet aan het licht waren gekomen (bijvoorbeeld omdat de vrouw eerder aan een andere ziekte overlijdt). In statistieken betekent dit dat bij start van screening er altijd een belangrijke toename van ontdekte borstkankers moet zijn, die nadat de doelgroep niet meer wordt uitgenodigd gecompenseerd wordt door een daling in klinisch vastgestelde borstkankers. Daarvoor moet het programma wel in een stabiele fase zijn beland. Voor Nederland kon de echte mate van een dergelijke (achteraf) onnodig ontdekte kanker daarom pas vanaf 2006 worden berekend, en bedraagt 3% van alle borstkankers die in dat jaar in Nederland zijn gediagnosticeerd, of maximaal 10% van de bij screening ontdekte borstkankers.

Het niet-invasieve ductaal-carcinoma-in-situ (DCIS) is met name verantwoordelijk voor deze diagnoses, wat we daarom ook wel overdiagnose noemen. Dit vanwege het feit dat deze er gemiddeld lang over doet om invasief te worden en waarbij de minst kwaadaardige varianten voor een aanzienlijk deel zich niet tot een invasieve en daarom gevaarlijke tumor zullen ontwikkelen. Bij de digitalisering is er een sterke toename van DCIS, tot 20-25% van de ontdekte borstkankers. Voor een deel van deze laesies en vooral op relatief jongere leeftijd, voorkomt ingrijpen de progressie tot een fatale invasieve vorm, maar voor de meeste gevallen van DCIS is dit onduidelijk. Het zou dus wenselijk zijn een gerandomiseerde studie te starten, waarbij niet alle via bevolkingsonderzoek ontdekte vormen van DCIS meteen hoeven te worden behandeld en kunnen worden vervolgd.

In 2012 rapporteerde een onafhankelijke commissie in het Verenigd Koninkrijk over de bewijskracht van screening op borstkanker (in het Verenigd Ko-

ninkrijk). De conclusie was helder: er is belangrijke gezondheidswinst te behalen. Er zijn ook nadelen (Marmot et al., 2012). Voor veel vrouwen wegen de voordelen zwaarder dan de nadelen. Een aantal belangrijke gepubliceerde studies met zeer hoge schattingen over overdiagnose, of zeer lage schattingen van effect, werden door de commissie als niet-solide beschouwd. De uiteindelijk gepresenteerde verhouding tussen voor- en nadelen was voornamelijk gebaseerd op de gerandomiseerde studies uit het verleden, werden berekend voor het programma in het Verenigd Koninkrijk (met meer verwijzingen en minder frequente screenings), maar betrokken de huidige resultaten in lopend bevolkingsonderzoek vrijwel niet in de analyses.

De hier gepresenteerde resultaten over 15 miljoen screenings in Nederland en een onafhankelijke evaluatie van kernindicatoren en –uitkomsten laten een gunstige verhouding tussen voor- en nadelen van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland zien. De Gezondheidsraad onderschrijft dit in zijn recent uitgekomen evaluatie, waarbij de Nederlandse LETB-resultaten zijn gewogen. Wij adviseren vrouwen hier hun eigen afweging in te maken. De screening heeft voor de meeste vrouwen die participeren geen consequenties. Een zeer kleine proportie ondervindt nadelen ervan, en een iets grotere proportie zeer belangrijke voordelen. Bij uitnodiging is echter niet te voorspellen wie bij welke groep hoort.

Literatuur

- Agt H van, Fracheboud J, van der Steen A, de Koning H. Do women make an informed choice about participating in breast cancer screening? A survey among women invited for a first mammography screening examination. *Patient Education and Counseling* 2012;89:353-9.
- Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) en Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB). Landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland: Optimalisatiestudie 1999-2001. Rotterdam / Nijmegen, februari 2002.
- Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening). The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2010;380:1778-86. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61611-0.
- Mook S, van 't Veer L, Rutgers EJ, Ravdin PM, van de Velde AO, van Leeuwen FE, Visser O, Schmidt MK. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:585-97.
- Otto SJ, J Fracheboud, CWN Looman, MJM Broeders, R Boer, JHL Hendriks, ALM Verbeek, HJ de Koning and the National Evaluation Team for Breast cancer screening. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417.



Bijlagen

Met ingang van 1 januari 2010 zijn 21 screeningsorganisaties voor baarmoederhals- en borstkankerscreening gefuseerd tot vijf nieuwe stichtingen voor kankerscreening die zich elk op een regio richten: Noord, Oost, Zuid, Zuid-West en Midden-West.

Stichting voor kankerscreening	Beoordelingseenheden vanaf 2012* in:
Bevolkingsonderzoek Noord Queridolaan 5 Postbus 425 9700 AK Groningen	Groningen Meppel
Bevolkingsonderzoek Oost Zutphenseweg 51 7418 AH Deventer Postbus 2107 7420 AC Deventer	Apeldoorn Doetinchem Nijmegen
Bevolkingsonderzoek Zuid • Locatie Eindhoven Postbus 690 5600 AR Eindhoven Larixplein 5 5616 VB Eindhoven • Locatie Maastricht Australiëlaan 12 6199 AA Maastricht-Airport	Maastricht Breda Eindhoven Venlo
Bevolkingsonderzoek Zuid-West Postbus 91163 3007 MD Rotterdam Maasstadweg 124 3079 DZ Rotterdam	Den Haag (tot 2013: Leiden) Dordrecht Goes Rotterdam
Bevolkingsonderzoek Midden-West Hoogoorddreef 54-e 1101 BE Amsterdam	Amsterdam Amsterdam Utrecht

* ooit in totaal 28 beoordelingseenheden

	1990-1997 ¹	1998-2006	2007	2008	2009	2010	2011	1990-2011
Doelgroep per jaar (x 1000) ² Targeted per year (x 1000) ²	733 - 813	1.021-1.164	1.183	1.204	1.227	1.250	1.275	-
Uitnodigingen Invitations	4.071.120	9.210.600	1.108.163	1.120.828	1.121.185	1.193.347	1.230.577	19.055.820
Totale deelname Overall participation	78,2%	80,7%	82,4%	82,0%	81,5%	80,8%	80,1%	80,0%
Heruitnodiging binnen 24 ± 2 maanden Re-invitation within 24 ± 2 months	-	-	78,3%	73,9%	75,2%	72,7%	71,8%	73,8%
Deelnametrouw ³ Re-attendance ³	91,8%	92,6%	93,8%	93,5%	93,1%	92,6%	92,5%	92,7%
Screeningsonderzoeken ⁴ Screen examinations ⁴	3.128.241	7.371.443	911.547	918.578	911.441	961.765	986.885	15.189.900
- eerste / initial	47%	14%	12%	12%	12%	12%	11%	20%
- vervolg / subsequent < 2,5 jaar	51%	80%	84%	84%	84%	84%	84%	75%
- vervolg / subsequent >= 2,5 jaar	1,6%	5,9%	4,0%	4,1%	4,0%	4,4%	4,7%	4,5%
- digitaal / digital (% van totaal / of total)	-	1,2%	7%	10%	42%	94%	100%	17%
Gemiddeld screeningsinterval (maanden) Mean individual screen interval (months)	24,1	24,3	24,6	24,7	24,7	24,7	23,9	24,3
Einduitslag screening bekend Final screen result known	97,7%	98,3%	97,8%	99,0%	98,9%	98,2%	98,9%	98,9%
Verwijsadviezen Recalls (referral recommendations)	30.901	97.010	16.414	16.752	17.413	19.406	21.129	219.025
Verwijscijfer per 1000 gescreende vrouwen Recall (referral) rate per 1000 women screened	9,9	13,2	18,0	18,2	19,1	20,2	21,4	14,4
Verwijsadviezen opgevolgd (v.a. 2002) Response to recall (referral) (as of 2002)	-	99,5%	99,7%	99,7%	99,7%	99,8%	99,7%	99,7%
Fout-positieve uitslagen per 1000 gescreende vrouwen False positive results per 1000 women screened	5,1	8,3	12,5	12,7	13,4	14,3	15,2	9,3
- na niet-invasieve diagnostiek per 1000 gescreende vrouwen after non-invasive assessment per 1000 women screened	2,4	4,8	8,0	8,3	6,8	9,0	9,9	5,2
- na invasieve diagnostiek per 1000 gescreende vrouwen after invasive assessment per 1000 women screened	2,5	3,2	4,2	4,2	3,9	5,0	5,1	3,3
Screeningscarcinomen Screen-detected cancers	14.966	36.289	4.999	5.110	5.190	5.667	6.108	78.329
Borstkankerdetectie per 1000 gescreende vrouwen Breast cancer detection per 1000 women screened	4,8	4,9	5,5	5,6	5,7	5,9	6,2	5,2
PVW ⁵ verwijsadvies PPV ⁵ recall (referral recommendation)	48%	37%	30%	31%	30%	29%	29%	36%
In-situ carcinoom (DCIS) Ductal carcinoma in situ	14,3%	14,3%	15,1%	14,8%	17,3%	20,4%	19,5%	15,4%
Invasieve carcinomen Invasive breast cancers	83,7%	84,1%	83,2%	84,3%	81,2%	78,7%	77,9%	82,9%
Tumormorfologie onbekend Tumour morphology unknown	2,1%	1,6%	1,7%	0,9%	1,6%	0,9%	2,5%	1,7%
(Gemiddelde) Totale kosten per jaar (mln €) (Average) Annual total cost (million €)	18,5	39,0	49,1	50,9	51,7	55,0	57,7	34,7
Kosten per onderzoek (€) Cost per screen examination (€)	47,43	45,03	53,77	55,39	56,76	56,38	57,97	48,41
Invasieve borstkankerincidentie /100 000 (ESR) ⁶ Invasive breast cancer incidence /100 000 (ESR) ⁶	279,6	306,7	329,5	330,4	325,3	330,1	339,0	302,3
In-situ borstkankerincidentie /100 000 (ESR) ⁶ In situ breast cancer incidence /100 000 (ESR) ⁶	26,5	40,2	47,6	49,1	56,3	64,3	63,7	38,8
Borstkankersterfte /100 000 (ESR) ⁶ Breast cancer mortality /100 000 (ESR) ⁶	91,6	76,7	67,0	70,4	64,7	65,2	64,6	79,7
Borstkankersterfte t.o.v. 1986/88 (50-74 jaar) Breast cancer mortality comp. with 1986/88 (50-74 years)	-	-	-28,8%	-25,2%	-31,3%	-30,7%	-31,3%	
Borstkankersterfte t.o.v. 1986/88 (55-79 jaar) ⁷ Breast cancer mortality comp. with 1986/88 (55-79 years) ⁷	-	-	-28,1%	-24,4%	-31,0%	-29,9%	-31,3%	

LETB/NETB, 2014

¹ Leeftijd 49-68 jaar; vanaf 1998 49-75 - Ages 49-68 years; as of 1998 49-75 years² Bron: CBS - Source: Statistics Netherlands³ Berekend over laatste twee screeningsronden - Calculated over last two screening rounds⁴ Uitgevoerde onderzoeken in verslagperiode (ongeacht de uitnodigingsdatum) - Performed screening examination in reported time period (irrespective of invitation date)⁵ PVW: positief voorspellende waarde - PPV: positive predictive value⁶ Voor leeftijdscategorie 50-74 jaar (Bron: www.ikcnet.nl; ESR = Europees Standaardcijfer) - For age category 50-74 years (source: www.ikcnet.nl; ESR = European Standardised Rate)⁷ Rekening houdend met later optredend effect (lag time) - Taking delayed effect (lag time) into account

Jaar Year	Leeftijd Age	Uitnodigingen Invitations			Herinneringen Reminders			Totaal Total	
		Uitgenodigd Invited N	Onderzocht Screened N	Opkomst Participation %	Uitgenodigd Invited N	Onderzocht Screened N	van of reminders %	Onderzocht Screened N	Deelname Participation %
1990-1997	49-70	4.071.120	3.096.230	76,1%	565.113	88.462	2,2%	3.184.692	78,2%
1998	49-75	832.470	650.644	78,2%	98.003	15.873	1,9%	666.517	80,1%
1999	49-75	961.460	730.487	76,0%	117.234	16.266	1,7%	746.753	77,7%
2000	49-75	1.005.029	774.192	77,0%	118.714	14.763	1,5%	788.955	78,5%
2001	49-75	1.020.741	789.643	77,4%	112.900	13.677	1,3%	803.320	78,7%
2002	49-75	1.058.521	824.074	77,9%	117.712	13.607	1,3%	837.681	79,1%
2003	49-75	1.070.692	849.459	79,3%	124.668	15.800	1,5%	865.259	80,8%
2004	49-75	1.088.827	861.734	79,1%	135.514	18.269	1,7%	880.003	80,8%
2005	49-75	1.089.810	874.019	80,2%	119.008	16.166	1,5%	890.185	81,7%
2006	49-75	1.083.050	868.137	80,2%	120.268	17.653	1,6%	885.790	81,8%
2007	49-75	1.108.163	896.026	80,9%	111.298	16.653	1,5%	912.679	82,4%
2008	49-75	1.120.828	902.179	80,5%	102.813	16.706	1,5%	918.885	82,0%
2009	49-75	1.121.185	897.308	80,0%	95.152	16.175	1,4%	913.483	81,5%
2010	49-75	1.193.347	944.870	79,2%	109.519	18.870	1,6%	963.740	80,8%
2011	49-75	1.230.577	964.490	78,4%	119.462	21.581	1,8%	986.071	80,1%
2012	49-75	1.266.559	986.084	77,9%	123.110	22.560	1,8%	1.008.644	79,6%
2012	49	72.376	52.284	72,2%	13.783	3.076	4,3%	55.360	76,5%
2012	50-54	299.758	227.847	76,0%	37.320	6.443	2,1%	234.290	78,2%
2012	55-59	267.947	211.509	78,9%	22.852	4.613	1,7%	216.122	80,7%
2012	60-64	255.557	204.040	79,8%	19.594	3.762	1,5%	207.802	81,3%
2012	65-69	211.236	169.375	80,2%	15.364	2.809	1,3%	172.184	81,5%
2012	70-74	158.440	120.213	75,9%	14.006	1.839	1,2%	122.052	77,0%
2012	> 74	1.245	816	65,5%	191	18	1,4%	834	67,0%
1990-2012	49	1.172.068	888.188	75,8%	167.645	33.586	2,9%	921.774	78,6%
1990-2012	50-54	5.187.875	4.051.800	78,1%	623.552	101.603	2,0%	4.153.403	80,1%
1990-2012	55-59	4.545.830	3.635.193	80,0%	467.222	75.512	1,7%	3.710.705	81,6%
1990-2012	60-64	3.980.003	3.188.267	80,1%	404.670	60.511	1,5%	3.248.778	81,6%
1990-2012	65-69	3.215.230	2.518.920	78,3%	354.318	45.639	1,4%	2.564.559	79,8%
1990-2012	70-74	2.098.973	1.540.795	73,4%	261.085	24.910	1,2%	1.565.705	74,6%
1990-2012	> 74	24.093	14.520	60,3%	4.453	308	1,3%	14.828	61,5%
1990-2012	49-75	20.224.072	15.837.683	78,3%	2.282.945	342.069	1,7%	16.179.752	80,0%
Extra uitnodigingen (niet uitgesplitst naar leeftijd/screeningsronde. Additional invitations (not subdivided by age/screening round.									
1990-1996	49-70	98.307	71.893	73,1%	7.543	1.012	1,0%	72.905	74,2%
1990-2012	49-75	20.322.379	15.909.576	78,3%	2.290.488	343.081	1,7%	16.252.657	80,0%
									LETB/NETB, 2014

IV.1 – Aantal screeningsonderzoeken per jaar / Number of screening examinations by year

Jaar Year	Leeftijd Age	1e onderzoeken Initial screens		< 2,5 jaar/years		Vervolgonderzoeken Subsequent screens		Totaal / total		Alle onderzoeken All screens		Groei Change
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
1990-1997	49-69	1.478.573	47,3%	1.598.075	51,1%	51.593	1,6%	1.649.668	52,7%	3.128.241		
1998	49-75	125.881	19,0%	503.079	75,9%	33.865	5,1%	662.825	7,3%	536.944		
1999	49-75	130.495	17,5%	540.600	72,7%	72.808	9,8%	743.903	12,2%	613.408		+14,2%
2000	49-75	125.432	15,8%	588.392	74,2%	79.346	10,0%	793.170	6,6%	667.738		+8,9%
2001	49-75	109.693	13,6%	647.030	80,5%	47.002	5,8%	803.725	1,3%	694.032		+3,9%
2002	49-75	113.749	13,6%	674.538	80,8%	46.691	5,6%	834.978	3,9%	721.229		+3,9%
2003	49-75	111.912	12,9%	713.984	82,5%	39.793	4,6%	865.689	3,7%	753.777		+4,5%
2004	49-75	115.101	12,9%	733.396	82,5%	40.333	4,5%	888.830	2,7%	773.729		+2,6%
2005	49-75	111.187	12,5%	744.855	83,5%	36.257	4,1%	892.299	0,4%	781.112		+1,0%
2006	49-75	112.079	12,6%	738.464	83,3%	35.482	4,0%	886.025	-0,7%	773.946		-0,9%
2007	49-75	109.486	12,0%	765.455	84,0%	36.606	4,0%	911.547	2,9%	802.061		+3,6%
2008	49-75	107.651	11,7%	773.541	84,2%	37.386	4,1%	918.578	0,8%	810.927		+1,1%
2009	49-75	105.313	11,6%	769.379	84,4%	36.749	4,0%	911.441	-0,8%	806.128		-0,6%
2010	49-75	111.617	11,6%	808.200	84,0%	41.948	4,4%	961.765	5,5%	850.148		+5,5%
2011	49-75	110.522	11,2%	830.272	84,1%	46.090	4,7%	986.884	2,6%	876.362		+3,1%

LETB/METB, 2014

IV.2a – Resultaten 1990-2011 alle onderzoeken / Screening results 1990-2011 all screening examinations

Jaar Year	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens	Verwijsadviezen Referrals		Aanvullende diagnostiek Diagnostic assessment				Fout-positief False-positive				Borstkanker Breast cancer				onbekend unknown	N	per 1000	N	per 1000
			N	per 1000	Follow-up onbekend Follow-up unknown	%	Beeld- vorming Additional imaging	%	Cytoplogie Cytology	%	Histologie Histology	%	o.b.v. non- invasief non- invasive	per 1000	o.b.v. invasief invasive	per 1000					
1990-1997	49-69	3.128.241	30.901	9,9	2,3%	24,6%	4,3%	68,8%	2,4	2,5	48,4%	14.966	4,8	2,132	0,7	12.510	4,0	324	0,1		
1998	49-75	662.824	6.530	9,9	1,7%	32,1%	5,0%	61,4%	3,1	2,2	44,0%	2.870	4,3	449	0,7	2.390	3,6	31	0,0		
1999	49-75	743.903	8.200	11,0	2,4%	31,6%	5,0%	61,2%	3,5	2,4	44,3%	3.634	4,9	480	0,6	3.099	4,2	55	0,1		
2000	49-75	793.170	9.289	11,7	1,9%	28,9%	4,4%	63,7%	3,4	3,0	42,4%	3.937	5,0	538	0,7	3.412	4,3	-13	0,0		
2001	49-75	803.725	11.058	13,8	1,8%	38,0%	7,5%	52,6%	5,2	3,2	37,5%	4.151	5,2	598	0,7	3.501	4,4	52	0,1		
2002	49-75	834.978	10.885	13,0	1,8%	37,0%	7,2%	54,0%	4,7	3,1	38,0%	4.131	4,9	533	0,6	3.508	4,2	90	0,1		
2003	49-75	865.689	11.326	13,1	1,9%	35,9%	6,1%	56,0%	4,7	3,3	37,4%	4.232	4,9	579	0,7	3.499	4,0	154	0,2		
2004	49-75	888.830	12.523	14,1	1,4%	31,0%	6,7%	49,5%	4,2	3,1	35,1%	4.399	4,9	660	0,7	3.655	4,1	84	0,1		
2005	49-75	892.299	12.910	14,5	2,0%	32,9%	7,2%	45,7%	4,7	2,9	33,7%	4.353	4,9	630	0,7	3.665	4,1	58	0,1		
2006	49-75	886.025	14.289	16,1	1,0%	35,6%	6,8%	45,1%	5,6	3,3	32,1%	4.882	5,2	723	0,8	3.792	4,3	67	0,1		
2007	49-75	911.547	16.414	18,0	2,2%	44,9%	7,4%	45,7%	8,0	4,2	30,5%	4.999	5,5	754	0,8	4.160	4,6	85	0,1		
2008	49-75	918.578	16.752	18,2	1,0%	46,3%	7,3%	45,6%	8,3	4,2	30,5%	5.110	5,6	756	0,8	4.306	4,7	48	0,1		
2009	49-75	911.441	17.413	19,1	1,1%	36,0%	5,1%	44,6%	6,8	3,9	29,8%	5.190	5,7	896	1,0	4.212	4,6	82	0,1		
2010	49-75	961.765	19.406	20,2	1,7%	44,8%	6,1%	47,4%	9,0	5,0	29,2%	5.667	5,9	1.154	1,2	4.460	4,6	53	0,1		
2011	49-75	986.885	21.129	21,4	1,1%	46,8%	6,7%	45,4%	9,9	5,1	28,9%	6.108	6,2	1.194	1,2	4.761	4,8	153	0,2		
2011	49	51.980	2.515	48,4	1,2%	53,3%	7,2%	38,3%	25,6	15,4	14,1%	35,4	6,8	96	1,8	244	4,7	14	0,3		
2011	50-54	231.148	5.700	24,7	1,2%	51,6%	7,1%	40,1%	12,6	6,9	19,9%	1.134	4,9	277	1,2	820	3,5	37	0,2		
2011	55-59	214.215	3.631	17,0	1,0%	46,4%	5,7%	46,9%	7,8	3,9	30,4%	1.103	5,1	226	1,1	844	3,9	33	0,2		
2011	60-64	213.711	3.878	18,1	1,0%	43,0%	6,7%	49,4%	7,7	3,6	36,5%	1.417	6,6	250	1,2	1.142	5,3	25	0,1		
2011	65-69	153.534	2.956	19,3	1,0%	41,0%	7,0%	51,0%	7,8	3,7	39,1%	1.157	7,5	199	1,3	935	6,1	23	0,1		
2011	70-74	121.006	2.426	20,0	1,4%	42,7%	6,6%	49,3%	8,4	3,6	38,5%	934	7,7	145	1,2	768	6,3	21	0,2		
2011	> 74	1.291	23	17,8	0,0%	47,8%	0,0%	52,2%	8,5	2,3	39,1%	9	7,0	1	0,8	8	6,2	0	0,0		
1990-2011	49	853.875	21.001	24,6	1,6%	44,3%	6,7%	43,6%	10,8	7,5	19,9%	4.183	4,9	863	1,0	3.182	3,7	138	0,2		
1990-2011	50-54	3.929.188	59.280	15,1	1,7%	41,9%	6,9%	46,0%	6,3	4,1	25,9%	15.337	3,9	2.934	0,7	12.080	3,1	323	0,1		
1990-2011	55-59	3.497.617	40.371	11,5	1,7%	35,8%	6,0%	53,4%	4,1	2,6	37,7%	15.232	4,4	2.454	0,7	12.578	3,6	200	0,1		
1990-2011	60-64	3.045.965	38.837	12,8	1,7%	33,0%	5,5%	57,2%	4,2	2,5	43,2%	16.789	5,5	2.504	0,8	14.042	4,6	243	0,1		
1990-2011	65-69	2.395.618	34.043	14,2	1,7%	31,5%	5,5%	58,7%	4,4	2,7	45,5%	15.491	6,5	1.959	0,8	13.314	5,6	218	0,1		
1990-2011	70-74	1.446.306	25.140	17,4	1,6%	32,7%	6,1%	56,3%	5,6	3,3	44,2%	11.122	7,7	1.342	0,9	9.599	6,6	181	0,1		
1990-2011	> 74	17.073	332	19,4	0,6%	29,8%	6,6%	58,4%	5,6	3,3	48,8%	162	9,5	20	1,2	135	7,9	7	0,4		
1990-2011	49-75	15.189.900	219.025	14,4	1,7%	36,7%	6,1%	52,3%	5,2	3,3	35,8%	78.329	5,2	12.076	0,8	64.930	4,3	1.323	0,1		

LETB/METB, 2014

Erratum: op 18-5-2014 correctie van de aantallen in de derde kolom ('Onderzoeken/Screens'), bovenste gedeelte.
on 18-5-2014 correction of numbers in the third column ('Onderzoeken/Screens'), top section.

IV.2b – Resultaten 1990-2011 eerste screeningsonderzoeken / Screening results 1990-2011 initial screening examinations

Jaar Year	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens		Verwijsadviezen Referrals		Aanvullende diagnostiek Diagnostic assessment				Fout-positief False-positive		Borstkanker Breast cancer		onbekend unknown					
		N	%	N	%	Beeld- vormend Additional imaging	Cytologie Cytology	Histologie Histology	o.b.v. non- invasief non- invasive	o.b.v. invasief invasive	Pos. voorsp. waarde Pos. predict. value	a.g.v. screening screen-detected	DCIS	invasief invasive	N	per 1000			
1990-1997	49-69	1.478.573	13,1	19.360	2,3%	22,8%	4,3%	70,9%	3,0	3,8	46,6%	9.030	6,1	1.286	0,9	7.593	5,1	151	0,1
1998	49-75	1.258.881	15,6	1.961	1,9%	33,7%	5,3%	59,3%	5,3	4,8	33,8%	663	5,3	119	0,9	544	4,3	0	0,0
1999	49-75	1.304.950	17,1	2.237	2,5%	35,9%	5,0%	57,0%	6,1	4,7	34,6%	775	5,9	116	0,9	646	5,0	13	0,1
2000	49-75	1.254.432	18,5	2.324	2,5%	31,8%	5,1%	59,7%	5,8	6,2	31,8%	740	5,9	129	1,0	614	4,9	-3	0,0
2001	49-75	1.099.693	23,8	2.607	2,1%	42,8%	9,1%	46,0%	10,1	7,1	25,5%	665	6,1	122	1,1	527	4,8	16	0,1
2002	49-75	1.137.749	21,8	2.479	2,0%	42,5%	7,9%	47,6%	9,2	6,7	25,2%	624	5,5	89	0,8	506	4,4	29	0,3
2003	49-75	1.119.912	22,7	2.537	2,4%	39,6%	6,7%	51,3%	8,9	7,8	23,6%	600	5,4	102	0,9	482	4,3	16	0,1
2004	49-75	1.115.101	25,7	2.961	1,4%	32,6%	6,7%	44,7%	8,2	7,8	21,7%	642	5,6	115	1,0	508	4,4	19	0,2
2005	49-75	1.111.877	26,4	2.933	1,9%	37,3%	8,1%	37,6%	9,7	7,0	19,7%	579	5,2	106	1,0	457	4,1	16	0,1
2006	49-75	1.112.079	29,6	3.318	1,1%	41,0%	6,3%	38,6%	12,0	7,9	18,7%	620	5,5	124	1,1	483	4,3	13	0,1
2007	49-75	1.094.486	34,4	3.766	2,4%	51,7%	6,7%	39,1%	17,5	10,2	17,0%	641	5,9	111	1,0	514	4,7	16	0,1
2008	49-75	1.076.551	38,5	4.145	1,2%	53,1%	8,1%	37,7%	20,2	11,8	15,8%	656	6,1	127	1,2	511	4,7	18	0,2
2009	49-75	1.053.313	41,8	4.402	1,4%	43,0%	5,2%	35,5%	17,9	10,9	14,9%	656	6,2	130	1,2	500	4,7	26	0,2
2010	49-75	1.116.171	46,4	5.180	1,8%	51,8%	7,0%	39,4%	23,9	14,7	14,9%	774	6,9	199	1,8	552	4,9	23	0,2
2011	49-75	1.105.519	48,8	5.398	1,3%	52,9%	7,4%	38,3%	25,6	15,4	14,8%	798	7,2	203	1,8	556	5,0	39	0,4
2011	49	51.972	48,4	2.515	1,2%	53,3%	7,2%	38,3%	25,6	15,4	14,1%	354	6,8	96	1,8	244	4,7	14	0,3
2011	50-54	54.388	48,6	2.645	1,4%	53,0%	7,8%	37,8%	25,5	15,4	14,4%	382	7,0	97	1,8	263	4,8	22	0,4
2011	55-59	2.216	56,4	125	3,2%	53,6%	4,8%	38,4%	29,8	14,4	18,4%	23	10,4	3	1,4	19	8,6	1	0,5
2011	60-64	1.177	70	70	2,9%	42,9%	7,1%	47,1%	25,5	15,3	28,6%	20	17,0	2	1,7	19	16,1	-1	-0,8
2011	65-69	500	54,0	27	0,0%	37,0%	7,4%	55,6%	18,0	14,0	40,7%	11	22,0	3	6,0	6	12,0	2	4,0
2011	70-74	264	60,6	16	6,3%	31,3%	6,3%	56,3%	15,2	11,4	50,0%	8	30,3	2	7,6	5	18,9	1	3,8
2011	> 74	2	-	0	-	-	-	-	-	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-
1990-2011	49	844.261	24,8	20.946	1,6%	44,3%	6,7%	43,5%	10,9	7,6	19,9%	4.162	4,9	860	1,0	3.164	3,7	138	0,2
1990-2011	50-54	1.258.223	22,6	28.443	1,9%	41,3%	6,8%	46,7%	9,2	7,1	22,5%	6.405	5,1	1.247	1,0	4.977	4,0	181	0,1
1990-2011	55-59	361.748	14,8	5.350	2,7%	27,1%	4,9%	63,9%	4,0	4,1	41,5%	2.222	6,1	326	0,9	1.891	5,2	5	0,0
1990-2011	60-64	321.042	15,6	5.017	2,3%	21,9%	3,8%	71,3%	3,4	4,0	49,5%	2.483	7,7	332	1,0	2.106	6,6	45	0,1
1990-2011	65-69	242.368	18,4	4.449	2,2%	19,4%	3,2%	74,6%	3,5	4,1	55,7%	2.480	10,2	250	1,0	2.204	9,1	26	0,1
1990-2011	70-74	49.387	27,6	1.363	2,5%	25,5%	4,7%	66,4%	6,9	5,8	50,6%	689	14,0	62	1,3	632	12,8	-5	-0,1
1990-2011	> 74	1.659	40	24,1	0,0%	20,0%	10,0%	72,5%	4,8	6,6	55,0%	22	13,3	1	0,6	19	11,5	2	1,2
1990-2011	49-75	3.078.688	21,3	65.608	1,9%	37,8%	6,1%	51,3%	8,0	6,3	28,1%	18.463	6,0	3.078	1,0	14.993	4,9	392	0,1

LETB/NETB, 2014

IV.2c – Resultaten 1990-2011 reguliere vervolgonderzoeken / Screening results 1990-2011 regular subsequent screening examinations

Jaar Year	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens	N	Verwijsadviezen Referrals	Aanvullende diagnostiek Diagnostic assessment		Fout-positief False-positive		Pos. voorsp. waarde Pos. predict. value	Borstkanker Breast cancer		DCIS	invasief invasive	N	per 1000	N	per 1000	N	per 1000	onbekend unknown
					Follow-up onbekend Follow-up unknown	Beeld- vormend Additional imaging	Cytologie Cytology	Histologie Histology		o.b.v. non- invasief non- invasive	o.b.v. invasief invasive									
1990-1997	49-69	1.593.817	10.993	6,9	2,4%	27,8%	4,4%	65,6%	1,3	51,3%	5.642	3,5	4.672	2,9	155	0,1				
1998	49-75	503.079	4.046	8,0	1,8%	32,3%	4,7%	61,4%	1,5	47,4%	1.918	3,8	1.599	3,2	24	0,0				
1999	49-75	540.600	4.690	8,7	2,6%	31,2%	5,2%	61,3%	1,8	46,2%	2.166	4,0	1.845	3,4	30	0,1				
2000	49-75	588.392	5.550	9,4	1,7%	29,1%	4,1%	64,1%	2,2	44,6%	2.478	4,2	2.162	3,7	-5	0,0				
2001	49-75	647.030	7.475	11,6	1,7%	37,1%	6,9%	54,3%	2,4	41,0%	3.066	4,7	2.607	4,0	34	0,1				
2002	49-75	674.538	7.556	11,2	1,5%	36,0%	7,0%	55,5%	2,4	41,3%	3.123	4,6	2.669	4,0	50	0,1				
2003	49-75	713.984	8.091	11,3	1,8%	35,4%	5,9%	57,0%	2,5	41,4%	3.352	4,7	2.786	3,9	121	0,2				
2004	49-75	733.396	8.736	11,9	1,4%	30,9%	6,7%	50,8%	2,3	39,3%	3.429	4,7	2.877	3,9	50	0,1				
2005	49-75	744.855	9.177	12,3	2,0%	31,9%	6,8%	48,1%	2,2	37,8%	3.469	4,7	2.947	4,0	33	0,0				
2006	49-75	738.464	10.093	13,7	0,9%	34,3%	6,5%	47,2%	2,5	36,2%	3.657	5,0	3.057	4,1	47	0,1				
2007	49-75	765.455	11.646	15,2	2,1%	43,0%	7,5%	47,6%	2,4	34,5%	4.013	5,2	3.355	4,4	61	0,1				
2008	49-75	773.541	11.634	15,0	0,9%	44,3%	6,9%	48,1%	3,0	35,4%	4.117	5,3	3.494	4,5	26	0,0				
2009	49-75	769.379	12.070	15,7	0,9%	33,4%	5,1%	47,8%	2,8	35,1%	4.235	5,5	3.469	4,5	50	0,1				
2010	49-75	808.200	13.076	16,2	1,6%	42,0%	5,7%	50,7%	3,5	34,9%	4.562	5,6	3.630	4,5	32	0,0				
2011	49-75	830.276	14.427	17,4	1,0%	44,7%	6,3%	47,9%	3,6	34,0%	4.905	5,9	3.883	4,7	98	0,1				
2011	49	8	0	-	-	-	-	-	-	-	0	-	0	-	0	-	-	-	-	-
2011	50-54	169.952	2.888	17,0	1,0%	50,3%	6,4%	42,2%	4,1	24,7%	712	4,2	531	3,1	10	0,1				
2011	55-59	199.441	3.180	15,9	0,9%	45,3%	5,6%	47,5%	3,6	31,4%	997	5,0	760	3,8	30	0,2				
2011	60-64	200.468	3.482	17,4	0,9%	43,3%	6,3%	49,6%	3,4	36,9%	1.285	6,4	1.029	5,1	21	0,1				
2011	65-69	144.796	2.652	18,3	1,1%	40,6%	6,9%	51,4%	3,5	39,6%	1.051	7,3	852	5,9	21	0,1				
2011	70-74	114.470	2.202	19,2	1,3%	42,8%	6,7%	49,2%	3,4	38,6%	851	7,4	703	6,1	16	0,1				
2011	> 74	1.141	23	20,2	0,0%	47,8%	0,0%	52,2%	2,6	39,1%	9	7,9	8	7,0	0	0,0				
1990-2011	49	9.478	55	5,8	1,8%	29,1%	10,9%	60,0%	1,7	38,2%	21	2,2	18	1,9	0	0,0				
1990-2011	50-54	2.585.702	29.437	11,4	1,5%	42,5%	7,0%	45,3%	4,8	29,0%	8.535	3,3	6.782	2,6	129	0,0				
1990-2011	55-59	2.965.252	31.974	10,8	1,5%	37,3%	6,0%	51,8%	4,0	37,3%	11.935	4,0	9.797	3,3	173	0,1				
1990-2011	60-64	2.585.843	30.925	12,0	1,5%	34,7%	5,6%	55,4%	4,1	42,7%	13.201	5,1	11.001	4,3	176	0,1				
1990-2011	65-69	2.048.556	27.125	13,2	1,6%	33,3%	5,7%	56,5%	4,3	44,3%	12.021	5,9	10.253	5,0	177	0,1				
1990-2011	70-74	1.217.545	19.534	16,0	1,6%	34,8%	6,3%	54,1%	2,9	42,6%	8.328	6,8	7.126	5,9	147	0,1				
1990-2011	> 74	12.630	210	16,6	1,0%	33,8%	7,1%	51,9%	2,7	43,3%	91	7,2	75	5,9	4	0,3				
1990-2011	49-75	11.425.006	139.260	12,2	1,5%	36,6%	6,1%	52,5%	4,4	38,9%	54.132	4,7	45.052	3,9	806	0,1				

LETB/NETB, 2014

IV.2d – Resultaten 1990-2011 vervolgonderzoeken >=2,5 jaar / Screening results 1990-2011 subsequent screening examinations >=2.5 years

Jaar Year	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens	Verwijsadviezen Referrals	Follow-up		Aanvullende diagnostiek Diagnostic assessment		Fout-positief False-positive		Pos. voorsp. waarde Pos. predict. value		DCIS		invasief invasive	N	per 1000	N	per 1000	invasief invasive	N	per 1000	onbekend unknown	N	per 1000
				onbekend unknown	Additional imaging	Beeld- vormend	Cytologie Cytology	Histologie Histology	o.b.v. non- invasief	o.b.v. non- invasief	%	%	%											
1990-1997	49-69	51.593	527	10,2	2,3%	25,4%	4,4%	67,7%	2,6	1,9	53,3%	281	5,4	31	0,6	245	4,7	5	0,1		5	0,1		
1998	49-75	33.865	523	15,4	0,8%	24,1%	5,9%	69,0%	3,7	3,1	55,3%	289	8,5	35	1,0	247	7,3	7	0,2		7	0,2		
1999	49-75	72.808	1.273	17,5	1,8%	25,8%	3,9%	67,9%	4,5	3,1	54,4%	693	9,5	73	1,0	608	8,3	12	0,2		12	0,2		
2000	49-75	79.346	1.415	17,8	1,6%	23,3%	4,5%	69,1%	4,1	4,1	50,8%	719	9,1	88	1,1	636	8,0	5	-0,1		5	-0,1		
2001	49-75	47.002	976	20,8	1,8%	32,3%	8,0%	57,9%	6,6	4,8	43,0%	420	8,9	51	1,1	367	7,8	2	0,0		2	0,0		
2002	49-75	46.691	850	18,2	3,9%	30,0%	6,4%	59,8%	5,3	4,0	45,2%	384	8,2	40	0,9	333	7,1	11	0,2		11	0,2		
2003	49-75	39.793	698	17,5	2,1%	29,1%	6,3%	62,5%	5,1	5,1	40,1%	280	7,0	32	0,8	231	5,8	17	0,4		17	0,4		
2004	49-75	40.333	826	20,5	1,3%	27,4%	7,5%	53,4%	5,3	4,6	39,7%	328	8,1	43	1,1	270	6,7	15	0,4		15	0,4		
2005	49-75	36.257	800	22,1	2,8%	29,1%	8,4%	48,8%	6,2	4,5	38,1%	305	8,4	35	1,0	261	7,2	9	0,2		9	0,2		
2006	49-75	35.482	878	24,7	1,8%	30,3%	12,3%	44,8%	7,2	5,8	34,7%	305	8,6	46	1,3	252	7,1	7	0,2		7	0,2		
2007	49-75	36.606	1.002	27,4	2,5%	41,5%	8,4%	48,2%	11,1	6,3	34,4%	345	9,4	46	1,3	291	7,9	8	0,2		8	0,2		
2008	49-75	37.386	973	26,0	1,2%	41,6%	8,3%	48,9%	10,6	6,1	34,6%	337	9,0	32	0,9	301	8,1	4	0,1		4	0,1		
2009	49-75	36.749	941	25,6	1,2%	35,9%	5,6%	45,6%	9,1	5,1	31,8%	299	8,1	50	1,4	243	6,6	6	0,2		6	0,2		
2010	49-75	41.948	1.150	27,4	1,9%	45,2%	7,4%	45,5%	12,3	6,7	28,8%	331	7,9	55	1,3	278	6,6	2	0,0		2	0,0		
2011	49-75	46.090	1.304	28,3	1,0%	44,6%	8,5%	45,9%	12,5	6,7	31,1%	405	8,8	67	1,5	322	7,0	16	0,3		16	0,3		
2011	49	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2011	50-54	6.808	167	24,5	1,2%	49,7%	8,4%	40,7%	12,0	6,3	24,0%	40	5,9	9	1,3	26	3,8	5	0,7		5	0,7		
2011	55-59	12.558	326	26,0	0,3%	48,2%	7,1%	44,5%	12,4	6,8	25,5%	83	6,6	16	1,3	65	5,2	2	0,2		2	0,2		
2011	60-64	12.066	326	27,0	1,5%	39,6%	11,3%	47,5%	10,7	6,6	34,4%	112	9,3	13	1,1	94	7,8	5	0,4		5	0,4		
2011	65-69	8.238	277	33,6	0,4%	44,4%	8,7%	46,6%	14,8	7,2	34,3%	95	11,5	18	2,2	77	9,3	0	0,0		0	0,0		
2011	70-74	6.272	208	33,2	1,9%	42,8%	6,3%	49,0%	13,9	6,7	36,1%	75	12,0	11	1,8	60	9,6	4	0,6		4	0,6		
2011	> 74	148	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-		0	-		
1990-2011	49	137	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-		0	-		
1990-2011	50-54	85.263	1.400	16,4	1,7%	41,5%	8,0%	45,9%	6,7	4,3	28,4%	397	4,7	63	0,7	321	3,8	13	0,2		13	0,2		
1990-2011	55-59	170.617	3.047	17,9	2,1%	35,0%	7,9%	51,9%	6,1	4,5	35,3%	1.075	6,3	163	1,0	890	5,2	22	0,1		22	0,1		
1990-2011	60-64	139.080	2.895	20,8	1,8%	34,5%	7,6%	52,4%	7,1	4,6	38,2%	1.105	7,9	148	1,1	935	6,7	22	0,2		22	0,2		
1990-2011	65-69	104.694	2.469	23,6	1,9%	33,9%	7,0%	54,4%	7,8	5,2	40,1%	990	9,5	118	1,1	857	8,2	15	0,1		15	0,1		
1990-2011	70-74	179.374	4.243	23,7	1,7%	27,6%	5,8%	62,9%	6,4	4,6	49,6%	2.105	11,7	225	1,3	1.841	10,3	39	0,2		39	0,2		
1990-2011	> 74	2.784	82	29,5	0,0%	24,4%	3,7%	68,3%	6,5	4,3	59,8%	49	17,6	7	2,5	41	14,7	1	0,4		1	0,4		
1990-2011	49-75	681.949	14.136	20,7	1,8%	33,1%	7,0%	55,2%	6,7	4,6	40,5%	5.721	8,4	724	1,1	4.885	7,2	112	0,2		112	0,2		

LETB/METB, 2014

IV.3a – Screeningscarinomen alle onderzoeken / Screen-detected breast cancers all screening examinations

Jaar Year	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens		Screeningscarinomen Screen-detected breast cancers											Invasieve screeningscarinomen Invasive breast cancers				
		N	N	Totaal Total	Tis (DCIS)	T1a 1-5 mm	T1b 6-10 mm	T1c 11-20 mm	T2 21-50 mm	T3 >50 mm	T4	Tx	not classified	N0	N1	Nsn*	Nx	M1	
1990-1997	49-69	3.128.241	14.966	2.132	624	3.023	5.640	2.545	154	108	416	324	8.675	3.211	0	563	61		
1998	49-75	662.824	2.870	449	130	573	1.112	483	28	8	56	31	1.654	591	0	138	7		
1999	49-75	743.903	3.634	480	166	773	1.416	653	26	19	45	55	2.062	770	0	258	8		
2000	49-75	793.170	3.937	538	167	810	1.659	677	39	22	38	-13	2.199	955	0	236	22		
2001	49-75	803.725	4.151	598	203	814	1.692	694	30	28	40	52	2.262	1.005	89	130	15		
2002	49-75	834.978	4.131	533	183	746	1.749	731	40	17	42	90	1.553	1.000	856	85	14		
2003	49-75	865.689	4.232	579	159	746	1.762	739	39	12	42	154	1.327	958	1.130	62	22		
2004	49-75	888.830	4.399	660	191	782	1.866	720	39	12	45	84	1.251	1.068	1.231	78	27		
2005	49-75	892.299	4.353	630	184	796	1.885	733	30	5	32	58	1.038	963	1.579	68	17		
2006	49-75	886.025	4.582	723	202	838	1.964	706	36	4	42	67	779	953	1.955	72	33		
2007	49-75	911.547	4.999	754	201	929	2.158	788	39	5	40	85	840	1.056	2.189	58	17		
2008	49-75	918.578	5.110	756	233	986	2.204	790	44	10	39	48	835	1.063	2.304	75	29		
2009	49-75	911.441	5.190	896	238	954	2.169	731	46	13	61	82	767	1.051	2.294	75	25		
2010	49-75	961.765	5.667	1.154	318	1.038	2.242	768	59	4	31	53	621	1.090	2.679	48	22		
2011	49-75	986.885	6.108	1.194	360	1.142	2.310	845	62	13	29	153	803	1.156	2.728	47	27		
2011	49	51.980	354	96	17	63	99	53	6	1	5	14	30	76	131	5	2		
2011	50-54	231.148	1.134	277	63	173	409	156	12	2	5	37	125	224	456	9	6		
2011	55-59	214.215	1.103	226	67	205	401	150	12	3	6	33	135	230	471	6	2		
2011	60-64	213.711	1.417	250	80	281	557	204	14	1	5	25	202	271	643	15	11		
2011	65-69	153.534	1.157	199	82	241	444	151	10	4	3	23	161	210	556	4	4		
2011	70-74	121.006	934	145	50	179	396	129	8	2	4	21	149	145	464	8	2		
2011	> 74	1.291	9	1	1	0	4	2	0	0	1	0	1	0	7	0	0		
1990-2011	49	853.875	4.183	863	180	618	1.535	744	42	14	49	138	1.182	1.003	882	102	13		
1990-2011	50-54	3.929.188	15.337	2.934	732	2.500	5.843	2.564	161	52	228	323	4.807	3.735	3.136	340	62		
1990-2011	55-59	3.497.617	15.232	2.454	757	2.794	6.153	2.463	146	57	208	200	5.126	3.494	3.513	376	69		
1990-2011	60-64	3.045.965	16.789	2.504	725	3.286	6.948	2.685	142	58	198	243	5.877	3.564	4.104	419	78		
1990-2011	65-69	2.395.618	15.491	1.959	667	3.321	6.498	2.421	137	60	210	218	5.911	3.019	3.888	426	70		
1990-2011	70-74	1.446.306	11.122	1.342	494	2.406	4.777	1.699	81	39	102	181	3.707	2.047	3.472	322	50		
1990-2011	> 74	17.073	162	20	4	25	74	27	2	0	3	7	56	28	39	8	4		
1990-2011	49-75	15.189.900	78.329	12.076	3.559	14.950	31.828	12.603	711	280	998	1.323	26.666	16.890	19.034	1.993	346		

* Nsn= sentinel node negative LETB/NETB, 2014

IV.3b – Screeningscarcinomen eerste screeningsonderzoeken / Screen-detected breast cancers initial screening examinations

Jaar Year	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens		Screeningscarcinomen Screen-detected breast cancers											Invasieve screeningscarcinomen Invasive breast cancers				
		N	N	Totaal Total	Tis (DCIS)	T1a 1-5 mm	T1b 6-10 mm	T1c 11-20 mm	T2 21-50 mm	T3 >50 mm	T4	Tx	not classified	N0	N1	Nsn*	Nx	M1	
1990-1997	49-69	1.478.573	9.030	1.286	384	1.687	3.457	1.601	99	83	282	151	5.147	2.090	0	322	34		
1998	49-75	125.881	663	119	36	118	245	117	8	3	17	0	372	147	0	24	1		
1999	49-75	130.495	775	116	37	156	267	159	6	6	15	13	394	190	0	62	0		
2000	49-75	125.432	740	129	29	119	299	150	7	4	6	-3	362	208	0	40	4		
2001	49-75	109.693	665	122	33	98	262	121	4	2	7	16	290	193	19	21	4		
2002	49-75	113.749	624	89	28	68	266	134	8	1	1	29	213	184	99	9	1		
2003	49-75	111.912	600	102	23	88	223	132	9	2	5	16	175	149	149	8	1		
2004	49-75	115.101	642	115	27	83	239	143	5	1	10	19	152	199	141	12	4		
2005	49-75	111.187	579	106	29	81	233	107	5	0	2	16	122	145	174	14	2		
2006	49-75	112.079	620	124	26	86	251	108	9	2	1	13	93	139	241	4	6		
2007	49-75	109.486	641	111	19	105	244	134	8	2	2	16	102	171	234	6	1		
2008	49-75	107.651	656	127	34	88	263	111	11	1	3	18	106	157	236	7	5		
2009	49-75	105.313	656	130	27	85	266	105	9	3	5	26	92	157	237	12	2		
2010	49-75	111.617	774	199	44	95	276	121	11	0	5	23	72	176	299	4	1		
2011	49-75	110.519	798	203	39	130	256	113	10	2	6	39	78	170	293	10	5		
2011	49	51.972	354	96	17	63	99	53	6	1	5	14	30	76	131	5	2		
2011	50-54	54.388	382	97	18	50	139	52	2	1	1	22	41	81	136	3	2		
2011	55-59	2.216	23	3	2	5	10	1	1	0	0	1	2	7	9	1	0		
2011	60-64	1.177	20	2	1	8	6	4	0	0	0	-1	4	3	11	1	0		
2011	65-69	500	11	3	1	0	1	3	1	0	0	2	0	3	2	0	1		
2011	70-74	264	8	2	0	4	1	0	0	0	0	1	1	0	4	0	0		
2011	>74	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1990-2011	49	844.261	4.162	860	180	616	1.527	737	42	14	48	138	1.171	997	882	101	13		
1990-2011	50-54	1.258.223	6.405	1.247	288	981	2.362	1.123	75	25	123	181	2.165	1.634	1.009	140	29		
1990-2011	55-59	361.748	2.222	326	123	393	844	425	24	21	61	5	1.144	572	91	74	10		
1990-2011	60-64	321.042	2.483	332	94	459	979	473	27	23	51	45	1.376	563	61	98	8		
1990-2011	65-69	242.368	2.480	250	100	483	1.036	452	33	26	74	26	1.497	554	42	101	10		
1990-2011	70-74	49.387	689	62	30	150	289	143	7	3	10	-5	407	149	36	39	1		
1990-2011	>74	1.659	22	1	0	5	10	3	1	0	0	2	10	6	1	2	0		
1990-2011	49-75	3.078.688	18.463	3.078	815	3.087	7.047	3.356	209	112	367	392	7.770	4.475	2.122	555	71		

* Nsn= sentinel node negative

LE/TB/NETB, 2014

IV.3c – Screeningscarcinomen reguliere vervolgonderzoeken / Screen-detected breast cancers regular subsequent screens

Jaar Year	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens		Screeningscarcinomen Screen-detected breast cancers										Invasieve screeningscarcinomen Invasive breast cancers					
		N	N	Tis (DCIS)	T1a 1-5 mm	T1b 6-10 mm	T1c 11-20 mm	T2 21-50 mm	T3 >50 mm	T4	Tx	not classified	N0	N1	Nsn*	Nx	M1		
1990-1997	49-69	1.593.817	5.642	815	229	1.278	2.078	886	49	24	128	155	3.356	1.061	0	232	23		
1998	49-75	503.079	1.918	295	81	393	744	324	17	4	36	24	1.104	391	0	98	6		
1999	49-75	540.600	2.166	291	102	443	878	378	15	8	21	30	1.243	456	0	141	5		
2000	49-75	588.392	2.478	321	110	543	1.051	399	25	10	24	-5	1.415	587	0	150	10		
2001	49-75	647.030	3.066	425	154	625	1.239	516	23	20	30	34	1.718	725	62	95	7		
2002	49-75	674.538	3.123	404	139	611	1.313	526	30	14	36	50	1.192	719	679	66	13		
2003	49-75	713.984	3.352	445	125	612	1.435	546	26	8	34	121	1.069	750	903	47	17		
2004	49-75	733.396	3.429	502	157	656	1.480	512	32	10	30	50	1.010	794	990	62	21		
2005	49-75	744.855	3.469	489	142	670	1.527	555	23	4	26	33	836	747	1.302	47	15		
2006	49-75	738.464	3.657	553	163	694	1.585	551	26	2	36	47	635	754	1.581	60	27		
2007	49-75	765.455	4.013	597	170	755	1.777	587	31	3	32	61	674	801	1.816	48	16		
2008	49-75	773.541	4.117	597	177	837	1.786	624	31	8	31	26	676	838	1.897	59	24		
2009	49-75	769.379	4.235	716	197	816	1.780	582	34	7	53	50	622	837	1.935	55	20		
2010	49-75	808.200	4.562	900	259	886	1.813	599	44	4	25	32	517	849	2.204	39	21		
2011	49-75	830.276	4.905	924	287	930	1.915	673	48	10	20	98	676	896	2.258	32	21		
2011	49	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
2011	50-54	169.952	712	171	43	115	262	97	9	1	4	10	80	133	308	6	4		
2011	55-59	199.441	997	207	57	186	360	140	10	3	4	30	122	205	427	5	1		
2011	60-64	200.468	1.285	235	68	245	513	184	13	1	5	21	180	247	580	11	11		
2011	65-69	144.796	1.051	178	75	225	404	134	8	4	2	21	152	183	510	4	3		
2011	70-74	114.470	851	132	43	159	372	116	8	1	4	16	141	128	426	6	2		
2011	>74	1.141	9	1	1	0	4	2	0	0	1	0	1	0	7	0	0		
1990-2011	49	9.478	21	3	0	2	8	7	0	0	1	0	11	6	0	1	0		
1990-2011	50-54	2.585.702	8.535	1.624	419	1.443	3.339	1.377	82	23	99	129	2.522	2.007	2.028	192	33		
1990-2011	55-59	2.965.252	11.935	1.965	588	2.217	4.869	1.846	113	33	131	173	3.654	2.675	3.137	276	55		
1990-2011	60-64	2.585.843	13.201	2.024	581	2.623	5.501	2.023	107	30	136	176	4.149	2.767	3.727	293	65		
1990-2011	65-69	2.048.556	12.021	1.591	526	2.641	5.037	1.797	94	33	125	177	4.095	2.262	3.540	302	54		
1990-2011	70-74	1.217.545	8.328	1.055	374	1.805	3.613	1.191	57	17	69	147	2.285	1.474	3.165	163	39		
1990-2011	>74	12.630	91	12	4	18	34	17	1	0	1	4	27	14	30	4	0		
1990-2011	49-75	11.425.006	54.132	8.274	2.492	10.749	22.401	8.258	454	136	562	806	16.743	11.205	15.627	1.231	246		

* Nsn= sentinel node negative LETB/NETB, 2014

IV.3d – Screeningscarcinomen vervolgonderzoeken >=2,5 jaar / Screen-detected breast cancers subsequent screens >=2.5 years

Jaar Year	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens		Screeningscarcinomen Screen-detected breast cancers										Invasieve screeningscarcinomen Invasive breast cancers					
		N	N	Tis (DCIS)	T1a 1-5 mm	T1b 6-10 mm	T1c 11-20 mm	T2 21-50 mm	T3 >50 mm	T4	Tx	not classified	N0	N1	Nsn*	Nx	M1		
1990-1997	49-69	51.593	281	31	11	58	105	58	6	1	6	5	172	60	0	0	9	4	
1998	49-75	33.865	289	35	13	62	123	42	3	1	3	7	178	53	0	16	0		
1999	49-75	72.808	693	73	27	174	271	116	5	5	9	12	425	124	0	55	3		
2000	49-75	79.346	719	88	28	148	309	128	7	8	8	-5	422	160	0	46	8		
2001	49-75	47.002	420	51	16	91	191	57	3	6	3	2	254	87	8	14	4		
2002	49-75	46.691	384	40	16	67	170	71	2	2	5	11	148	97	78	10	0		
2003	49-75	39.793	280	32	11	46	104	61	4	2	3	17	83	59	78	7	4		
2004	49-75	40.333	328	43	7	43	147	65	2	1	5	15	89	75	100	4	2		
2005	49-75	36.257	305	35	13	45	125	71	2	1	4	9	80	71	103	7	0		
2006	49-75	35.482	305	46	13	58	128	47	1	0	5	7	51	60	133	8	0		
2007	49-75	36.606	345	46	12	69	137	67	0	0	6	8	64	84	139	4	0		
2008	49-75	37.386	337	32	22	61	155	55	2	1	5	4	53	68	171	9	0		
2009	49-75	36.749	299	50	14	53	123	44	3	3	3	6	53	57	122	8	3		
2010	49-75	41.948	331	55	15	57	153	48	4	0	1	-2	32	65	176	5	0		
2011	49-75	46.090	405	67	34	82	139	59	4	1	3	16	49	90	177	5	1		
2011	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
2011	50-54	6.808	40	9	2	8	8	7	1	0	0	5	4	10	12	0	0		
2011	55-59	12.558	83	16	8	14	31	9	1	0	2	2	11	18	35	0	1		
2011	60-64	12.066	112	13	11	28	38	16	1	0	0	5	18	21	52	3	0		
2011	65-69	8.238	95	18	6	16	39	14	1	0	1	0	9	24	44	0	0		
2011	70-74	6.272	75	11	7	16	23	13	0	1	0	4	7	17	34	2	0		
2011	> 74	148	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1990-2011	49	137	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1990-2011	50-54	85.263	397	63	25	76	142	64	4	4	6	13	120	94	99	8	0		
1990-2011	55-59	170.617	1.075	163	46	184	440	192	9	3	16	22	328	247	285	26	4		
1990-2011	60-64	139.080	1.105	148	50	204	468	189	8	5	11	22	352	234	316	28	5		
1990-2011	65-69	104.694	990	118	41	197	425	172	10	1	11	15	319	203	306	23	6		
1990-2011	70-74	179.374	2.105	225	90	451	875	365	17	19	23	39	1.015	424	271	120	10		
1990-2011	> 74	2.784	49	7	0	2	30	7	0	0	2	1	19	8	8	2	4		
1990-2011	49-75	681.949	5.721	724	252	1.114	2.380	989	48	32	69	112	2.153	1.210	1.285	207	29		

* Nsn= sentinel node negative

LETB/NETB, 2014

Va – Intervalkankers (invasief en in-situ) 1990-2009 / Interval cancers (invasive and in-situ) 1990-2009

Alle screeningsonderzoeken / All screening examinations

Jaar Year	Regio's Regions	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens	Verwijsadviesadviezen Referrals	Screen-gecrichtomen Screen-detectec		<12 maanden / <12 months				12.0-23.9 maanden / 12.0-23.9 months				Intervalkankers / Interval cancers				<24.0 maanden / <24.0 months										
					N	N / 1000	N	N / 1000	PI / PY	/1000	PI	PI / PY	/1000	PI	PI / PY	/1000	PI	PI / PY	/1000	PI	PI / PY	/1000	PI	PI / PY	/1000	PI	PI / PY	/1000	PI
1990	9	49-70	58.003	843	14,5	341	5,9	35	48.800	0,72	90,7%	99,1%	57	51.838	1,10	85,7%	99,1%	92	100.638	1,59	1,61	0,91	3,7	78,8%	99,1%				
1991	9	49-70	147.126	1.802	12,2	858	5,8	77	145.933	0,53	91,8%	99,4%	119	136.115	0,87	87,8%	99,4%	227	282.048	1,54	1,56	0,80	3,8	79,1%	99,4%				
1992	9	49-70	283.186	3.367	11,9	1.660	5,9	160	280.957	0,57	91,2%	99,4%	329	253.018	1,30	83,5%	99,4%	489	533.974	1,73	1,75	0,92	3,4	77,2%	99,4%				
1993	9	49-70	390.376	4.391	11,2	2.111	5,4	274	387.658	0,71	88,5%	99,4%	503	361.634	1,39	80,8%	99,4%	777	749.092	1,99	2,01	1,04	2,7	73,1%	99,4%				
1994	8	49-70	403.047	4.352	10,8	1.920	4,8	267	400.595	0,67	87,8%	99,4%	501	377.530	1,33	79,3%	99,4%	768	778.125	1,91	1,93	0,99	2,5	71,4%	99,4%				
1995	8	49-70	471.634	4.548	9,6	2.113	4,5	302	468.654	0,64	87,5%	99,5%	640	447.339	1,43	76,8%	99,5%	942	915.993	2,00	2,02	1,03	2,2	69,2%	99,5%				
1996	8	49-70	537.851	4.752	8,8	2.288	4,3	394	533.060	0,74	85,3%	99,5%	687	508.575	1,35	76,9%	99,5%	1.081	1.041.634	2,01	2,03	1,04	2,1	67,9%	99,5%				
1997	8	49-75	548.533	5.325	9,7	2.447	4,5	422	544.317	0,78	85,3%	99,5%	724	515.996	1,40	77,2%	99,5%	1.146	1.060.312	2,09	2,11	1,08	2,1	68,1%	99,5%				
1998	8	49-75	587.156	6.077	10,3	2.573	4,4	420	582.867	0,72	86,0%	99,4%	781	543.301	1,44	76,7%	99,4%	1.201	1.126.168	2,05	2,07	1,07	2,1	68,2%	99,4%				
1999	8	49-75	662.770	7.655	11,6	3.339	5,0	473	657.257	0,72	87,0%	99,3%	925	617.253	1,50	78,3%	99,3%	1.398	1.274.510	2,11	2,13	1,10	2,4	70,5%	99,3%				
2000	7	49-75	657.411	8.090	12,3	3.344	5,1	490	650.725	0,75	87,2%	99,3%	965	603.012	1,60	77,6%	99,3%	1.455	1.253.736	2,21	2,24	1,16	2,3	69,7%	99,3%				
2001	7	49-75	658.133	9.638	14,6	3.401	5,2	487	650.272	0,75	87,5%	99,0%	817	602.532	1,36	80,6%	99,0%	1.304	1.252.803	1,98	2,01	1,04	2,6	72,3%	99,0%				
2002	6	49-75	611.886	8.377	13,7	3.118	5,1	448	604.756	0,74	87,4%	99,1%	816	562.364	1,45	79,3%	99,1%	1.264	1.167.120	2,07	2,09	1,08	2,5	71,2%	99,1%				
2003	5	49-75	497.607	6.781	13,6	2.466	5,0	376	490.899	0,77	86,8%	99,1%	558	458.268	1,22	81,5%	99,1%	934	949.166	1,88	1,90	0,98	2,6	72,5%	99,1%				
2004	9	49-75	888.830	12.523	14,1	4.544	5,1	661	875.777	0,75	87,3%	99,1%	1.244	814.572	1,53	78,5%	99,1%	1.905	1.690.349	2,14	2,17	1,13	2,4	70,5%	99,1%				
2005	9	49-75	892.313	12.910	14,5	4.527	5,1	655	879.073	0,75	87,4%	99,1%	1.260	832.291	1,51	78,2%	99,1%	1.915	1.711.364	2,15	2,18	1,12	2,4	70,3%	99,1%				
2006	9	49-75	886.023	14.290	16,1	4.716	5,3	686	871.659	0,79	87,3%	98,9%	1.300	826.565	1,57	78,4%	98,9%	1.986	1.698.223	2,24	2,28	1,17	2,4	70,4%	98,9%				
2007	9	49-75	911.551	16.414	18,0	5.167	5,7	695	895.665	0,78	88,1%	98,8%	1.279	852.429	1,50	80,2%	98,8%	1.974	1.748.093	2,17	2,21	1,13	2,6	72,4%	98,8%				
2008	9	49-75	918.580	16.752	18,2	5.236	5,7	698	901.444	0,77	88,2%	98,7%	1.389	853.080	1,63	79,0%	98,7%	2.087	1.754.524	2,27	2,31	1,19	2,5	71,5%	98,7%				
2009	9	49-75	911.442	17.413	19,1	5.340	5,9	689	892.154	0,77	88,6%	98,7%	1.299	806.721	1,61	80,4%	98,7%	1.988	1.698.874	2,18	2,22	1,17	2,7	72,9%	98,7%				
1990-2009	5-9	49-75	6.514.719	75.998	11,7	31.979	4,9	4.625	6.446.548	0,72	87,4%	99,3%	8.422	6.038.774	1,39	79,2%	99,3%	13.078	12.485.322	2,01	2,03	1,05	2,4	71,0%	99,3%				
2004-2009	9	49-75	5.408.739	90.302	16,7	29.530	5,5	4.084	5.315.771	0,77	87,9%	98,9%	7.771	4.985.656	1,56	79,2%	98,9%	11.855	10.301.427	2,19	2,23	1,15	2,5	71,4%	98,9%				
1990-2009	49-75		11.923.458	166.300	13,9	61.509	5,2	8.709	11.770.859	0,74	87,6%	99,1%	16.224	11.024.430	1,47	79,1%	99,1%	24.933	22.795.289	2,09	2,12	1,09	2,5	71,2%	99,1%				

PI: Persoonsjaren (vrouwjaren) / PI: Person-years

A: per 1000 gescreende vrouwen / per 1000 women screened

B: per 1000 negatief gescreende vrouwen (na eventueel aanvullende diagnostiek) / per 1000 women screened negatively (after possible assessment)

C: per 1000 vrouwen (PI) at-risk / per 1000 woman-years (PY) at risk

LETB/METB, 2014

V.b – Intervalkankers (invasief en in-situ) 1990-2009 / Interval cancers (invasive and in-situ) 1990-2009

Jaar Year	Regio's Regions	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens			Verwijsadviesadviezen Referrals			Screen-detectie Screen-detected			Intervalcancers / Interval cancers						Specifiteit							
			N	Jr/Yrs	N	N	N	N	N	N	N	PI / PY	PI / PY	PI / PY	N	PI / PY	A		B	C	Sensitiviteit				
												12.0-23.9 maanden / 12.0-23.9 months						<12 maanden / <12 months							
1990	9	49-75	42.385	681	16,1	284	6,7	24	41.911	0,57	92,2%	99,1%	32	32	80.319	1,32	1,34	0,70	5,1	83,5%	99,1%				
1991	9	49-75	119.896	1.517	12,7	775	6,5	64	118.938	0,54	92,4%	99,4%	119	111.803	1.06	86,7%	99,4%	183	230.741	1,53	1,55	0,79	4,7	80,9%	99,4%
1992	9	49-75	220.224	2.886	13,1	1.433	6,5	128	218.532	0,59	91,8%	99,3%	263	199.072	1,32	84,5%	99,3%	391	417.604	1,78	1,80	0,94	3,7	78,6%	99,3%
1993	9	49-75	266.240	3.575	13,4	1.673	6,3	202	264.199	0,76	89,2%	99,3%	341	247.458	1,38	83,1%	99,3%	543	511.658	2,04	2,07	1,06	3,1	75,5%	99,3%
1994	8	49-75	201.072	3.038	15,1	1.246	6,2	140	199.572	0,70	89,9%	99,1%	275	189.584	1,45	81,9%	99,1%	415	389.156	2,06	2,10	1,07	3,0	75,0%	99,1%
1995	8	49-75	196.518	2.639	13,4	1.189	6,1	139	195.028	0,71	89,5%	99,3%	257	186.250	1,38	82,2%	99,3%	396	381.278	2,02	2,04	1,04	3,0	75,0%	99,3%
1996	8	49-75	218.223	2.501	11,5	1.209	5,5	156	215.432	0,72	88,6%	99,4%	280	203.869	1,37	81,2%	99,4%	436	419.301	2,00	2,02	1,04	2,8	73,5%	99,4%
1997	8	49-75	151.415	2.084	13,8	831	5,5	120	149.942	0,80	87,4%	99,2%	230	139.076	1,65	78,3%	99,2%	350	289.018	2,31	2,34	1,21	2,4	70,4%	99,2%
1998	8	49-75	112.270	1.833	16,3	610	5,4	98	111.213	0,88	86,2%	98,9%	164	103.506	1,58	78,8%	98,9%	262	214.719	2,33	2,37	1,22	2,3	70,0%	98,9%
1999	8	49-75	115.775	2.131	18,4	718	6,2	97	114.573	0,85	88,1%	98,8%	161	107.843	1,49	81,7%	98,8%	258	222.416	2,23	2,27	1,16	2,8	73,6%	98,8%
2000	7	49-75	104.458	2.022	19,4	622	6,0	90	103.073	0,87	87,4%	98,7%	183	95.721	1,91	77,3%	98,6%	273	198.794	2,61	2,67	1,37	2,3	69,5%	98,6%
2001	7	49-75	89.941	2.293	25,5	536	6,0	64	88.465	0,72	89,3%	98,0%	129	81.753	1,58	80,6%	98,0%	193	170.218	2,15	2,20	1,13	2,8	73,5%	98,0%
2002	6	49-75	81.796	1.963	24,0	464	5,7	72	80.461	0,89	86,6%	98,2%	123	74.348	1,65	79,0%	98,2%	195	154.809	2,38	2,44	1,26	2,4	70,4%	98,2%
2003	5	49-75	63.843	1.478	23,2	349	5,5	58	62.579	0,93	85,7%	98,2%	72	57.923	1,24	82,9%	98,2%	130	120.502	2,04	2,08	1,08	2,7	72,9%	98,2%
2004	9	49-75	110.803	2.866	25,9	637	5,7	106	108.052	0,98	85,7%	98,0%	176	99.797	1,76	78,4%	98,0%	282	207.849	2,55	2,61	1,36	2,3	69,3%	98,0%
2005	9	49-75	105.403	2.835	26,9	564	5,4	107	102.697	1,04	84,1%	97,8%	152	96.818	1,57	78,8%	97,8%	259	199.514	2,46	2,53	1,30	2,2	68,5%	97,8%
2006	9	49-75	107.021	3.212	30,0	603	5,6	108	103.981	1,04	84,8%	97,5%	177	98.061	1,80	77,3%	97,5%	285	202.042	2,66	2,75	1,41	2,1	67,9%	97,5%
2007	9	49-75	105.068	3.656	34,8	646	6,1	103	102.478	1,01	86,2%	97,1%	148	96.877	1,53	81,4%	97,1%	251	199.356	2,39	2,48	1,26	2,6	72,0%	97,1%
2008	9	49-75	107.650	4.144	38,5	666	6,2	104	103.693	1,00	86,5%	96,7%	179	97.868	1,83	78,8%	96,7%	283	201.561	2,63	2,73	1,40	2,4	70,2%	96,7%
2009	9	49-75	105.312	4.402	41,8	668	6,3	110	100.953	1,09	85,9%	96,4%	166	91.018	1,82	80,1%	96,4%	276	191.972	2,62	2,74	1,44	2,4	70,8%	96,4%
1990-2003	5-9	49-75	1.984.056	30.641	15,4	11.939	6,0	1.452	1.963.918	0,74	89,2%	99,1%	2.629	1.836.614	1,43	82,0%	99,1%	4.081	3.800.533	2,06	2,09	1,07	2,9	74,5%	99,0%
2004-2009	9	49-75	641.257	21.115	32,9	3.784	5,9	638	621.855	1,03	85,6%	97,3%	998	580.439	1,72	79,1%	97,3%	1.636	1.202.294	2,55	2,64	1,36	2,3	69,8%	97,3%
1990-2009	9	49-75	2.625.313	51.756	19,7	15.723	6,0	2.090	2.585.773	0,81	88,3%	98,6%	3.627	2.417.054	1,50	81,3%	98,6%	5.717	5.002.827	2,18	2,22	1,14	2,8	73,3%	98,6%

LETB/NETB, 2014

PI: Persoonsjaren (vrouwjaren) / Person-years

A: per 1000 gescreefde vrouwen / per 1000 women screened

B: per 1000 negatief gescreefde vrouwen (na eventueel aanvullende diagnostiek) / per 1000 women screened negatively (after possible assessment)

C: per 1000 vrouwen (PI) at-risk / per 1000 woman-years (PY) at risk

V.c – Intervalkankers (invasief en in-situ) 1990-2009 / Interval cancers (invasive and in-situ) 1990-2009

Reguliere vervolgonderzoeken (<2,5 jaar) / Regular subsequent screens (<2.5 years)

Jaar Year	Regio's Regions	Leeftijd Age	Onderzoeken Screens		Verwijzingsadviezen Referrals		Screen-detectie Screen-detectec		<12 maanden / <12 months				Intervalkankers / Interval cancers				12.0-23.9 maanden / 12.0-23.9 months				<24.0 maanden / <24.0 months				
			N	Jr/Yrs	N	/ 1000	N	/ 1000	N	Pi / PY	/1000 PI	Sensitiviteit	Specificiteit	N	Pi / PY	/1000 PI	Sensitiviteit	Specificiteit	N	Pi / PY	/1000 PI	Sensitiviteit	Specificiteit	N	Pi / PY
1990	9	49-70	14.651	162	11,1	56	3,8	11	14.502	0,76	83,6%	99,3%	24	12.859	1,87	70,0%	99,3%	35	27.360	2,39	2,42	1,28	1,6	61,5%	99,3%
1991	9	49-70	24.731	270	10,9	73	3,0	12	24.511	0,49	85,9%	99,2%	119	22.345	5,33	38,0%	99,2%	42	46.856	1,70	1,72	0,90	1,7	63,5%	99,2%
1992	9	49-70	61.076	466	7,6	218	3,6	29	60.554	0,48	88,3%	99,6%	64	52.373	1,22	77,3%	99,6%	93	112.926	1,52	1,53	0,82	2,3	70,1%	99,6%
1993	9	49-70	120.843	796	6,6	428	3,5	72	119.981	0,60	85,6%	99,7%	159	111.174	1,43	72,9%	99,7%	231	231.155	1,91	1,92	1,00	1,9	64,9%	99,7%
1994	8	49-70	198.933	1.280	6,4	659	3,3	125	198.009	0,63	84,1%	99,7%	221	185.305	1,19	74,9%	99,7%	346	383.315	1,74	1,75	0,90	1,9	65,6%	99,7%
1995	8	49-70	269.288	1.841	6,8	887	3,3	163	267.855	0,61	84,5%	99,6%	374	255.651	1,46	70,3%	99,6%	537	523.506	1,99	2,01	1,03	1,7	62,3%	99,6%
1996	8	49-70	306.279	2.121	6,9	1.011	3,3	223	304.402	0,73	81,9%	99,6%	396	292.172	1,36	71,9%	99,6%	619	596.574	2,02	2,04	1,04	1,6	62,0%	99,6%
1997	8	49-75	380.371	3.041	8,0	1.519	4,0	291	377.790	0,77	83,9%	99,6%	462	361.331	1,28	76,7%	99,6%	753	739.121	1,98	2,00	1,02	2,0	66,9%	99,6%
1998	8	49-75	447.932	3.796	8,5	1.728	3,9	310	445.040	0,70	84,8%	99,5%	571	415.001	1,38	75,2%	99,5%	881	860.041	1,97	1,98	1,02	2,0	66,2%	99,5%
1999	8	49-75	481.451	4.335	9,0	1.979	4,1	338	478.100	0,71	85,4%	99,5%	676	448.711	1,51	74,5%	99,5%	1.014	926.811	2,11	2,13	1,09	2,0	66,1%	99,5%
2000	7	49-75	481.892	4.729	9,8	2.060	4,3	352	477.739	0,74	85,4%	99,4%	706	443.428	1,59	74,5%	99,4%	1.058	921.167	2,20	2,22	1,15	1,9	66,1%	99,4%
2001	7	49-75	529.166	6.507	12,3	2.529	4,8	393	523.446	0,75	86,6%	99,2%	639	486.128	1,31	79,8%	99,2%	1.032	1.009.574	1,95	1,97	1,02	2,5	71,0%	99,2%
2002	6	49-75	499.670	5.823	11,7	2.393	4,8	349	494.455	0,71	87,3%	99,3%	650	461.013	1,41	78,6%	99,3%	999	985.468	2,00	2,02	1,05	2,4	70,5%	99,3%
2003	5	49-75	411.850	4.891	11,9	1.954	4,7	305	406.859	0,75	86,5%	99,3%	461	380.532	1,21	80,9%	99,3%	766	787.391	1,86	1,88	0,97	2,6	71,8%	99,3%
2004	9	49-75	735.968	8.785	11,9	3.554	4,8	516	726.647	0,71	87,3%	99,3%	1.006	677.532	1,48	77,9%	99,3%	1.522	1.404.179	2,07	2,09	1,08	2,3	70,0%	99,3%
2005	9	49-75	748.843	9.231	12,3	3.646	4,9	514	739.262	0,70	87,6%	99,3%	1.037	700.989	1,48	77,9%	99,2%	1.551	1.440.250	2,07	2,10	1,08	2,4	70,2%	99,2%
2006	9	49-75	741.678	10.155	13,7	3.791	5,1	554	731.387	0,76	87,2%	99,1%	1.057	694.777	1,52	78,2%	99,1%	1.611	1.426.164	2,17	2,20	1,13	2,4	70,2%	99,1%
2007	9	49-75	768.340	11.716	15,2	4.157	5,4	558	756.176	0,74	88,2%	99,0%	1.064	720.792	1,48	79,6%	99,0%	1.622	1.476.969	2,11	2,14	1,10	2,6	71,9%	99,0%
2008	9	49-75	774.123	11.629	15,0	4.229	5,5	564	762.025	0,74	88,2%	99,0%	1.145	721.886	1,59	78,7%	99,0%	1.709	1.483.912	2,21	2,24	1,15	2,5	71,2%	99,0%
2009	9	49-75	770.022	12.059	15,7	4.360	5,7	549	756.182	0,73	88,8%	99,0%	1.056	684.560	1,54	80,5%	99,0%	1.605	1.440.742	2,08	2,12	1,11	2,7	73,1%	99,0%
1990-2003	5-9	49-75	4.228.133	40.058	9,5	17.494	4,1	2.973	4.193.241	0,71	85,5%	99,5%	5.522	3.928.023	1,41	76,0%	99,5%	8.406	8.121.263	1,99	2,01	1,04	2,1	67,5%	99,5%
2004-2009	9	49-75	4.538.974	63.575	14,0	23.737	5,2	3.255	4.471.679	0,73	87,9%	99,1%	6.365	4.200.536	1,52	78,9%	99,1%	9.620	8.672.215	2,12	2,15	1,11	2,5	71,2%	99,1%
1990-2009		49-75	8.767.107	103.633	11,8	41.231	4,7	6.228	8.664.919	0,72	86,9%	99,3%	11.798	8.128.559	1,45	77,8%	99,3%	18.026	16.793.478	2,06	2,08	1,07	2,3	69,6%	99,3%

LETR/METB, 2014

PI: Persoonsjaren (vrouwjaren) / Pi: Person-years

A: per 1000 gescreepte vrouwen / per 1000 women screened

B: per 1000 negatief gescreepte vrouwen (na eventueel aanvullende diagnostiek) / per 1000 women screened negatively (after possible assessment)

C: per 1000 vrouwjaren (PI) at-risk / per 1000 woman-years (PI) at risk

V.d – Intervalkankers (invasief en in-situ) 1990-2009 / Interval cancers (invasive and in-situ) 1990-2009

Vervolgonderzoeken >=2,5 jaar / Subsequent screens >=2.5 years

Jaar Year	Regio's Regions	Onderzoeken Screens		Verwijzadvies/adviezen Referrals		Screen-detectie Screen-detectec		<12 maanden / <12 months			12.0-23.9 maanden / 12.0-23.9 months			Intervalkankers / Interval cancers			<24.0 maanden / <24.0 months			Specif- iteit	Sensit- iviteit	Specif- iteit	Sensit- iviteit		
		N	Jr/Yrs	N	N	N	N	N	PI/PY	FU	N	PI/PY	FU	N	PI/PY	FU	N	PI/PY	FU					A	B
1990	9	49-70	967	0	0,0	1	1,0	0	927	0,00	100,0%	100,1%	1	572	1,75	50,0%	100,1%	1	1.499	1,03	1,03	0,67	1,0	50,0%	100,1%
1991	9	49-70	2.499	15	6,0	10	4,0	1	2.485	0,40	90,9%	99,8%	119	1.967	60,50	7,8%	99,8%	2	4.452	0,80	0,81	0,45	5,0	83,3%	99,8%
1992	9	49-70	1.886	15	8,0	9	4,8	3	1.871	1,60	75,0%	99,7%	2	1.573	1,27	81,8%	99,7%	5	3.445	2,65	2,67	1,45	1,8	64,3%	99,7%
1993	9	49-70	3.293	20	6,1	10	3,0	0	3.278	0,00	100,0%	99,7%	3	3.001	1,00	76,9%	99,7%	3	6.280	0,91	0,92	0,48	3,3	76,9%	99,7%
1994	8	49-70	3.042	34	11,2	15	4,9	2	3.013	0,66	88,2%	99,4%	5	2.641	1,89	75,0%	99,4%	7	5.654	2,30	2,33	1,24	2,1	68,2%	99,4%
1995	8	49-70	5.828	68	11,7	37	6,3	0	5.771	0,00	100,0%	99,5%	9	5.439	1,65	80,4%	99,5%	9	11.209	1,54	1,56	0,80	4,1	80,4%	99,5%
1996	8	49-70	13.349	130	9,7	68	5,1	15	13.226	1,13	81,9%	99,5%	11	12.533	0,88	86,1%	99,5%	26	25.759	1,95	1,97	1,01	2,6	72,3%	99,5%
1997	8	49-75	16.747	200	11,9	97	5,8	11	16.585	0,66	89,8%	99,4%	32	15.588	2,05	75,2%	99,4%	43	32.173	2,57	2,60	1,34	2,3	69,3%	99,4%
1998	8	49-75	26.954	448	16,6	235	8,7	12	26.614	0,45	95,1%	99,2%	46	24.794	1,86	83,6%	99,2%	58	51.408	2,15	2,19	1,13	4,1	80,2%	99,2%
1999	8	49-75	65.544	1.189	18,1	642	9,8	38	64.584	0,59	94,4%	99,2%	88	60.699	1,45	87,9%	99,2%	126	125.283	1,92	1,96	1,01	5,1	83,6%	99,2%
2000	7	49-75	71.061	1.339	18,8	662	9,3	48	69.912	0,69	93,2%	99,0%	76	63.863	1,19	89,7%	99,0%	124	133.776	1,74	1,78	0,93	5,3	84,2%	99,0%
2001	7	49-75	39.026	838	21,5	336	8,6	30	38.360	0,78	91,8%	98,7%	49	34.651	1,41	87,3%	98,7%	79	73.011	2,02	2,07	1,08	4,3	81,0%	98,7%
2002	6	49-75	30.420	591	19,4	261	8,6	27	29.841	0,90	90,6%	98,9%	43	27.003	1,59	85,9%	98,9%	70	56.843	2,30	2,35	1,23	3,7	78,9%	98,9%
2003	5	49-75	21.914	412	18,8	163	7,4	13	21.461	0,61	92,6%	98,9%	25	19.813	1,26	86,7%	98,9%	38	41.273	1,73	1,77	0,92	4,3	81,1%	98,9%
2004	9	49-75	42.059	872	20,7	353	8,4	39	41.078	0,95	90,1%	98,8%	62	37.243	1,66	85,1%	98,8%	101	78.321	2,40	2,45	1,29	3,5	77,8%	98,8%
2005	9	49-75	38.067	844	22,2	317	8,3	34	37.115	0,92	90,3%	98,6%	71	34.485	2,06	81,7%	98,6%	105	71.600	2,76	2,82	1,47	3,0	75,1%	98,6%
2006	9	49-75	37.324	923	24,7	322	8,6	24	36.291	0,66	93,1%	98,4%	66	33.727	1,96	83,0%	98,4%	90	70.018	2,41	2,47	1,29	3,6	78,2%	98,4%
2007	9	49-75	38.143	1.042	27,3	364	9,5	34	37.010	0,92	91,5%	98,2%	67	34.759	1,93	84,5%	98,2%	101	71.769	2,65	2,72	1,41	3,6	78,3%	98,2%
2008	9	49-75	36.807	979	26,6	341	9,3	30	35.726	0,84	91,9%	98,2%	65	33.325	1,95	84,0%	98,2%	95	69.051	2,58	2,65	1,38	3,6	78,2%	98,2%
2009	9	49-75	36.108	952	26,4	312	8,6	30	35.019	0,86	91,2%	98,2%	77	31.142	2,47	80,2%	98,2%	107	66.161	2,96	3,04	1,62	2,9	74,5%	98,2%
1990-2003	5-9	49-75	302.530	5.299	17,5	2.546	8,4	200	297.929	0,67	92,7%	99,1%	509	274.137	1,86	83,3%	99,1%	591	572.066	1,95	1,99	1,03	4,3	81,2%	99,1%
2004-2009	9	49-75	228.508	5.612	24,6	2.009	8,8	191	222.238	0,86	91,3%	98,4%	408	204.681	1,99	83,1%	98,4%	599	426.919	2,62	2,69	1,40	3,4	77,0%	98,4%
1990-2009	49-75		531.038	10.911	20,5	4.555	8,6	391	520.167	0,75	92,1%	98,8%	799	478.818	1,67	85,1%	98,8%	1.190	998.985	2,24	2,29	1,19	3,8	79,3%	98,8%

PI: Persoonsjaren (vrouwjaren) / PI: Person-years

A: per 1000 gescreende vrouwen / per 1000 women screened

B: per 1000 negatief gescreevde vrouwen (na eventueel aanvullende diagnostiek) / per 1000 women screened negatively (after possible assessment)

C: per 1000 vrouwjaren (PI) at-risk / per 1000 woman-years (PI) at risk

LETR/METB, 2014

Evaluatietabellen

Voor de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek wordt gebruik gemaakt van geaggregeerde jaargegevens (evaluatie-tabellen) van de regionale screeningsorganisaties. Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) voegt deze na controle op volledigheid en consistentie samen tot een landelijk bestand voor nadere analyse.

De A-tabellen bevatten gegevens op regionaal niveau over de doelpopulatie, aantallen uitnodigingen met deelname en non-participatie. Uitgangspunt voor de A-tabellen zijn de *uitnodigingen voor de in het verslagjaar geplande screeningsonderzoeken*. In de A-tabellen wordt een onderscheid gemaakt naar eerste en vervolgscreeningsronden. Vervolgscreeningsronden betreffen vrouwen die twee keer of vaker voor het bevolkingsonderzoek zijn uitgenodigd; dit is afhankelijk van eventuele eerdere deelname.

De B-tabellen gaan uit van het *feitelijke aantal in het verslagjaar door de regio's uitgevoerde onderzoeken* en de daarop volgende screeningsuitslagen (verwijsadviezen, nadere diagnostiek, grootte en lymfklierstatus van de gedetecteerde borstkankers). De screeningsonderzoeken worden onderverdeeld in *eerste onderzoeken* (onafhankelijk van het aantal voorafgaande uitnodigingen) en *vervolgonderzoeken* waarbij het vorige onderzoek korter dan 2,5 jaar geleden heeft plaatsgevonden (= reguliere vervolgscreeningen) of vervolgonderzoeken met een interval van 2,5 jaar of langer.

Definitie leeftijd en doelgroep

De landelijke evaluatie houdt de leeftijdsindeling van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) aan, die uitgaat van de leeftijd op 1 januari van een bepaald jaar om 0.00 uur. De doelgroep was tot en met 1997 gedefinieerd als vrouwen die in het verslagjaar minstens 50 jaar en hooguit 69 jaar oud worden. Vanaf 1998 kwamen hier de vrouwen van 70 tot 75 jaar bij (3 screeningsronden). De huidige doelgroep bestaat uit alle vrouwen van '50-75' jaar; deze vrouwen zijn aan het begin van het verslagjaar op zijn minst 49 en hooguit 74 jaar oud – de leeftijd die voor evaluatiedoeleinden wordt aangehouden. Doordat screening zich niet stipt aan kalenderjaren houdt en vrouwen de mogelijkheid hebben hun afspraak te verzetten, komt het regelmatig voor dat ook vrouwen op 75-jarige leeftijd gescreend worden.

Deelnamegraad

Uitgangspunt voor de berekening van de deelnamegraad (deelnamecijfer) is het aantal verzonden uitnodigingen (exclusief herinneringsuitnodigingen, dus alleen de oorspronkelijke uitnodigingen). In de eerste screeningsronde is dit aantal gelijk aan het aantal vrouwen in de doelgroep op enkele vrouwen na van wie de uitnodiging achterwege wordt gelaten omdat vóór de daadwerkelijke verzending van de uitnodiging bekend is dat ze zijn overleden. In de vervolgronden (screeningsronde 2 en hoger) ontvangen relatief meer vrouwen geen uitnodiging: vrouwen die in een eerdere ronde om diverse redenen te kennen hebben gegeven niet meer uitgenodigd te willen worden. Dit betekent dat het aantal feitelijk voor een vervolgonderzoek uitgenodigde vrouwen kleiner is dan de doelgroep, en dat daardoor de opkomst in vergelijking met de uitnodigingen voor een eerste screeningsonderzoek iets in gunstige zin vertekend is.

Traceren van intervalkankers

Intervalkankers worden opgespoord door het bestand van de in een bepaald jaar gescreende vrouwen aan het bestand van de kankerregistratie te koppelen. In verband met het officiële screeningsinterval van 2 jaar kan deze koppeling pas in het derde jaar na afloop van het screeningsjaar (verslagjaar) plaatsvinden. Bij positieve overeenkomst van gekoppelde records wordt gecontroleerd of het inderdaad om een en dezelfde vrouw gaat en of er sprake is van een intervalcarcinoom dan wel van een screeningscarcinoom. Het betreffende mammacarcinoom wordt vervolgens in de kankerregistratie-database gemarkeerd met respectievelijk een code 'I' of 'S'. In geval van een intervalcarcinoom wordt tevens de periode in maanden sinds het laatste screeningsonderzoek vastgelegd.

Evaluatietabellen incidentie en therapie van borstkanker

Door de regionale kankerregistraties worden jaarlijks met hulp van de regionale screeningsorganisaties aparte evaluatie-tabellen voor gegevens uit de kankerregistratie ingevuld. De zogenaamde *C-tabellen* beschrijven de nieuwe gevallen van borstkanker (incidentie) naar leeftijd en naar een eventuele relatie met het bevolkingsonderzoek ('screeningsrelatie'). *De D-tabellen* gaan over primaire en adjuvante therapie van mammacarcinomen, naar leeftijd en screeningsrelatie. Om te kunnen beoordelen of de geregistreerde borstkanker door de screening werd opgespoord of werd gediagnosticeerd bij een vrouw die

ooit gescreend was (intervalcarcinoom), is koppeling van het bestand van het bevolkingsonderzoek aan dat van de kankerregistratie noodzakelijk (zie ook intervalkankers).

Aangezien de koppeling in de eerste plaats gericht is op het traceren van intervalkankers en hierbij het screeningsinterval van (minimaal) 2 jaar in acht dient te worden genomen, kunnen de C- en D-tabellen pas ongeveer drie jaar na het verslagjaar volledig worden ingevuld.

In tegenstelling tot de kankerregistratie gaat de landelijke evaluatie niet van de effectieve leeftijd bij diagnosestelling uit ('incidentiedatum' kankerregistratie), maar van de leeftijd die een vrouw op 1 januari, 0.00 uur, van een bepaald jaar heeft, in analogie met de overige evaluatietabellen. Daarnaast kan de door het LETB gebruikte definitie van mammacarcinomen iets afwijken van die van de landelijke kankerregistratie met betrekking tot enkele zeldzame morfologische typen.

TNM-classificatie

Het LETB gebruikt een vereenvoudigde indeling voor de tumorgrootte en lymfklierstatus van borstkankers, afgeleid van de TNM-classificatie van de *Union for International Cancer Control* (UICC). De 'T' staat hierbij voor de afmeting van de primaire tumor ('grootte'), de 'N' voor de regionale lymfklieren en de 'M' voor het vóórkomen van tumorweefsel elders in het lichaam (metastasen op afstand).

Gebruikte T-categorieën:

Tis (DCIS)	Primaire tumor uitsluitend (Ductaal) Carcinoma in situ
T1a	Invasieve tumor, grootste doorsnede $\leq 0,5$ cm
T1b	Invasieve tumor, grootste doorsnede $>0,5$ en ≤ 1 cm
T1c	Invasieve tumor, grootste doorsnede >1 en ≤ 2 cm
T1r	Invasieve tumor, grootste doorsnede ≤ 2 cm (geen onderverdeling naar T1a, T1b of T1c)
T2	Invasieve tumor, grootste doorsnede > 2 en ≤ 5 cm
T3	Invasieve tumor, grootste doorsnede > 5 cm
T4	Invasieve tumor, alle afmetingen met ingroei in borstwand en/of huid
Tx	Afmeting primaire tumor kan niet worden bepaald

Gebruikte N-categorieën (betreft invasieve tumoren):

N- (of N0)	Geen tumorweefsel in regionale lymfklieren
Nsn	Geen tumorweefsel (metastasen) in schildwachtklier (<i>sentinel node</i>)
N+	Tumorweefsel (metastasen) in regionale lymfklieren / schildwachtklier
Nx	Geen lymfklier(en) onderzocht

Gebruikte M-categorieën (in overeenstemming met TNM-classificatie van UICC):

M0	Geen metastasen op afstand
M1	Aangetoonde metastasen op afstand

In principe wordt de pTNM, de postchirurgische of pathologische TNM, gebruikt. Als deze niet beschikbaar is, dan wordt de cTNM, de clinical TNM, gebruikt. Dat is de bepaling van de tumorafmetingen en lymfklierstatus tijdens de diagnostiek.

Met de opkomst van de neo-adjuvante therapie in de jaren 2000, die een preoperatieve reductie van het tumorvolume beoogt, geven de pT en pN bij een succesvolle volumevermindering niet meer altijd de grootte en de lymfklierstatus weer van de tumor tijdens het screeningsonderzoek. Dit heeft tot en met 2011 mogelijk tot een onderschatting van de gemiddelde tumorgrootte geleid. Met ingang van 2012 wordt in deze gevallen de cTNM toegepast in plaats van de pTNM.

The Dutch nation-wide breast cancer screening programme

The screening programme is co-ordinated by the Centre for Population-based screening of the National Institute for Public Health and the Environment (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM*) and financed by the Ministry of Health, Welfare and Sport. Quality control and ongoing monitoring have been entrusted respectively to the National Expert and Training Centre for breast cancer screening (NETC) and the National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB). The five (up to 2010 nine) screening regions are responsible for actually performing the screens. Each region boasts 2 to 4 reading units where the films are read that have been made in the screening units.

The programme for women aged 50-69 years has been gradually implemented in the Netherlands during 1989-1997 and during 1998-2001 extended up to the age of 75. The personal data of the eligible women are provided by the municipal population registers (since 1996 fully computerised). Every two years, they get a personal invitation letter with a fixed appointment for a screen examination in one of the approx. 60, mostly mobile, screening units. Non-responding women are issued a reminder after two or three months. Before the implementation of digital mammography, an initial screen consisted of two-view mammography, whereas in subsequent rounds an oblique view was taken only as a standard; additional cranio-caudal views were taken only on indication. Since 2013 all screening examinations consist of a two-view mammography. The radiographer checks the films on the spot; if necessary, repeat or additional mammograms are made. All films are independently read by two radiologists, who must reach consensus to refer the woman for further clinical assessment. All the women examined receive the result of the screening in writing within ten working days; in the event of a positive result, the general practitioner is informed in advance.

Evaluation data

The NETB annually collects regional tabulated data on invitations, participation (attendance), screen examinations, referrals, assessment and screen-detected breast cancers including tumour stage. Data on interval cancers and breast cancer incidence and therapy are obtained after linking a file of screened women to the file of the national cancer registry. (In the past linkage was carried out at regional level which may have led to some underreporting of interval cancers in women diagnosed and treated in another region than where screening took place). Due

to an inevitable delay in the cancer registry and because of the screening interval of 2 years, records of women screened in a certain calendar year cannot be linked to cancer registry records earlier than in the third year after screening. Demographic and (breast cancer) mortality data are provided by Statistics Netherlands. The most common of these data can be downloaded directly from their website (<http://statline.cbs.nl/StatWeb>).

Definitions

- *Age*
Women are eligible for the first time in the year when they will reach the age of 50, and for the last time when they will become 75. For the evaluation we generally use the age at January 1st of a given year, corresponding with ages 49 through 74 years.
- *Screening round and participation*
The screening round corresponds with the number of invitations for screening of the individual woman regardless of her participation at the previous round(s). The participation rate is the proportion of women invited for screening who attended the programme as a result of this invitation.
- *Initial and subsequent screening examinations*
An initial screen is the first examination of the woman within the screening programme. Subsequent screens are broken down into examinations performed within 2.5 years of the previous screen (regular subsequent screen) and examinations after an interval of 2.5 years or longer.
- *Referral and detection rate*
Screen results are based on screen examinations performed in a certain time period, irrespective of the year of invitation. The referral rate is the proportion of screened women (per 1000) who get a recommendation for further clinical assessment. The detection rate is the number of referred women (per 1000 women screened) in whom breast cancer histologically has been confirmed, or who have been regarded and treated by the surgeon as having breast cancer.
- *Breast cancer, screen-detected and interval cancer*
Breast cancer is defined as primary malignant epithelial disorder of the mammary gland tissue, including ductal carcinoma in situ; lobular carcinomas in situ are regarded as benign lesions. In case of a second breast cancer only the one with the worst prognosis (when simultaneously diagnosed) or the

first one (when consecutively diagnosed) is taken into account. Tumour size and lymph node status are classified in accordance with the UICC guidelines. Per cent distribution of breast cancer size is based on all breast cancers, thus including ductal carcinoma in-situ and unclassified cancers.

Screen-detected carcinomas are breast cancers diagnosed as a result of a screening examination. Interval cancers refer to breast cancers diagnosed in screened women during the interval between two screening rounds and where the diagnosis does not follow from the screening examination. Interval cancer incidence rates are presented per 1000

woman-years follow-up of screened women, calculated from the date of the last screen to the date of diagnosis of the interval cancer, to the date of the following screening examination, or to the date of eventual death or departure from the region.

- *Expected results*

Expected results are based on outcomes of the MISCAN microsimulation model, serving as reference values for the national evaluation. The model simulates individual life histories in the absence of screening and calculates the changes after introduction of a screening programme in terms of mortality, life-years gained and cost-effectiveness.

Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Rotterdam 2014