

Landelijke evaluatie van
bevolkingsonderzoek naar
borstkanker in Nederland
2004 – 2014

LETB XIV

Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker

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 2004 – 2014

2019 (XIV)

Het veertiende evaluatierapport
Januari 2019

Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB)

Drs. Valérie D.V. Sankatsing¹

Drs. H. Amarens Geuzinge¹

Jacques Fracheboud¹, arts

Dr. Nicolien T. van Ravesteyn¹

Dr. Eveline A.M. Heijnsdijk¹

Drs. Lindy M. Kregting¹

Dr. Mireille J.M. Broeders^{2,3}

Dr. Johannes D.M. Otten²

Prof.dr. André L.M. Verbeek²

Prof. dr. Ruud M. Pijnappel^{3,4}

Arry E. de Bruijn¹, secretaris

Prof.dr. Harry J. de Koning¹, voorzitter

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

² Afdeling Health Evidence, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

³ Landelijk Referentie Centrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

⁴ Afdeling Radiologie, universitair medisch centrum Utrecht, Utrecht

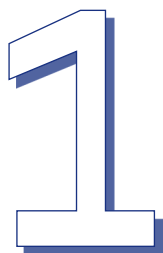
Inhoudsopgave

Begrippen borstkankerscreening	4
1. Inleiding	6
2. Borstkankersterftereductie	9
3. Tumorstadiumverdeling	13
4. Behandeling van borstkanker	16
5. Screeningsperformance	21
6. Ductaal carcinoom in situ (DCIS) en overdiagnose	26
7. Deelname en opportunistische screening	32
8. Cumulatieve kansen	37
9. Kosteneffectiviteit	41
10. Risicostatificatie in het bevolkingsonderzoek borstkanker	45
11. Samenvatting	52

Begrippen borstkankerscreening

- **Adjuvante therapie:** Therapie, dat wil zeggen radio-, chemo-, hormoon-, of doelgerichte therapie of combinaties hiervan, zoals die wordt gegeven als aanvulling na een chirurgische behandeling.
- **Ductaal carcinoom in situ (DCIS):** Ductaal carcinoom in situ wordt gezien als een voorstadium van borstkanker, dat door kan groeien naar een invasieve borstkanker. Kwaadaardige cellen bevinden zich nog binnen de grenzen van de melkgangen, zijn nog niet doorgroeid in het omliggende weefsel en kunnen nog niet uitzaaien.
- **Efficiency frontier:** Een curve waarop alle kosteneffectieve alternatieven liggen.
- **Incrementele kosteneffectiviteitsratio:** De ratio van het verschil in kosten van de te vergelijken behandelingen gedeeld door het verschil in effecten.
- **Intervalkanker:** Borstkankers die worden vastgesteld na een negatieve uitslag van een screeningsonderzoek (een onderzoek dat niet tot een verwijzing leidt) in de eerste twee jaar na dit onderzoek.
- **Lead time:** Het tijdsinterval waarmee de diagnose borstkanker wordt vervroegd door deelname aan het bevolkingsonderzoek.
- **Mastectomie:** Amputatie van de borst.
- **MISCAN model:** Het Microsimulation Screening Analysis model is een microsimulatiemodel dat de levensloop van vrouwen, het beloop van borstkanker en de uitkomsten van het screeningsprogramma simuleert.
- **Neo-adjuvante therapie:** Systemische therapie voorafgaand aan een chirurgische verwijdering van de tumor(en).
- **Opportunistische screening:** Het ondergaan van een mammografie met een screeningsdoel buiten het bevolkingsonderzoek om.
- **Overdiagnose:** Het diagnosticeren van borstkanker door screening waar de betrokken vrouw in haar leven nooit last van gehad zou hebben. De diagnose levert voor de vrouw daardoor geen winst op in overleving, maar wel mogelijke nadelen door de behandeling.
- **Positief voorspellende waarde:** De kans dat een vrouw borstkanker heeft bij een positieve screeningsuitslag.
- **Programmasensitiviteit:** De programmasensitiviteit van het bevolkingsonderzoek wordt weergegeven door het aandeel terecht-positieve uitslagen ten opzichte van alle borstkankers (terecht-positieve en fout-negatieve uitslagen samen) die naar aanleiding van het screeningsonderzoek en in de eerste twee jaar na het screeningsonderzoek zijn gevonden. De terecht-positieve uitslagen zijn af te leiden uit het detectiecijfer. De intervalkankers worden gebruikt als benadering voor het aantal fout-negatieve uitslagen. Aangezien hierbij ook de kankers worden meegeteld die tijdens het screeningsonderzoek niet detecteerbaar waren (snelgroeende kankers), en dus niet alleen de kankers die daadwerkelijk zijn gemist door screening, is de programmasensitiviteit lager dan de testsensitiviteit van mammografie.
- **Programmaspecificiteit:** De programmaspecificiteit wordt weergegeven door het aandeel terecht-negatieve uitslagen ten opzichte van alle screeningsonderzoeken zonder borstkankerdiagnose (terecht-negatieve en fout-positieve uitslagen samen) in de eerste twee jaar na het screeningsonderzoek. Het aantal terecht negatieve uitslagen in het screeningsprogramma wordt berekend door het aantal terecht-positieve, fout-positieve en fout-negatieve uitslagen af te halen van het totaal aantal onderzoeken.
- **Risic stratificatie:** Screening afgestemd op het individuele risico op borstkanker van een vrouw. Dit kan betekenen dat vrouwen met een hoger risico vaker en/of eerder een uitnodiging krijgen of dat zij door middel van een andere screeningstechniek gescreend worden. Vrouwen met een lager risico zouden bijvoorbeeld pas op latere leeftijd kunnen starten met screening of minder vaak een uitnodiging kunnen krijgen.

- **Sensitiviteit:** De kans dat de screeningstest een positieve uitslag heeft bij vrouwen met borstkanker op het moment van screening. De sensitiviteit van een test is dus het percentage terecht-positieve uitslagen onder de vrouwen met borstkanker (terecht-positieve plus fout-negatieve uitslagen).
- **Systemische therapie:** Chemotherapie, hormoontherapie en doelgerichte therapie.
- **Value of information analyse:** Met een value of information analyse worden de onzekerheden rondom een onderzoek in kaart gebracht en gekwantificeerd. Hierna wordt er gekeken of aanvullend onderzoek, om de onzekerheid te verminderen, waardevol is en wat de kosten hiervan zijn.
- **Vrouwjaren at risk:** De periode in jaren waarin vrouwen in de doelgroep na een screeningsonderzoek vrij zijn van borstkanker en dus 'at risk' zijn om borstkanker te krijgen. Een vrouw is niet meer at risk zodra ze gediagnosticeerd wordt met borstkanker, overleden is, opnieuw gescreend wordt (er start dan een nieuw interval) of verhuisd is naar het buitenland (er is dan geen follow-up meer mogelijk).

A large, stylized number '1' in a dark blue color. The number has a white outline and a slight shadow effect, giving it a three-dimensional appearance. It is positioned on the left side of the page, with a thin blue line extending from the top and bottom of the page down to its left edge.

Inleiding

Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland heeft zijn waarde reeds volop bewezen. Over een periode van bijna 30 jaar zijn naar schatting rond de 25,5 miljoen uitnodigingen verstuurd, meer dan 20 miljoen borstfoto's gemaakt en beoordeeld, en rond de 113 duizend borstkankers bij het bevolkingsonderzoek ontdekt.

Toch willen we niet op onze lauweren rusten. Daarom bediscussiëren we periodiek de effecten van het bevolkingsonderzoek, zowel nationaal als internationaal. Wordt de beoogde sterftereductie daadwerkelijk behaald? Zijn de vroegtijdige behandelingen gunstiger voor de vrouw, of is er sprake van een omvangrijke proportie overbehandelingen? Wat is uiteindelijk (cumulatief) de kans voor een vrouw die deelneemt aan het screeningsprogramma op gezondheidswinst en/of -schade? En vereisen nieuwe ontwikkelingen op het gebied van screeningstests, behandeling of epidemiologie van borstkanker een revisie van het programma?

Het Nederlands bevolkingsonderzoek wordt continue gemonitord en geëvalueerd. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) is verantwoordelijk voor een jaarlijkse monitoring van kernindicatoren waarmee het programma kort-cyclisch kan worden gevolgd. Het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) is verantwoordelijk voor de continue kwaliteitsbewaking en training van professionals in de uitvoering van het bevolkingsonderzoek.

Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB), een samenwerkingsverband tussen het Erasmus MC en het Radboudumc, draagt zorg voor het continu evalueren van het programma op haar gunstige en ongunstige effecten, op kosten en kosteneffectiviteit, en doorberekeningen te maken van mogelijk belangrijke ontwikkelingen en veranderingen waarmee het programma te maken heeft of kan krijgen. Naast een zorgvuldige analyse van screenings- en klinische gegevens, staat hierbij ook centraal de uitkomsten te toetsen aan de verwachte effecten. Hiervoor is het noodzakelijk een goed beeld te hebben van het natuurlijk verloop van borstkanker en wat het effect van vroege ontdekking en behandeling (ook later in het ziekteproces) inhoudt. Hiervoor heeft de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg (MGZ) van het Erasmus MC een computer simulatiemodel ontwikkeld, dat ook continu op basis van de nieuwste inzichten, zowel op het gebied van screening, behandeling als modellering, wordt aangepast. Dit was voor kort wereldwijd een vrij unieke situatie, waardoor behaalde resultaten ook naast specifieke verwachtingen gelegd kunnen worden, en het programma mogelijk bijgestuurd kan worden.

In deze veertiende rapportage beoogt het LETB zo beknopt mogelijk een overzicht te geven van de belangrijkste effecten van het bevolkingsonderzoek borstkanker op landelijk en individueel niveau, en belangrijke (internationale) ontwikkelingen te beschrijven.

De hoofdstukken 2-5 gaan over de kwaliteit van het Nederlandse bevolkingsonderzoek en de daaruit voortvloeiende gunstige effecten voor de vrouw.

In hoofdstuk 2 wordt allereerst de borstkankersterftedaling in Nederland getoond, en geschat hoeveel hiervan op het conto van vroegtijdige detectie en behandeling kan worden geschreven, zowel op basis van case-control studies naar het effect van screening, behandelingsproeven als computer-modellering.

Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de omvangrijke verschuiving in het ziektestadium die door het bevolkingsonderzoek wordt bewerkstelligd. Deze verschuiving is feitelijk de basis voor alle effecten van het bevolkingsonderzoek, waaronder ook de verschillen in behandelingen, die in hoofdstuk 4 worden samengevat. Hiervoor hebben specifieke koppelingen tussen screeningsgegevens en gegevens van het IKNL plaatsgevonden.

In hoofdstuk 5 geven we voor de periode 2004-2014 aan hoe de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek is (geweest), en welke belangrijke ontwikkelingen hebben plaatsgevonden met betrekking tot de screeningsonderzoeken en mogelijk daarop volgende verwijzingen. In deze periode is geleidelijk aan de analoge mammografie vervangen door digitale mammografie.

De hoofdstukken 6-8 gaan over ongunstige effecten en ontwikkelingen binnen het bevolkingsonderzoek.

In hoofdstuk 6 schatten we de mate van overdiagnose en overbehandeling van ductaal carcinoom in situ (DCIS). Dit potentiële voorstadium van invasief borstkanker wordt als gevolg van de mammografie steeds vaker (bij asymptomatische vrouwen) ontdekt. Met voldoende gegevens over DCIS en invasieve borstkanker in de situatie zonder een bevolkingsonderzoek, én in de situatie met een bevolkingsonderzoek (of intensiever versus minder intensief verwijspatroon), kan het natuurlijk verloop van deze laesies en het effect van ontdekken en behandelen goed worden ingeschat.

In hoofdstuk 7 gaan we in op de enigszins teruglopende opkomst in het huidige bevolkingsonderzoek. Door middel van een panelonderzoek onder 392 vrouwen hebben we getracht te achterhalen wat hiervoor de redenen kunnen zijn.

In hoofdstuk 8 berekenen we wat de kans voor een vrouw is om uiteindelijk gedurende het leven een ongunstige screeningsuitslag te krijgen, waarbij bij nader onderzoek geen sprake blijkt te zijn van borstkanker (fout-positieve uitslag). Het verwijsperscentage behoort in Nederland tot een van de laagste ter wereld. Voor een vrouw is dit, over alle screeningsronden heen, echter niet verwaarloosbaar.

De hoofdstukken 9 en 10 gaan in op de kosteneffectiviteit en risicostratificatie.

In hoofdstuk 9 bespreken we de kosteneffectiviteit van screening op borstkanker. In hoofdstuk 10 wordt het onderzoek naar mogelijk verdere risicostratificatie van vrouwen beschreven. Mogelijk kunnen vrouwen met een hoger dan gemiddeld risico op borstkanker in de toekomst een ander programma aangeboden krijgen (kosteneffectiever met meer effect en minder bij-effect) dan vrouwen met een lager dan gemiddeld risico. Maar zover is het nog niet. We wensen u veel leesplezier toe en vernemen graag uw eventuele suggesties of opmerkingen.

2

Borstkankersterftereductie

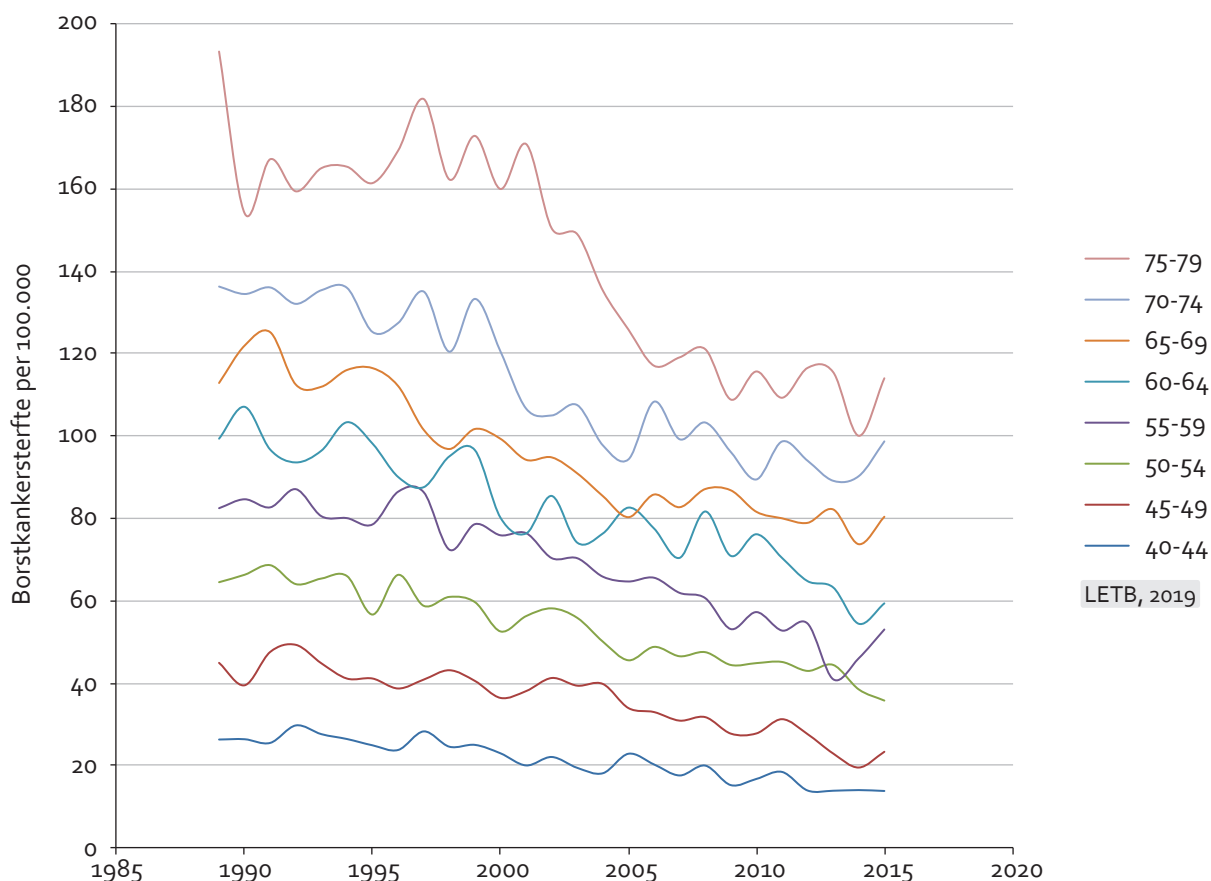
Kernpunten

- De borstkankersterfte in Nederland is de afgelopen 30 jaar gedaald, mede als gevolg van de implementatie van het bevolkingsonderzoek.
- Studies met Nederlandse data tonen aan dat het bevolkingsonderzoek tot een reductie in borstkankersterfte van 30% (uitgenodigden ten opzichte van niet-uitnodigden) tot 58% (deelnemers ten opzichte van niet-deelnemers) kan leiden.
- Het bevolkingsonderzoek voorkomt in Nederland naar schatting jaarlijks 850 -1075 borstkankersterfgevallen.

2.1

Verloop borstkankersterfte in Nederland

In Nederland is de sterfte door borstkanker de afgelopen decennia afgenomen. **Figuur 2.1** laat het verloop van de leeftijdsspecifieke borstkankersterfte in de periode 1989-2015 voor verschillende leeftijdsgroepen zien. In alle leeftijdsgroepen is de borstkankersterfte gedaald. Bij vrouwen van 40-50 jaar is de borstkankersterfte in 2015 ongeveer 50% lager dan in 1989. In dezelfde periode is de daling bij vrouwen tussen 50 en 65 jaar rond de 40% en boven de 65 jaar rond de 35%. Opvallend is de grote daling in sterfte in de leeftijdsgroep 75-79 jaar in de periode 2001-2005, kort na de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek van leeftijd 69 naar 74 tussen 1998 en 2001 (**Figuur 2.1**).



Figuur 2.1

Borstkankersterftcijfers per 100.000 vrouwen over de jaren 1989-2015 voor verschillende leeftijdsgroepen.

Bron: IKNL.

Naast de invoering van het bevolkingsonderzoek is een andere belangrijke verandering over de afgelopen 25 jaar een verbetering in de behandeling van borstkanker, met name in adjuvante therapie (radio-, chemo-, hormoon- of doelgerichte therapie, of combinaties hiervan). De bijdrage van het bevolkingsonderzoek en adjuvante therapie op de sterftedaling is eerder uitgezocht met het MISCAN (Microsimulation SCreening ANalysis) model. Dit model is in de jaren 80 opgesteld door de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC. Sindsdien is het verder ontwikkeld en voortdurend bijgewerkt met de laatste resultaten van het Nederlandse bevolkingsonderzoek, data over behandelingen en internationale data over het effect van screening op de borstkankersterfte. Het model simuleert de levensloop van vrouwen, het verloop van borstkanker, de gegeven behandeling en de uitkomsten van het geïmplementeerde screeningsprogramma. Het natuurlijke verloop van borstkanker wordt gemodelleerd als progressie van een preklinisch screen-detecteerbare DCIS, naar opeenvolgend preklinische T1A, T1B, T1C en T2+ carcinomen. In elk van deze preklinische stadia kan een tumor aanleiding geven tot symptomen en daarmee klinisch gediagnosticeerd worden. Vervolgens wordt het bevolkingsonderzoek in het model gebracht en wordt bij een aantal vrouwen

een tumor gedetecteerd door screening, die vervolgens wordt behandeld. Uit de modelanalyse blijkt dat adjuvante therapie voor een borstkankersterftedaling van 15,3% in de leeftijdsgroep 50-74 heeft gezorgd (van 1975 tot 2007) en dat screening tot een verdere daling van 20,9% heeft geleid (de Gelder et al., 2015).

De afname in borstkankersterfte in de groep onder de 50 jaar wijst ook op een verbetering in behandeling. Hoewel deze vrouwen niet worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek, is het niet uit te sluiten dat een deel van deze vrouwen, met name tussen de 45 en 50 jaar, opportunistisch gescreend wordt. Opportunistische screening houdt in dat vrouwen buiten het bevolkingsonderzoek om gescreend worden. Vrouwen onder de 50 jaar van wie bekend is dat ze een verhoogd risico op borstkanker hebben volgen vaak een intensief, door het ziekenhuis aangeboden, controleprogramma. Dit kan de borstkankersterfte in deze leeftijdsgroep verlaagd hebben.

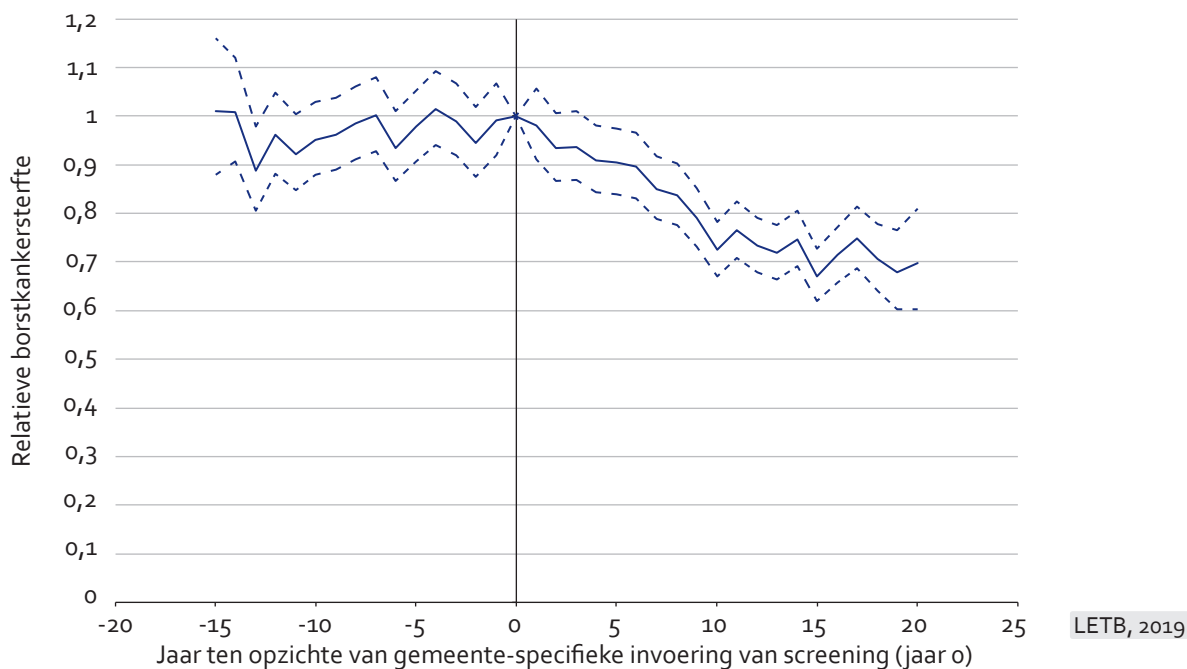
2.2

Recente studies over de borstkankersterfte in Nederland

De afgelopen jaren zijn er in Nederland twee omvangrijke studies uitgevoerd om het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte te evalueren. De eerste was een patiënt-controleonderzoek (Paap et al., 2014). In dit onderzoek is de deelname van aan borstkanker overleden vrouwen vergeleken met de deelname van vrouwen die voor screening zijn uitgenodigd. In totaal werden 1233 vrouwen tussen de 50 en 75 jaar die in 2004 of 2005 zijn overleden aan borstkanker en uitgenodigd waren voor het bevolkingsonderzoek vergeleken met 2090 controles (vrouwen van dezelfde leeftijd die niet aan borstkanker waren overleden). De studie liet een borstkankersterftedaling zien van 58% (na correctie voor zelfselectie) voor vrouwen die hebben deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek in vergelijking met vrouwen die niet hebben deelgenomen.

In de tweede studie is het effect van het bevolkingsonderzoek op het verloop van de borstkankersterfte geëvalueerd met behulp van een trendanalyse op gemeenteniveau (Sankatsing et al., 2017). In dit onderzoek zijn uitgenodigde vrouwen vergeleken met niet-uitgenodigde vrouwen. Via het CBS zijn data verkregen van 69.630 aan borstkanker overleden vrouwen in de periode 1980 tot 2010 voor de leeftijd 40-79, in 431 gemeenten. Om de trends in borstkankersterfte te analyseren is de kalendermaand met bijbehorend kalenderjaar waarin screening in de betreffende gemeente werd ingevoerd als "jaar 0" gedefinieerd. Voor vrouwen in de leeftijd 55-74 was er twintig jaar na de invoering van screening een afname van 30% in de borstkankersterfte. Voor vrouwen in de leeftijd 75-79 was dit 34%. In gemeenten die vroeg met het bevolkingsonderzoek waren gestart (in 1987-1992) werd een vergelijkbare afname in sterfte gevonden als in gemeenten die laat startten (1995-1997), ondanks dat adjuvante therapie tussen deze periodes sterk is verbeterd. In **Figuur 2.2** is de borstkankersterfte uitgezet tegen het jaar van invoering van het bevolkingsonderzoek in de gemeente (van 15 jaar voor de invoering tot 15 jaar na de invoering). In het jaar 0, het jaar van de invoering van het bevolkingsonderzoek, is de relatieve borstkankersterfte per definitie 1. In de jaren voor de invoering is de borstkankersterftereductie 0,9 tot 1. In de jaren na de invoering is een daling te zien tot 0,7 (30% afname). Deze afname is lager dan de afname van 58% uit de eerste studie, omdat de studies verschillende groepen vergelijken: in de eerste studie de deelnemers ten opzichte van de niet-deelnemers, in de tweede studie de uitgenodigde vrouwen ten opzichte van de niet-uitgenodigde vrouwen. De afname in de tweede studie is lager omdat niet elke vrouw die uitgenodigd wordt ook daadwerkelijk deelneemt aan screening.

Deze Nederlandse bevindingen komen overeen met een review uitgevoerd door experts van 16 landen over 20 cohort-studies en 20 patiënt-controleonderzoeken: vrouwen tussen de 50 en 69 jaar die deelnemen aan screening hebben een 40% lagere kans te overlijden aan borstkanker (Lauby-Secretan et al., 2015).



Figuur 2.2

Borstkankersterftereductie voor de leeftijdsgroep 55-74 jaar in relatie tot de invoering van het bevolkingsonderzoek (van 15 jaar voor de invoering (jaar 0) tot 15 jaar erna).

De stippellijnen geven een 95% betrouwbaarheidsinterval aan.

Bron: Sankatsing et al., 2017.

2.3

Voorspelling aantal voorkomen borstkankersterfgevallen per jaar voor de periode 2014-2020

Met het MISCAN model is een vergelijking gemaakt tussen de borstkankersterfte in Nederland voor de huidige situatie met de huidige opkomst in het bevolkingsonderzoek en de borstkankersterfte in een situatie zonder screening (met adjuvante therapie) in dezelfde periode. Door het vergelijken van deze modelvoorspellingen is een schatting te maken van het aantal borstkankersterfgevallen dat per jaar voorkomen wordt door screening. Voor de periode 2014-2020 worden door screening naar schatting 850 -1075 borstkankersterfgevallen per jaar voorkomen in Nederland.

Referenties

de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, et al. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer* 2015;137(1):165-72.

Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015;372(24):2353-8.

Paap E, Verbeek AL, Botterweck AA, et al. Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: a case-referent study. *Breast* 2014;23(4):439-44.

Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, et al. The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2017;141(4):671-677.

3

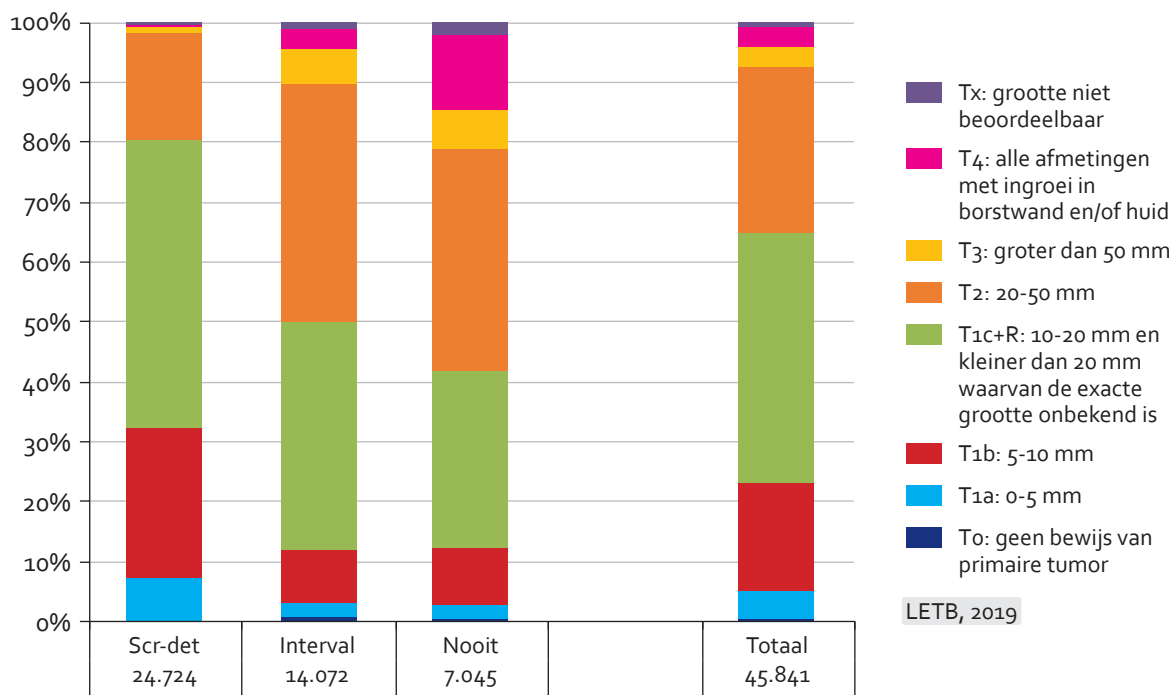
Tumorstadiumverdeling

Kernpunten

- 80% van de door het bevolkingsonderzoek opgespoorde borstkankers is kleiner dan 20 mm, terwijl dit aandeel bij vrouwen die niet deelnemen aan screening 42% is.
- Op basis van het tumorstadium (TNM-stadium) was 10% van de borstkankers bij gescreende vrouwen een gevorderde borstkanker tegenover 23% bij vrouwen die niet of niet regelmatig deelnamen aan borstkankerscreening.

3.1 Stadiumverdeling

Borstkanker kan in verschillende stadia gediagnosticeerd worden. Een veelgebruikte stadiumverdeling is de tumorstadiumverdeling op basis van de grootte van de tumor (T-stadium). **Figuur 3.1** laat deze tumorstadiumverdeling zien bij diagnose van screen-gedeteteerde kankers, intervalkankers en borstkankers bij vrouwen die niet deelnemen aan screening. Screen-gedeteteerde borstkankers zijn doorgaans kleiner dan intervalkankers en borstkankers bij vrouwen die niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. Van de screen-gedeteteerde borstkankers is 80,2% kleiner dan 20 mm (T₁). Van de borstkankers bij vrouwen die niet deelnemen aan screening is dit 41,5%.



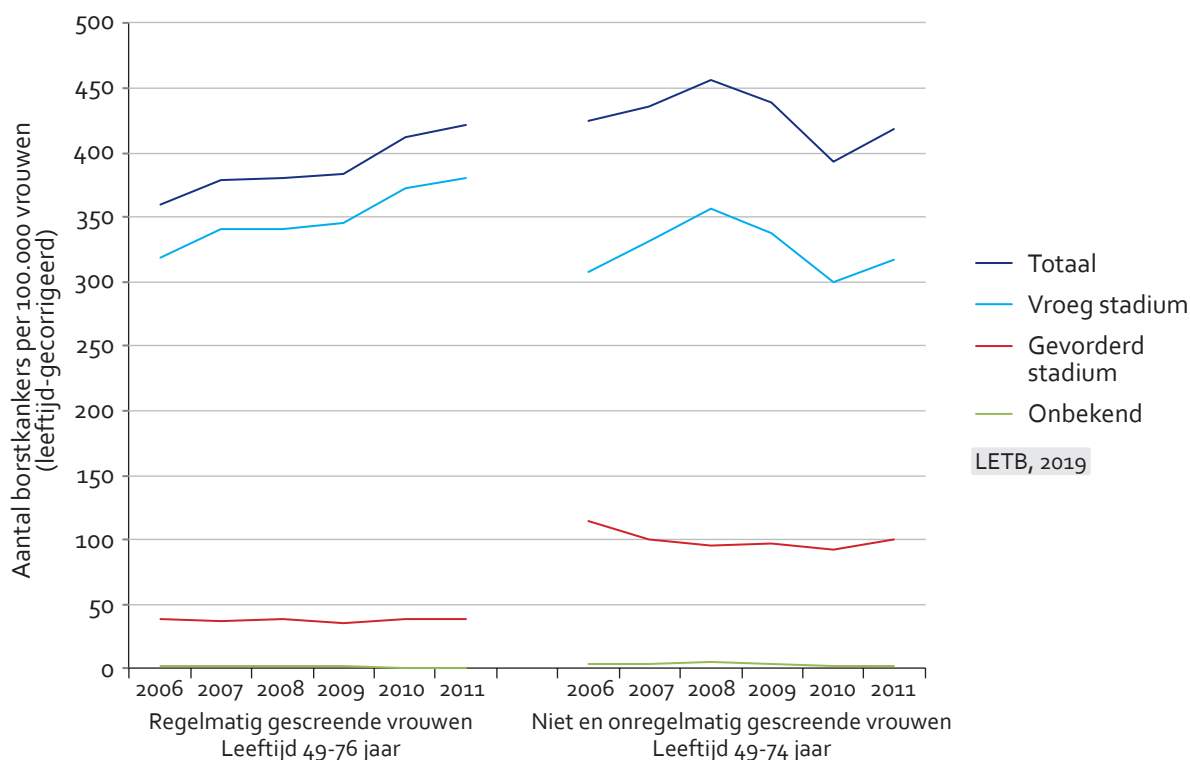
Figuur 3.1

Tumorstadiumverdeling bij diagnose in 2006-2011 van invasieve screen-gedeteteerde borstkankers en intervalkankers bij vervolgonderzoeken en invasieve borstkankers van nooit-gescreende vrouwen

Om de stadiumverdeling van dergelijke groepen goed met elkaar te kunnen vergelijken, moet er niet alleen gekeken worden naar de verdeling in percentages maar ook naar incidentiecijfers. Bij de berekening van de incidentie worden namelijk ook de vrouwen meegenomen waarbij geen borstkanker gediagnosticeerd is. Een studie in LETB-verband van de Munck et al. (2018) naar alle vrouwen van 49 jaar en ouder met borstkanker tussen 2006 en 2011 heeft laten zien dat de incidentie van borstkanker bij vrouwen die gescreend werden vergelijkbaar was met de incidentie bij vrouwen die niet of onregelmatig gescreend werden (389 versus 403 borstkankers per 100.000 vrouwen, $p=0,619$). Onregelmatige screening werd gedefinieerd als vrouwen die een screening gemist hebben en dus een screeningsinterval hebben van langer dan 24 maanden. Ook is er gekeken naar de incidentiecijfers van vroege en gevorderde borstkanker afzonderlijk. Vroege en gevorderde borstkankers werden gedefinieerd op basis van het T-stadiumverdeling en TNM-stadium. Op basis van de T-stadiumverdeling werden tumoren kleiner dan 15 mm en ductaal carcinoom in situ (DCIS) gedefinieerd als vroege borstkankers; borstkankers van 15 mm en groter werden gedefinieerd als gevorderde borstkankers. (de Munck et al., 2018). Het TNM-stadium wordt bepaald door de grootte van de tumor (T), eventuele uitbreiding naar lymfeklieren (N) en eventuele metastasen in andere delen van het lichaam (M) (Sobin et al., 2009). Het TNM-stadium wordt weergegeven op een schaal van 0-IV (en categorie X voor tumoren waarvan het stadium onbekend is). In de genoemde studie werden de stadia 0-II als vroege borstkankers gedefinieerd en de stadia III en IV als gevorderde borstkankers.

Figuur 3.2 geeft de incidenties (aantal borstkankers per 100.000 vrouwen) van vroege en gevorderde borstkankers op basis van TNM-stadium per jaar weer. Te zien is dat de incidentie van borstkankers in een gevorderd stadium hoger is bij vrouwen die niet of onregelmatig gescreend werden dan bij vrouwen die wel regelmatig deelnamen aan screening.

Op basis van TNM-stadium was 9,5% van de borstkankers bij gescreende vrouwen in 2006-2011 een gevorderde borstkanker. Bij vrouwen die niet of onregelmatig deelnamen aan borstkankerscreening was dit percentage 23%. Op basis van T-stadium waren deze percentages respectievelijk 43% en 53%. **Figuur 3.2** laat ook zien dat de incidentie (gecorrigeerd voor leeftijd) van vroege borstkankers lager was bij vrouwen die niet of onregelmatig deelnamen aan screening dan bij vrouwen die wel regelmatig deelnamen.



Figuur 3.2
Leeftijd-gecorrigeerde incidentie van vroege en gevorderde borstkankers op basis van TNM-stadium
Bron: de Munck et al., 2018

Gevolgen voor deelnemers aan screening

Door screening worden borstkankers gemiddeld in een eerder tumorstadium gediagnosticeerd. Vrouwen met screen-gedetectede borstkanker hebben daardoor een gunstiger uitgangspunt voor het behandelingstraject dan vrouwen met borstkanker die niet door een screeningsonderzoek aan het licht is gekomen.

Referenties

de Munck L, Fracheboud J, de Bock GH, et al. Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program? *Int J Cancer* 2018;143(4):842-850.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours, Seventh Edition*. New York: Wiley-Blackwell 2009:310-p.

4

Behandeling van borstkanker

Kernpunten

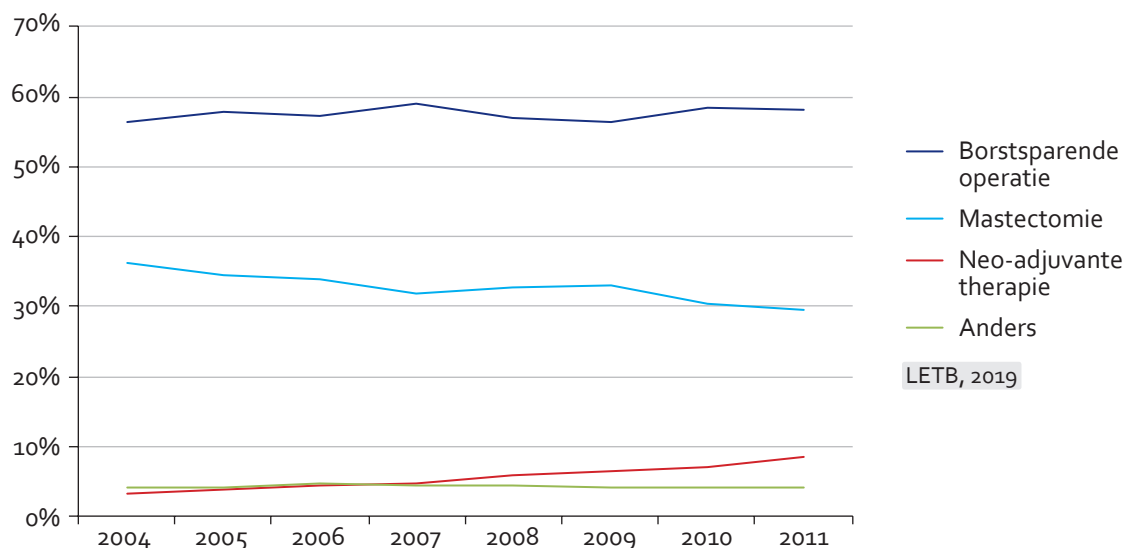
- In totaal wordt 58% van de vrouwen met invasieve borstkanker primair behandeld door middel van een borstsparende operatie en 29% door middel van een mastectomie.
- 92% van de chirurgisch behandelde vrouwen met invasieve borstkanker wordt vervolgens ook behandeld door middel van adjuvante therapie.
- Circa 28% van de chirurgisch behandelde vrouwen met invasieve borstkanker wordt secundair enkel nog door middel van radiotherapie behandeld en 45% door middel van een combinatie van radiotherapie en systemische therapie.
- 64% van de vrouwen met ductale in situ carcinomen wordt primair behandeld door middel van een borstsparende operatie en 35% door middel van mastectomie. 58% van alle vrouwen met DCIS wordt behandeld door middel van een borstsparende operatie in combinatie met radiotherapie.
- Een borstsparende operatie wordt toegepast bij 71% van de vrouwen met screen-gedetectede borstkanker en bij 38% van de borstkankers bij vrouwen die niet deelnemen aan screening.
- 50% van de vrouwen met screen-gedetectede borstkanker wordt ook met chemotherapie behandeld; bij niet-deelnemers is dat percentage 68%.

4.1 Inleiding

Dit hoofdstuk gaat over de behandeling van borstkanker bij vrouwen die 50-74 jaar oud zijn en dus binnen de doelgroep van het bevolkingsonderzoek vallen. Het gaat hier om zowel gescreende vrouwen als niet-gescreende vrouwen. De data zijn afkomstig van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en de screeningsorganisaties en aan elkaar gekoppeld om therapiegegevens naar screeningsrelatie te kunnen onderverdelen. Aangezien op het moment van het schrijven van dit rapport alleen data tot en met het jaar 2011 geleverd konden worden, kijken we in dit hoofdstuk naar de periode tot en met 2011.

4.2 Primaire behandeling invasieve borstkankers

Sinds de opkomst van neo-adjuvante therapie rond het jaar 2000, is er een grote verandering in de behandeling van borstkanker zichtbaar. Neo-adjuvante therapie houdt in dat borstkanker na diagnose eerst systemisch behandeld wordt met als doel de tumor te verkleinen alvorens deze operatief te verwijderen. Voornamelijk jonge vrouwen komen in aanmerking voor neo-adjuvante therapie. Ook binnen de groep vrouwen van 50-74 jaar neemt neo-adjuvante therapie licht toe, namelijk van 3,1% in 2004 naar 8,4% in 2011 (**Figuur 4.1**). De meeste invasieve borstkankers worden echter primair operatief verwijderd: in 2011 werd 58,1% van de invasieve borstkankers bij vrouwen van 50-74 behandeld door middel van een borstsparende operatie en 29,4% door middel van een mastectomie (**Figuur 4.1**). Mastectomie houdt in dat al het borstklierweefsel verwijderd wordt ('borstamputatie'). De overige 4,1% wordt primair behandeld door middel van systemische therapie zonder dat er een operatie volgt of door middel van radiotherapie.

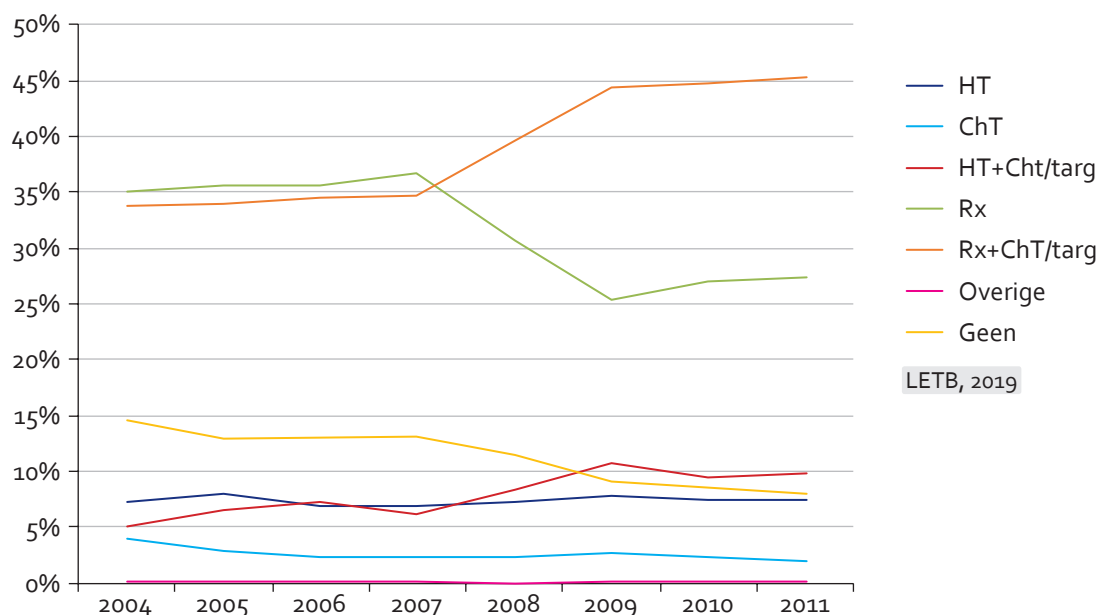


Figuur 4.1
Primaire behandeling van invasieve borstkankers bij vrouwen van 50-74 jaar oud in 2004-2011

4.3

Adjuvante therapie na chirurgische behandeling van invasieve borstkankers

Verreweg het grootste deel van alle vrouwen met een invasieve borstkanker wordt na een chirurgische ingreep verder behandeld door middel van adjuvante therapie, namelijk 92,0% in 2011 (**Figuur 4.2**). Circa 27,5% van de chirurgisch behandelde vrouwen met invasieve borstkankers wordt secundair enkel nog door middel van radiotherapie behandeld en 45,2% door middel van een combinatie van radiotherapie en systemische therapie (chemotherapie, hormoontherapie en/of doelgerichte therapie). Het percentage chirurgisch behandelde invasieve borstkankers dat geen verdere behandeling met adjuvante therapie krijgt is gedaald van 14,6% in 2004 naar 8,0% in 2011 (**Figuur 4.2**).



Figuur 4.2

Adjuvante therapie na borstchirurgie van invasieve borstkankers bij vrouwen van 50-74 jaar in 2004-2011

HT: hormoontherapie; ChT: chemotherapie; targ: targeted therapie; Rx: radiotherapie.

Een nieuwe ontwikkeling is de uitbreiding van de adjuvante therapie met een aantal nieuwe doelgerichte therapieën. Doelgerichte therapieën (ook wel 'targeted therapieën' genoemd) bestrijden gericht de groei en verspreiding van kankercellen doordat ze de werking van specifieke moleculen tegengaan. Doelgerichte therapie wordt meestal in combinatie met chemotherapie toegepast, maar ook in combinatie met hormoontherapie (**Figuur 4.2**).

4.4

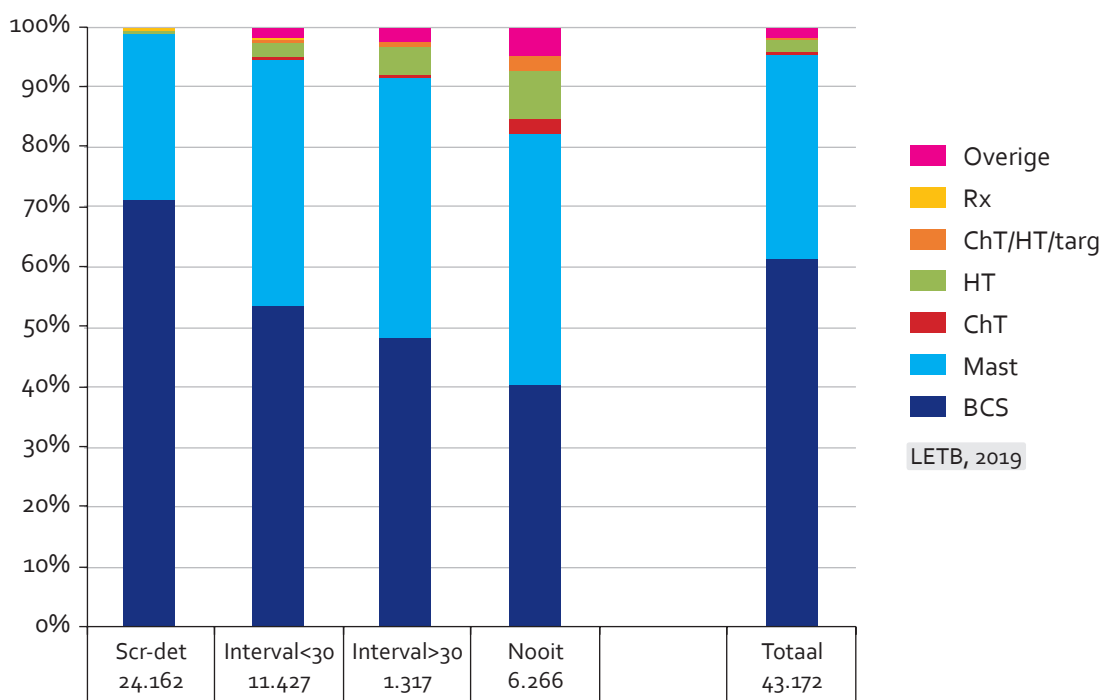
Behandeling van ductaal carcinoom in situ

Ongeveer 63,7% van ductale carcinomen in situ (DCIS) bij vrouwen van 50-74 jaar werd in 2011 primair behandeld door middel van een borstsparende operatie en 35,2% door middel van mastectomie. In 90,4% van de DCIS die behandeld werd door middel van een borstsparende operatie, werd secundair radiotherapie toegepast. Van alle vrouwen met DCIS wordt dus 57,6% behandeld door middel van een borstsparende operatie in combinatie met radiotherapie. DCIS wordt nader toegelicht in **hoofdstuk 6**.

4.5

Behandeling naar detectiewijze van invasieve borstkankers

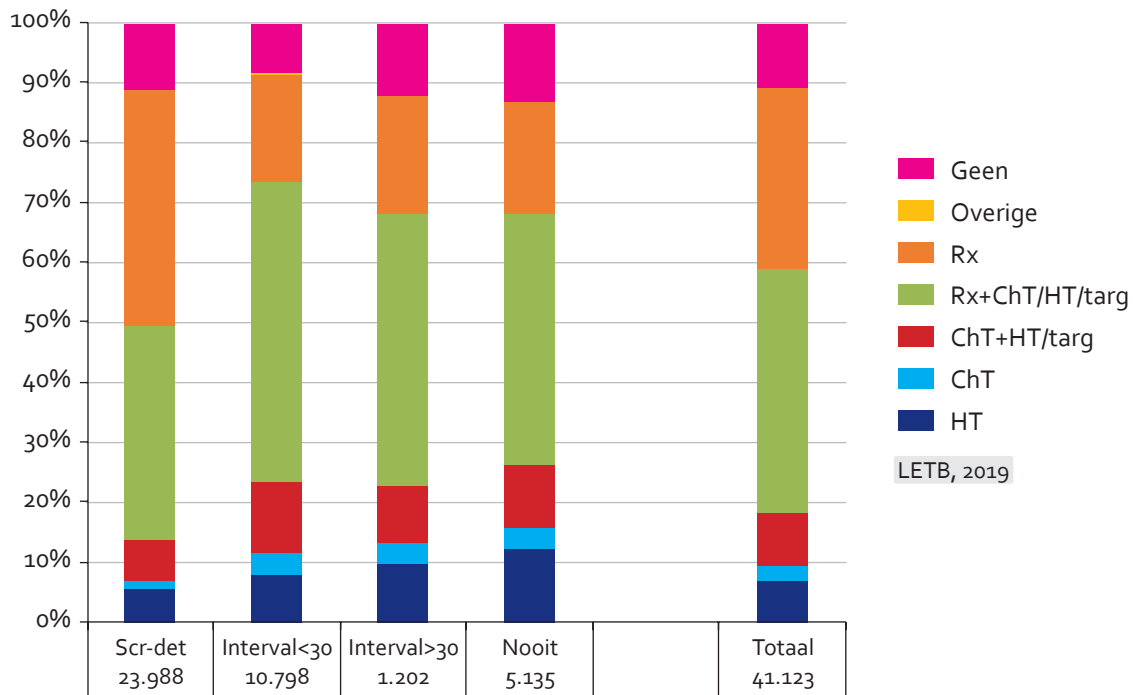
In **hoofdstuk 3** is al laten zien dat screen-gedetecteerde borstkankers doorgaans kleiner zijn dan intervalkankers en borstkankers bij vrouwen die niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. Dit verschil in tumorstadiumverdeling resulteert automatisch in een andere therapieverdeling van screen-gedetecteerde tumoren ten opzichte van borstkankers bij niet-deelnemers, zoals te zien is in **Figuur 4.3 en 4.4**. Er wordt hier onderscheid gemaakt tussen screen-gedetecteerde kankers, intervalkankers (opgesplitst in intervalkankers binnen 30 maanden na screening en intervalkankers langer dan 30 maanden na screening) en kankers bij niet-deelnemers. Screen-gedetecteerde kankers worden primair vaker door middel van een borstsparende operatie behandeld dan de borstkankers bij vrouwen die niet deelnemen aan screening (70,7% versus 38,0%). Vrouwen die niet deelnemen aan screening ondergaan dus vaker een mastectomie dan vrouwen met een screening-gedetecteerde kanker (45,9% versus 28,6%). Daarnaast wordt 39,2% van de screen-gedetecteerde kankers die chirurgisch behandeld zijn, enkel nog door middel van radiotherapie behandeld; bij niet-deelnemers is dat aandeel maar 18,6% (**Figuur 4.4**). Een ander verschil is dat screen-gedetecteerde borstkankers secundair minder vaak door middel van chemotherapie worden behandeld dan borstkankers bij niet-deelnemers (49,6% versus 68,1%; **Figuur 4.4**).



Figuur 4.3

Primaire borstkankerbehandeling in 2006-2011 van invasieve screen-gedetecteerde borstkankers, intervalkankers binnen 30 maanden na screening, intervalkankers later dan 30 maanden na screening en kankers bij nooit-gescreende vrouwen

Rx: radiotherapie; ChT: chemotherapie; HT: hormoontherapie; targ: targeted therapie; mast: mastectomie; BCS: borstsparende operatie



Figuur 4.4

Adjuvante therapie na borstchirurgie in 2006-2011 van invasieve screen-gedetecteerde borstkankers, intervalkankers binnen 30 maanden na screening, intervalkankers later dan 30 maanden na screening en kankers bij nooit-gescreende vrouwen

Rx: radiotherapie; ChT: chemotherapie; HT: hormoontherapie; targ: targeted therapie

5

Screeningsperformance

Kernpunten

- De programmasensitiviteit van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker is toegenomen van 69% in 2004 naar 74% 2014. Over de hele periode is de programmasensitiviteit van digitale screening hoger dan de programmasensitiviteit van analoge screening, zowel bij alle screeningsonderzoeken als bij eerste screeningsonderzoeken.
- Ondanks een bijna continue toename in het detectiecijfer neemt het intervalekankercijfer niet af
- Ondanks de sterke toename van het verwijscijfer is de programmaspecificiteit in Nederland nog steeds zeer hoog vergeleken met andere landen.

5.1 Inleiding

De performance van een screeningsprogramma is voor een groot deel afhankelijk van de karakteristieken van de screeningstest. Tot aan 2003 werden vrouwen in het bevolkingsonderzoek gescreend met analoge mammografie. Nadat in 2003 een pilot met digitale mammografie was gestart, vond tussen 2006 en 2010 de daadwerkelijke overgang van analoge naar digitale mammografie plaats. Hierdoor nam het percentage digitale onderzoeken toe van 10% in 2008, tot 42% in 2009 en uiteindelijk 100% in 2010. Vanaf 2011 vonden er dus geen analoge onderzoeken meer plaats.

5.2 Screeningsperformance

5.2.1 Eerste en vervolgonderzoeken samen

In de periode 2004-2014 werden er in totaal bijna 10,4 miljoen screeningsonderzoeken verricht die resulteerden in circa 205.000 verwijzingen voor nader onderzoek (**Tabel 5.1**). Het verwijscijfer is over de tijd flink gestegen van 14 per 1000 in 2004 naar 25 per 1000 in 2014 (**Figuur 5.1**). Dit laatste cijfer komt neer op jaarlijks 25.000 deelnemers die vanwege een positief screeningsmammogram via hun huisarts naar de polikliniek van het mamma-team gaan voor nadere diagnostiek. Het gemiddelde verwijscijfer tussen 2004 en 2014 was 19,7 per 1000 onderzoeken.

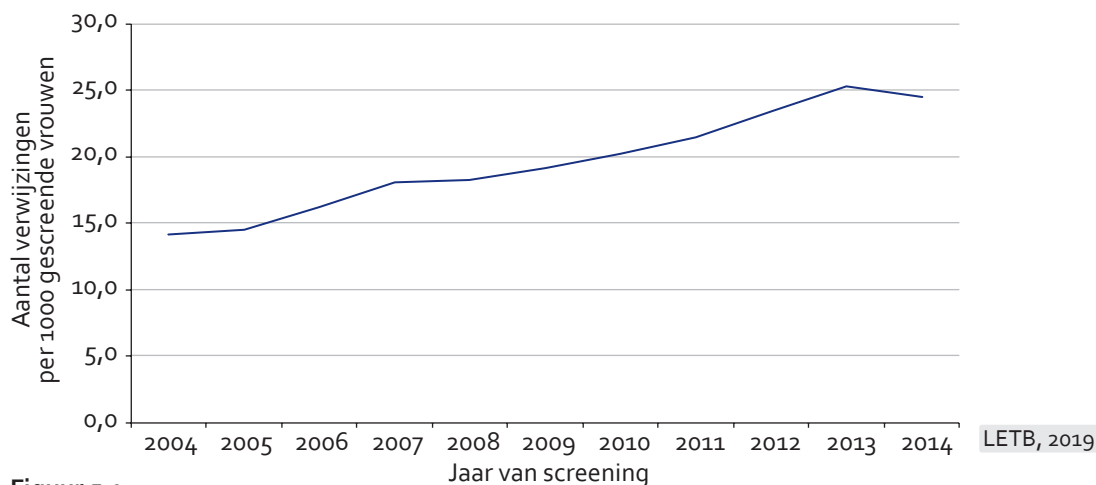
Tabel 5.1

Screeningsperformance in de periode 2004-2014 in de eerste twee jaar na een screeningsonderzoek, leeftijd 49-74 jaar (gestandaardiseerde resultaten)

Alle onderzoeken					
2004-2014	Borstkanker +	Borstkanker –	Gescreend	PVW (%)	32%
Screen +	61.155	143.239	204.394	Verwijscijfer/1000	19,7
Screen –	23.210	10.135.167	10.158.377	Fout-positief/1000	13,8
	84.365	10.278.406	10.362.771	Detectiecijfer/1000	5,9
	Progr-Sens. 71,8%	Progr-Specif. 98,61%		Intervalkankers/1000	2,2
				Prevalentie	8,1

PVW: positief voorspellende waarde

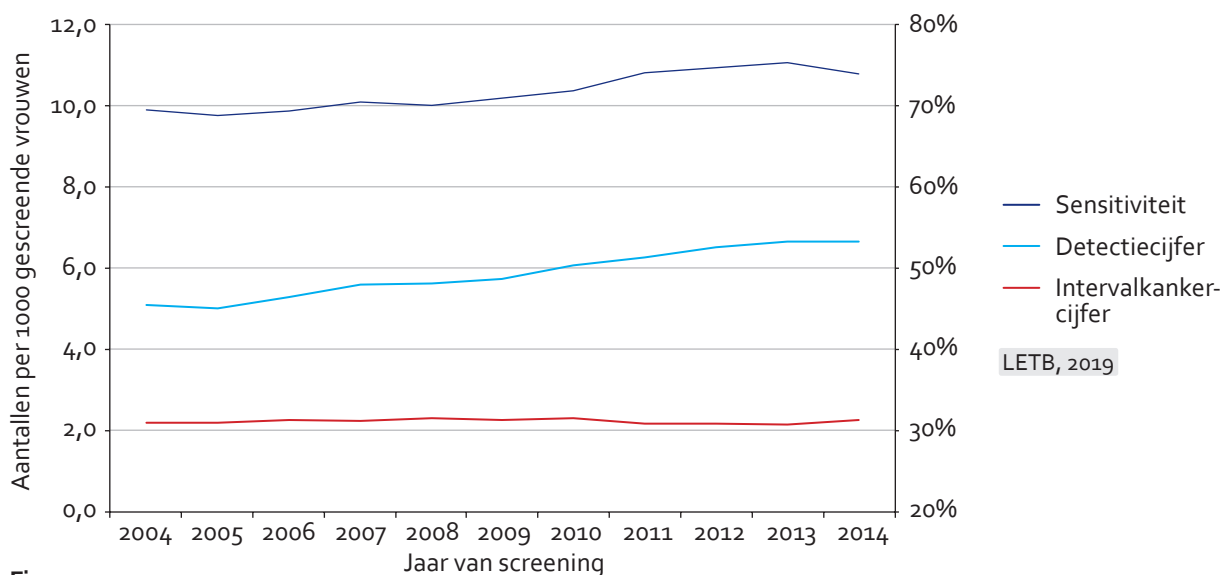
LETB, 2019



Figuur 5.1

Gestandaardiseerd verwijscijfer van alle onderzoeken, leeftijd 49-74 jaar

Met het toenemende verwijscijfer steeg ook de borstkankerdetectie over de tijd (**Figuur 5.2**). Het detectiecijfer nam in de periode 2004-2014 met bijna een derde toe van 5,1 naar 6,7 per 1000 onderzoeken, wat een gemiddeld detectiecijfer van 5,9 per 1000 over deze periode opleverde (**Tabel 5.1**). De stijgende trends van verwijzing en detectie kunnen worden verklaard aan de hand van de herziening van de radiologische richtlijn voor verwijzing en door een toename in de achtergrond incidentie van borstkanker, zowel van invasieve kankers als van ductaal carcinoma in situ (DCIS).



Figuur 5.2

Gestandaardiseerde borstkankerdetectie en intervalkankercijfer per 1000, en programmasensitiviteit (secundaire as) in de eerste twee jaar na screening van alle onderzoeken, leeftijd 49-74 jaar

Verder heeft de overgang naar digitale mammografie ook bijgedragen aan de stijging van het verwijscijfer en detectiecijfer. Voor digitale mammografie was het gemiddelde verwijscijfer (tussen 2004 en 2012) met 21,7 per 1000 onderzoeken significant hoger dan het verwijscijfer van 16,0 per 1000 voor analoge mammografie (**Tabel 5.2**). Ook het detectiecijfer was met gemiddeld 6,3 per 1000 onderzoeken

Tabel 5.2

Screeningsperformance van digitale mammografie (2004-2012) en analoge mammografie (2004-2010) in de eerste twee jaar na een screeningsonderzoek, leeftijd 49-74 jaar (gestandaardiseerde resultaten)

Digitale onderzoeken*					
2004-2012	Borstkanker +	Borstkanker –	Gescreend	PVW (%)	31%
Screen +	23.120	55.560	78.680	Verwijscijfer/1000	21,7
Screen –	7.904	3.540.812	3.548.716	Fout-positief/1000	15,2
	31.024	3.596.372	3.627.396	Detectiecijfer/1000	6,3
	Progr-Sens. 74,0%	Progr-Specif. 98,45%		Intervalkankers/1000	2,18
				Prevalentie	8,6
Analoge onderzoeken*					
2004-2010	Borstkanker +	Borstkanker –	Gescreend	PVW (%)	35%
Screen +	25.262	50.241	75.503	Verwijscijfer/1000	16,0
Screen –	10.412	4.636.970	4.647.382	Fout-positief/1000	10,7
	35.674	4.687.211	4.722.885	Detectiecijfer/1000	5,4
	Progr-Sens. 70,1%	Progr-Specif. 98,93%		Intervalkankers/1000	2,20
				Prevalentie	7,6

PVW: positief voorspellende waarde

LETB, 2019

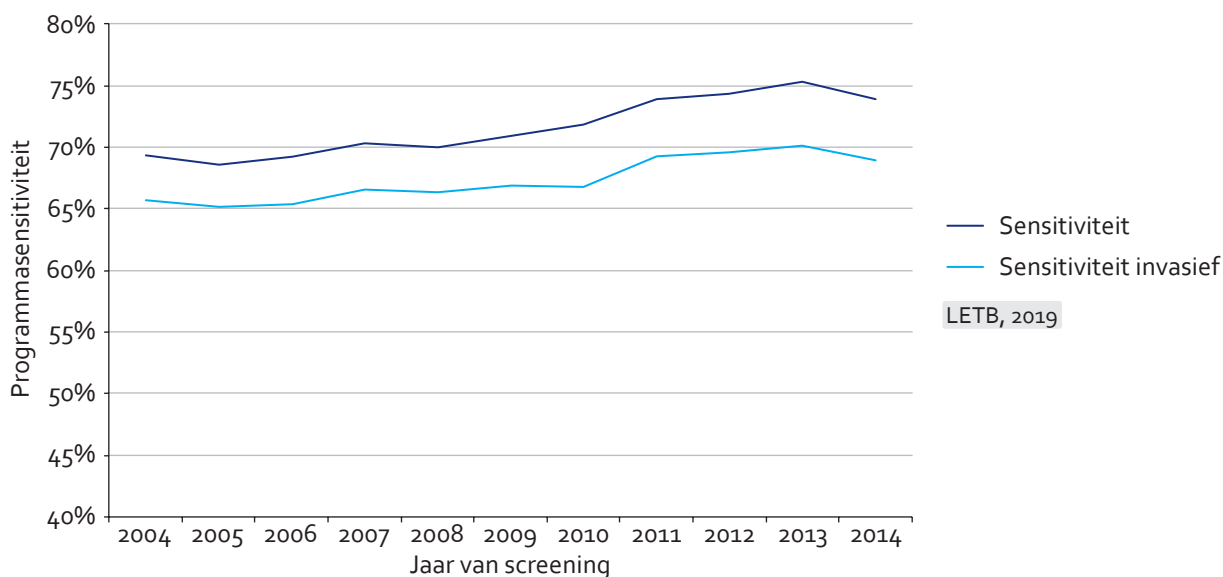
*De screeningsgegevens kunnen voor de periode 2004-2012 uitgesplitst worden naar digitale en analoge onderzoeken. Voor de jaren 2013 en 2014 was dit niet mogelijk door de overgang naar een nieuw datasysteem. Voor analoge onderzoeken worden de resultaten gerapporteerd over 2004-2010 aangezien er vanaf 2011 niet meer analoog werd gescreeend.

significant hoger voor digitale dan voor analoge mammografie (5,4 per 1000). Zowel het detectiecijfer van DCIS als van invasieve borstkankers was gemiddeld hoger (niet getoond in tabel).

Ondanks de toename in verwijzingen en detectie bleef het intervalkankercijfer bijna gelijk met 2,3 per 1000 onderzoeken in 2014 ten opzichte van 2,2 per 1000 in 2004 (**Figuur 5.2**). Het intervalkankercijfer was over de hele periode niet lager dan 2,2 per 1000 onderzoeken en niet hoger dan 2,3 per 1000. Het intervalkankercijfer van digitale mammografie was vergelijkbaar met het intervalkankercijfer van analoge mammografie (**Tabel 5.2**).

Naast een toename in het verwijs- en detectiecijfer, verdubbelde het fout-positievcijfer van 9,0 per 1000 in 2004 naar 17,8 per 1000 in 2014 (gemiddeld 13,8 per 1000; **Tabel 5.1**). Hierdoor daalde de positief voorspellende waarde van een verwijfsadvies van 37% in 2004 naar 29% in 2014 (gemiddeld 32%). Dit wil zeggen dat 29 van de 100 vrouwen met een doorverwijzing ook daadwerkelijk borstkanker had in 2014. Ondanks deze daling is dit nog steeds een relatief hoge positief voorspellende waarde, ook internationaal gezien. Voor digitale onderzoeken was het aantal fout-positieven met 15,2 per 1000 gemiddeld hoger dan voor analoge onderzoeken (10,7 per 1000; **Tabel 5.2**). Dit resulteerde in een lagere positief voorspellende waarde voor digitale (31%) dan voor analoge mammografie (35%).

Door de sterke toename in het detectiecijfer, het gelijk blijven van het intervalkankercijfer en het behoud van een hoge positief voorspellende waarde, is de programmasensitiviteit toegenomen van 69% in 2004 naar 74% in 2014, wat gemiddeld uitkomt op 72% (**Figuur 5.2; Tabel 5.1**). Over de periode 2004-2012 was de gemiddelde programmasensitiviteit van digitale onderzoeken 74,0% en daarmee significant hoger dan de programmasensitiviteit van 70,1% onder analoge onderzoeken. De programmasensitiviteiten van alle borstkankers en van alleen invasieve borstkankers vertonen een vergelijkbare stijgende trend (**Figuur 5.3**). Dit betekent dat de programmasensitiviteit in de jaren met uitsluitend digitale screening ook toenam door een licht stijgende detectie van invasieve borstkankers.



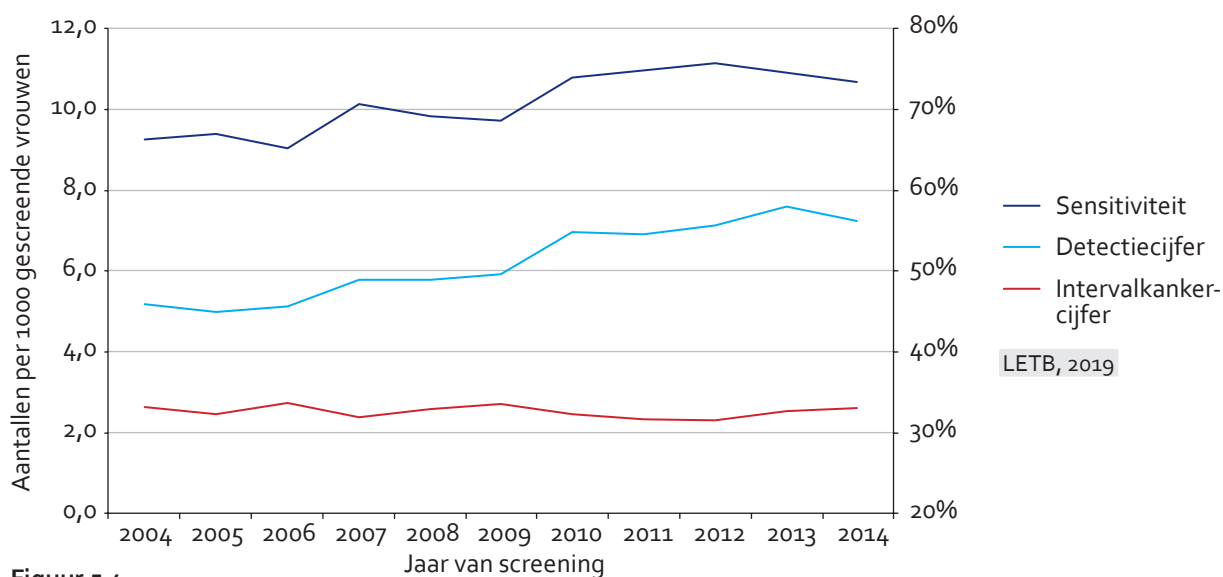
Figuur 5.3

Gestandaardiseerde programmasensitiviteit van alle screeningscarcinomen en van alleen invasieve screeningscarcinomen in de eerste twee jaar na screening, 49-74 jaar

De programmaspecificiteit is geleidelijk licht gedaald, namelijk van 99,1% in 2004 naar 98,2% in 2014. Dit resulteerde in een gemiddelde programmaspecificiteit van 98,6% voor alle onderzoeken. De gemiddelde programmaspecificiteit van digitale mammografie was 98,5% en de programmaspecificiteit van analoge mammografie was 98,9% (**Tabel 5.2**).

5.2.2 Eerste screeningsonderzoeken

Bovenstaande resultaten hebben betrekking op alle zowel eerste als vervolgonderzoeken in de periode 2004-2014. In deze periode ondergingen ruim een miljoen vrouwen in de leeftijd 49-51 jaar een eerste screeningsonderzoek. Het verwijscijfer lag bij deze instromende vrouwen een stuk hoger dan bij alle onderzoeken en steeg van 25 per 1000 eerste onderzoeken in 2004 naar 59 per 1000 in 2014. Het detectiecijfer per 1000 eerste onderzoeken steeg naar verhouding sterker dan bij alle onderzoeken (van 5,2 per 1000 in 2004 naar 7,3 in 2014; **Figuur 5.4**). Het intervalkankercijfer schommelde over de gehele periode tussen de 2,3 en 2,8 per 1000 onderzoeken. Dit is iets meer dan bij alle onderzoeken, waarschijnlijk mede doordat het totale aantal onderzoeken in de groep vrouwen van leeftijd 49-51 met een eerste screen vele malen kleiner is dan dat van alle onderzoeken in de groep 49-74 jaar. Het intervalkankercijfer was 2,3 per 1000 voor digitale onderzoeken tegenover 2,6 per 1000 voor analoge onderzoeken. Dit verschil is echter niet statistisch significant.



Figuur 5.4

Gestandaardiseerde borstkankerdetectie en intervalkankercijfer per 1000, en programmasensitiviteit (secundaire as) in de eerste twee jaar na screening van eerste screeningsonderzoeken, 49-51 jaar

Gemiddeld over de hele periode was de waarde van de programmasensitiviteit van eerste onderzoeken vergelijkbaar met die van alle onderzoeken: 71,3% voor eerste onderzoeken en 71,8% voor alle onderzoeken. De programmasensitiviteit lag hoger voor digitale dan voor analoge mammografie (75,8% vs. 68,5%).

Door het relatief hoge verwijscijfer bij de eerste onderzoeken, lag de programmaspecificiteit lager dan bij alle onderzoeken. De specificiteit in deze groep is naar verhouding ook sterker gedaald dan bij alle onderzoeken, namelijk van 98,0% in 2004 naar 94,8% in 2014.

6

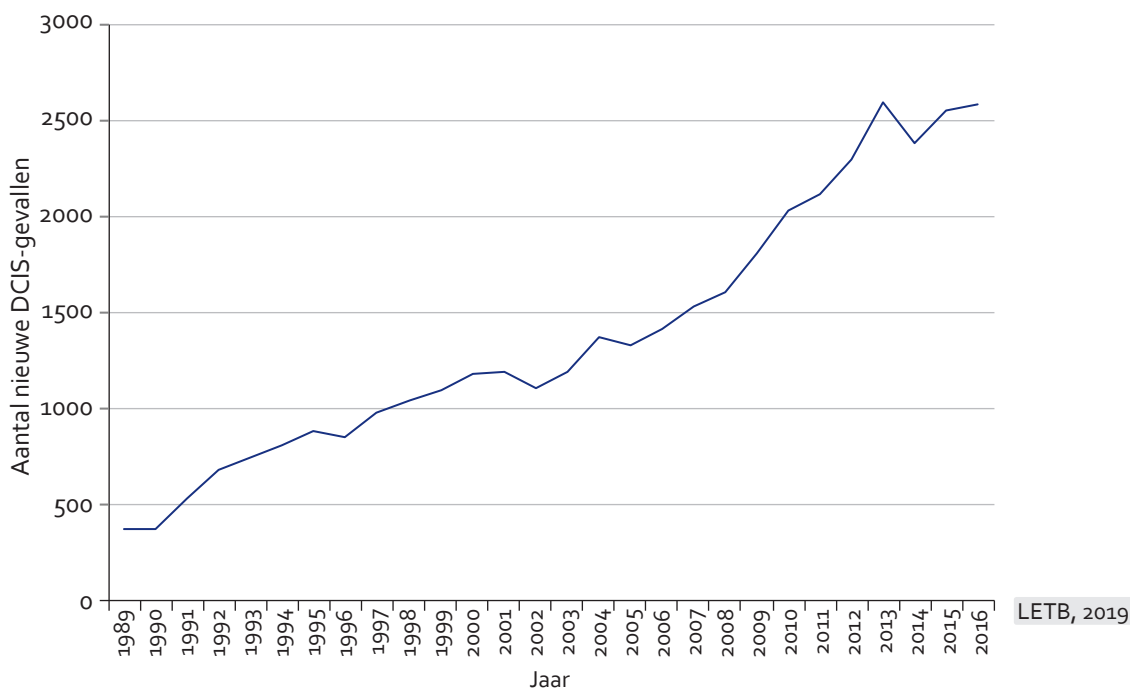
Ductaal carcinoom in situ (DCIS) en overdiagnose

Kernpunten

- DCIS wordt in toenemende mate gediagnosticeerd. Een deel hiervan is overgediagnosticeerd.
- Een hogere detectie van DCIS bij screening leidt tot iets minder invasieve intervalekankers bij screeningsintervallen van zowel 2 als 3 jaar, implicerend dat een deel van de invasieve intervalekankers voorkomen kan worden door eerdere detectie.
- Er is relatief weinig bekend over het natuurlijk verloop van DCIS en van de verschillende histologische graden van DCIS waardoor de behandeling voor DCIS nog niet optimaal is en er sprake kan zijn van overbehandeling.
- De kans dat een DCIS overgediagnosticeerd is neemt toe met de leeftijd en ligt hoger bij laaggradige DCIS dan bij hooggradige DCIS.

6.1 Inleiding

Ductaal carcinoom in situ (DCIS) is een mogelijk voorstadium van borstkanker waarbij er afwijkende cellen aanwezig zijn in de binnenbekleding van de melkgangen van de borst. Wanneer de afwijkende cellen door de basaalmembraan van de melkgangen komen en zich verspreiden naar het overige borstklierweefsel, wordt er gesproken van invasieve borstkanker. DCIS wordt steeds vaker gediagnosticeerd. Tegenwoordig worden er jaarlijks ongeveer 2500 vrouwen gediagnosticeerd met DCIS in Nederland (**Figuur 6.1**). Bij bijna al deze vrouwen wordt het borstweefsel waarin DCIS werd vastgesteld operatief verwijderd (borstsparende operatie) of wordt de gehele borst verwijderd (mastectomie). Een deel van deze vrouwen krijgt daaropvolgend radiotherapie.



Figuur 6.1

Aantal nieuwe DCIS gevallen (bij vrouwen) in Nederland van 1990-2016

Bron: Nederlandse Kankerregistratie (NKR), IKNL (cijfersoverkanker.nl)

Doordat een diagnose van DCIS bijna altijd resulteert in behandeling, is het niet mogelijk om het natuurlijk verloop van DCIS en de eventuele progressie naar een invasieve borstkanker direct te observeren. Wel zijn er retrospectieve observationele studies uitgevoerd waarbij gevonden is dat de proportie DCIS die zich ontwikkelt tot invasieve borstkanker varieert van 11% tot 60% binnen een periode van 10-20 jaar (McCann et al., 2004) met een grote variatie gevonden in de progressietijd van DCIS naar invasieve borstkanker: van 4 tot 42 jaar na de diagnose DCIS.

Het is van groot belang om het natuurlijk verloop van DCIS te kennen zodat behandelingen beter kunnen worden afgestemd op het type DCIS. Wanneer geschat kan worden dat een DCIS-laesie een lage kans heeft op progressie naar invasieve borstkanker gedurende het leven van een vrouw, dan zou er eventueel een ander meer afwachtend, minder invasief beleid kunnen worden gehanteerd in plaats van een chirurgische ingreep. Dit zou de impact van overdiagnose en mate van overbehandeling van DCIS kunnen beperken.

6.2

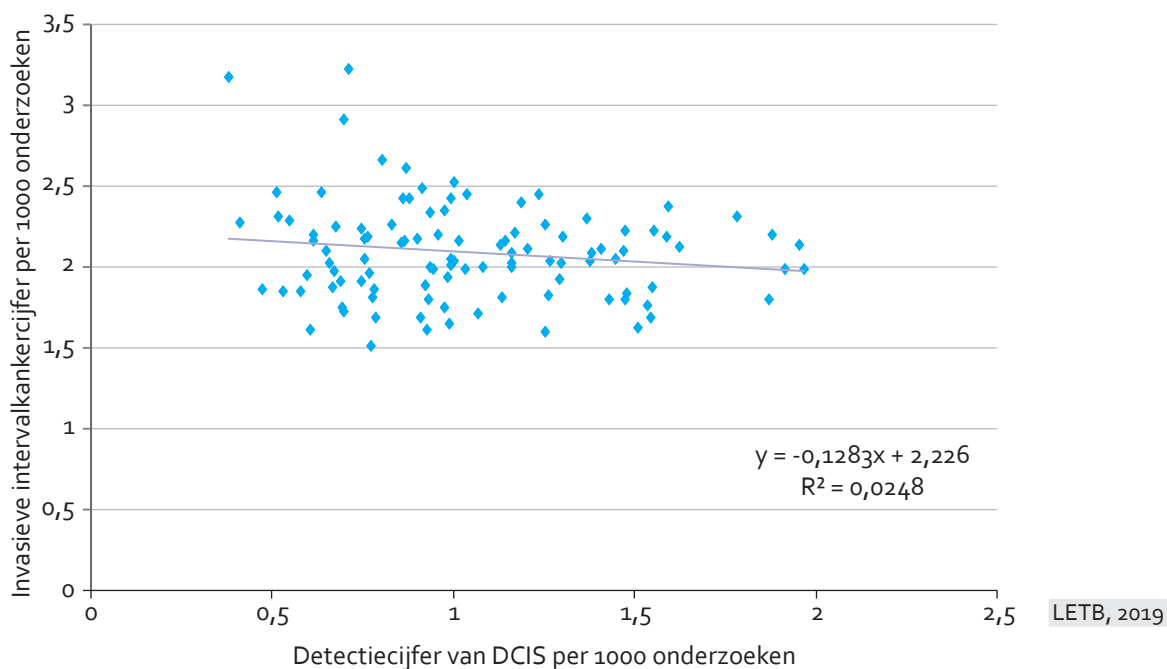
Relatie DCIS-detectie en invasieve intervalekankers

Een manier om te onderzoeken in hoeverre DCIS zich ontwikkelt tot invasieve borstkanker is om te kijken naar de relatie tussen screen-detectie van DCIS en invasieve intervalekankers. Als een hoge screen-detectie van DCIS samenhangt met een lager intervalekankercijfer, dan is dat een aanwijzing dat door het ontdekken en behandelen van DCIS, invasieve borstkanker wordt voorkomen.

Een Britse studie heeft een verband onderzocht tussen het aantal door screening gedetecteerde DCIS en het aantal intervalekankers in een periode van drie jaar na een screeningsonderzoek (in het Verenigd Koninkrijk wordt een 3-jaars screeningsinterval gebruikt; Duffy et al., 2016). In dit onderzoek zijn er in totaal ruim 5 miljoen vrouwen in de leeftijd 50-64 jaar geïnccludeerd afkomstig uit de database van het National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP), met in totaal 8.385 DCIS en 15.214 invasieve intervalekankers. De auteurs keken middels Poisson-regressie naar het verband tussen de hoogte van het detectiecijfer van DCIS en het invasieve intervalekankercijfer in het navolgende 3-jaarsinterval om het aantal te verwachten intervalekankers in afhankelijkheid van de detectie van DCIS te kunnen schatten. De belangrijkste bevinding was dat voor iedere 3,7 ontdekte DCIS er 1 intervalekanker minder was in de navolgende drie jaar (Duffy et al., 2016).

Naar aanleiding van deze studie is onderzocht of er in Nederland een dergelijk verband bestaat door het uitvoeren van een vergelijkbaar correlatieonderzoek gebaseerd op Nederlandse data afkomstig uit de beoordelingseenheden uit de periode 2004 tot 2012. Dit onderzoek vond een licht negatieve trend van -0,13 (overeenkomend met een ratio van 8:1) tussen de detectie van DCIS en intervalekankers in de eerste twee jaar na screening voor eerste en vervolgscreeningen samen (leeftijd 49-74) (**Figuur 6.2**). Dit wijst er op dat wanneer er meer DCIS worden gedetecteerd door screening er in de eerste twee jaar na de screening iets minder intervalekankers worden gevonden, overeenkomend met de bevindingen van de Britse studie. De afname van het intervalekankercijfer met oplopende DCIS-detectie (ratio 8:1) is echter niet statistisch significant en minder uitgesproken dan in de Britse studie (3,7:1).

De relatie tussen screendetectie van DCIS en intervalekankers in Nederland is ook nagebootst met het MISCAN (MICrosimulation SCreening ANALysis) model. Het model liet eenzelfde licht negatief verband zien tussen screen-gedetecteerde DCIS en afname in intervalekankers van 8:1.



Figuur 6.2

Relatie DCIS-detectie en invasieve intervalekankers (per 1000) – elk punt geeft een beoordelingseenheid weer

6.3 DCIS naar histologische graad

DCIS wordt ingedeeld in drie verschillende histologische graden. De histologische gradering geeft een indicatie in hoeverre de cellen afwijken van normale cellen en er wordt aangenomen dat met toenemende gradering de kans op progressie naar invasieve borstkanker groter wordt: graad 1 (weinig afwijkend van de normale cel: laag-risico), graad 2 (enigszins afwijkend van de normale cel: intermediair risico) en graad 3 (afwijkende cellen: hoog-risico). Het is niet bekend hoe lang het duurt voordat DCIS verandert in invasieve borstkanker en in hoeverre dit verschilt per DCIS-graad.

In 2016 is door van Van Luijt et al. (2016^a) onderzocht wat de verdeling van de verschillende DCIS-graden is bij Nederlandse vrouwen en of die verdeling verschilt per leeftijdsgroep en tussen vrouwen die aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker hebben meegedaan en vrouwen die niet hebben meegedaan. Verder is er een schatting gemaakt van de mate van overdiagnose naar DCIS-graad. In totaal zijn er 4232 vrouwen meegenomen in het onderzoek die gediagnosticeerd waren met DCIS tussen 2007 en 2009, afkomstig uit het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Bij 17,7% van de DCIS was er sprake van graad 1, bij 31,4% graad 2 en bij 50,9% graad 3. De verdeling verschilde niet per screeningsstatus (door screening ontdekte DCIS vs. DCIS die buiten het screeningsprogramma werden ontdekt), maar wel per leeftijdsgroep. Oudere vrouwen hadden vaker een lagere graad DCIS dan jongere vrouwen (van Luijt et al., 2016^a).

Overdiagnose wordt gedefinieerd als het diagnosticeren van borstkankers die niet tot klachten zouden hebben geleid als deze niet waren gevonden met de screening. Met behulp van MISCAN is de kans op overdiagnose geschat door het includeren van de verdeling van de DCIS-graad en een specifiek natuurlijk beloop per DCIS-graad. Er werd gevonden dat de kans op overdiagnose van DCIS afnam met toenemende DCIS-graad. Van de DCIS-laesies met graad 1 die tussen leeftijd 50 en 75 jaar ontdekt werden, werd geschat dat 61% overgediagnosticeerd was, van graad 2 DCIS-laesies 57% en van graad 3 DCIS-laesies 45% (**Tabel 6.1**). Overdiagnose nam bovendien toe met toenemende leeftijd, met name door een toenemende kans op concurrerende doodsoorzaken.

Tabel 6.1

Schattingen van de mate van overdiagnose van DCIS naar histologische graad en leeftijd

	DCIS I	DCIS II	DCIS III	Invasieve tumoren	Alle tumoren
Populatie perspectief	60%	56%	45%	2%	8%
Individueel perspectief	61%	57%	45%	2%	9%
Individueel perspectief naar leeftijd					
50-55	58%	46%	21%	1%	8%
55-60	62%	55%	29%	1%	7%
60-65	66%	64%	50%	1%	9%
65-70	49%	52%	61%	2%	9%
70-75	54%	58%	66%	4%	11%

Populatie perspectief: de proportie van alle borstkankers gediagnosticeerd in vrouwen van 50-100 jaar die overgediagnosticeerd zijn. LETB, 2019

Individueel perspectief: de proportie van alle borstkankers gediagnosticeerd in vrouwen van 50-75 jaar (screeningsleeftijd) die overgediagnosticeerd zijn.

DCIS graad I: weinig afwijkende cellen; DCIS graad II: enigszins afwijkende cellen; DCIS graad III: afwijkende cellen.

6.4 Toekomstige ontwikkelingen

DCIS wordt in Nederland in steeds toenemende mate gediagnosticeerd. In 2016 waren er 6.969 screeningscarcinomen, waarvan 22,3% DCIS was. Hogere screendetectie van DCIS lijkt samen te hangen met een iets verlaagd intervalkankercijfer, wat kan betekenen dat een deel van de invasieve intervalkankers voorkomen kan worden door eerdere detectie. Tegelijkertijd is een substantieel deel van de DCIS-laesies overgediagnosticeerd, met name bij laaggradige DCIS. Behandelingen aanpassen aan de kans op progressie is de volgende stap om overbehandeling te reduceren. Daarnaast zou de behandeling kunnen worden aangepast op basis van de DCIS-graad en leeftijd.

Er zijn recent verschillende belangrijke klinische trials opgezet om vrouwen met DCIS te volgen om het natuurlijk beloop ervan te bestuderen en therapie te kunnen aanpassen. In het Verenigd Koninkrijk is de low risk (LORIS) DCIS trial gestart in 2014 (Francis et al., 2015). De Nederlandse *Low Risk DCIS (LORD) trial* (Elshof et al., 2015) en de *Comparing Operative to Monitoring and Endocrine Therapy for low risk DCIS (COMET) trial* in de Verenigde Staten zijn in 2017 gestart (Lynch et al., 2018). De inclusiecriteria van LORD zijn mede gebaseerd op de eerder besproken modelanalyses (van Luijt et al. 2016^a). De resultaten van deze studies zullen in de toekomst een belangrijke bijdrage leveren aan de kennis over en de behandeling van DCIS.

6.5 Overdiagnose invasieve borstkanker

Internationale studies hebben een erg grote range in de mate van overdiagnose van invasieve borstkanker aangetoond. Er zijn meerdere redenen voor de grote verschillen, waaronder verschillen in de gebruikte definitie en berekeningen (de Gelder et al., 2011), maar ook verschillen in het corrigeren voor lead time en het meenemen van veranderingen in de onderliggende incidentie en/of het vinden van een vergelijkbare ongescreende populatie (Puliti et al., 2011; Ripping et al., 2017). Recente schattingen voor de mate van overdiagnose van het Nederlandse programma variëren van 2% (van Luijt et al., 2016^b) tot 11% (Ripping et al., 2015).

Gevolgen voor deelnemers aan screening

Als er bij screening een DCIS ontdekt en behandeld wordt, is bij een deel van de vrouwen een invasieve borstkanker voorkomen. Echter, bij een ander substantieel deel van de vrouwen is er sprake van overdiagnose, d.w.z. detectie van een DCIS terwijl er zonder screening geen diagnose geweest zou zijn. Op individueel niveau is onbekend welke DCIS in welke categorie (van bovenstaand) valt en bij welk deel van de vrouwen behandeling van DCIS onnodig is.

Referenties

- Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, et al. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. *Lancet Oncol* 2016;17:109-14.
- McCann J, Treasure P, Duffy S. Modelling the impact of detecting and treating ductal carcinoma in situ in a breast screening programme. *J Med Screen* 2004;11:117-125.
- Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer* 2015;51:1497-510.
- Francis A, Thomas J, Fallowfield L, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial *Eur J Cancer* 2015;51:2296-303.

- Lynch T, Frank ES, Collyar DE, et al. Comparison of operative to monitoring and endocrine therapy for low-risk DCIS (COMET study). *JCO* 2018;36, no. 15_suppl.
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:42-56.
- Ripping TM, Verbeek AL, Fracheboud J, et al. Overdiagnosis by mammographic screening for breast cancer studied in birth cohorts in The Netherlands. *Int J Cancer* 2015;137(4):921-9.
- Ripping TM, Ten Haaf K, Verbeek ALM, et al. Quantifying Overdiagnosis in Cancer Screening: A Systematic Review to Evaluate the Methodology. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(10).
- van Luijt PA, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, et al. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2016a;18(1):47.
- van Luijt PA, Rozemeijer K, Naber SK, et al. The role of pre-invasive disease in overdiagnosis: A microsimulation study comparing mass screening for breast cancer and cervical cancer. *Journal of Medical Screening* 2016b;23(4):210-216.

7

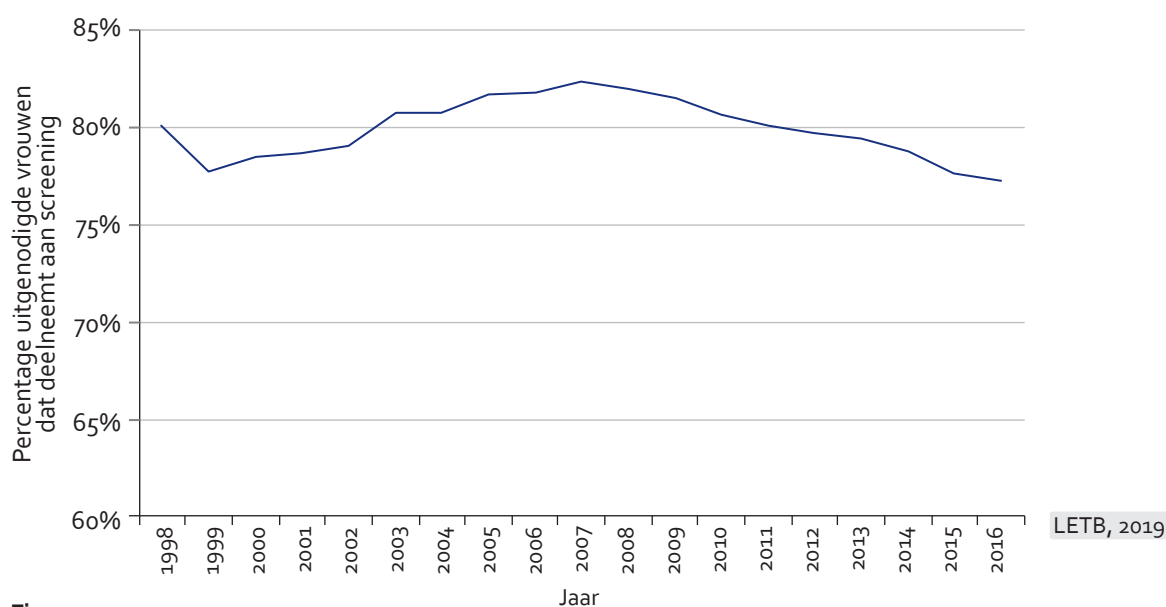
Deelname en opportunistische screening

Kernpunten

- Het deelnamepercentage aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is de laatste jaren licht gedaald en ligt in 2016 op 77,3% (78,5% in 2000).
- Onderzoek bij het Consumentenpanel Gezondheidszorg laat zien dat 2-3% van de vrouwen mammogrammen laat maken in het ziekenhuis met een screeningsoogmerk (opportunistische screening).
- Waardering van de zorg rond het maken van een mammogram verschilt niet tussen het ziekenhuis en het bevolkingsonderzoek.
- Bij vrouwen onder de 50 jaar is de bereidheid tot toekomstige deelname hoog: 85% wil gaan deelnemen, 15% twijfelt nog.

7.1 Uitnodigingen en deelname

Toen in 1998 de zogenaamde 70-plus screening in gang werd gezet, lag het aantal uitnodigingen voor deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker rond de 1 miljoen. Tegenwoordig ligt het aantal uitnodigingen op circa 1,3 miljoen. Het deelnamepercentage voor alle leeftijden gezamenlijk lag in de periode 1990-1997 gemiddeld op de 78,2%. Na een vrijwel onafgebroken stijging tot 2007, met het hoogste deelnamepercentage van 82,4%, is de deelname geleidelijk gedaald om na 2012 onder de 80% te komen (**Figuur 7.1**). In 2016 is het deelnamepercentage gezakt naar 77,3%.



Figuur 7.1
Deelnamegraad van uitgenodigde vrouwen van 50-74 jaar per jaar

Diverse interne LETB analyses van de deelnamegegevens laten zien dat de instroom in het bevolkingsonderzoek van de jonge vrouwen van 50 jaar die voor het eerst worden uitgenodigd afneemt, en ook dat de deelname na voorafgaande deelname afneemt. Overige factoren zoals organisatorische en uitvoeringstechnische veranderingen, verandering in samenstelling en in attitude van de doelpopulatie en andere externe factoren zoals negatieve publiciteit over borstkankerscreening, publiciteit over successen in behandeling van borstkanker etc. kunnen voorsnog de afname in deelname niet verklaren.

Al jaren bestaat het vermoeden dat het aantal mammogrammen met een screeningsoogmerk buiten het bevolkingsonderzoek om toeneemt (Intern rapport LETB). Dergelijke mammogrammen worden aangeduid als opportunistische screening. Deze ontwikkeling zou mogelijk van invloed kunnen zijn op de deelnamebereidheid van vrouwen aan het bevolkingsonderzoek borstkanker. Onderhavig onderzoek bestudeert dan ook in welke mate vrouwen van 40-49 jaar en 50-59 jaar gebruik maken van mammografie in het ziekenhuis met screeningsoogmerk. En wat redenen/voorkeuren van de vrouw zijn om een dergelijk mammogram te laten maken in het ziekenhuis dan wel via het bevolkingsonderzoek.

7.2 Mammografie in Nederlandse ziekenhuizen: opportunistische screening of diagnostiek?

Om inzicht te krijgen in de mate en beweegredenen van vrouwen die zich opportunistisch laten screenen is door het LETB een vragenlijst opgesteld en voorgelegd aan 1000 vrouwen in het

Consumentenpanel Gezondheidszorg van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL). Als uitgangspunt voor de vragen ten aanzien van gedrag, in dit geval het laten maken van een mammogram, is gebruik gemaakt van het Health Belief Model (Riekert et al., 2014) en de Self-determination theory (Ryan & Deci, 2000). De vragenlijst is gestuurd naar 1000 vrouwen, waarbij allereerst gekozen is om alle vrouwen uit het Consumentenpanel in de leeftijdsgroep 45-54 jaar te benaderen, en deze groep aan te vullen met vrouwen in de leeftijdsgroepen 55-59 en 40-44 jaar.

Opportunistische screening is volgens onze definitie het laten maken van een mammogram in het ziekenhuis met screeningsoogmerk. Er is *geen* sprake van screeningsoogmerk als de reden van diagnostische aard is (d.w.z. bevestigen of uitsluiten van borstkanker of een andere aandoening van de borst), of als de vrouw onder controle staat in verband met borstkanker of een voorstadium van borstkanker, of anderszins zoals aanwezigheid van kalkspatjes of familiale belasting met een verhoogd risico volgens de NABON richtlijnen (NABON, 2018).

Van de 1000 vrouwen hebben 392 (39%) de vragenlijst ingevuld. De leeftijdsgroep onder de 50 (die nog geen uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek krijgt) laat een lagere respons (32%) zien dan vrouwen van 50-59 jaar die al wel worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek (45%). Er zijn geen opvallende verschillen in algemene kenmerken van respondenten en niet-respondenten.

7.2.1 Reden en locatie van het mammogram

In **Tabel 7.1** worden cijfers gepresenteerd over de reden en locatie van mammografie voor vrouwen die nog geen uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek ontvangen (40-49 jaar) en de vrouwen die 1-5 uitnodigingen hebben gekregen voor deelname (50-59 jaar). De vraag is of, waar en waarom men een mammogram heeft laten maken. In het geval van een ziekenhuismammogram is nagevraagd wat daar de redenen van zijn. Onder de 50 jaar (n=143) hebben 22 vrouwen in de afgelopen 5

Tabel 7.1

Locatie en reden(en) voor het maken van een mammogram

	Leeftijd	
	40- 49 jaar	50-59 jaar
Aantal respondenten	143	249
In de afgelopen 5 jaar een mammogram: ja	22 (15,4%)	222 (89,2%)
Locatie van het mammogram		
Alleen Bevolkingsonderzoek Borstkanker (BVO)	2* (9,1%)	183 (82,4%)
Alleen in ziekenhuis (ZH)	19 (86,4%)	11 (5,0%)
Ziekenhuis en bevolkingsonderzoek (ZH en BVO)	0	27 (12,2%)
Anders (b.v. privékliniek)	1 (4,5%)	1 (0,5%)
Aantal respondenten met mammogram in het ziekenhuis	20 (13,9%)	39 (17,6%)
Reden voor het mammogram in het ziekenhuis		
Diagnostisch	11 (55,0%)	24 (61,5%)
Verdachte afwijking op screeningsfoto	0	10
Pijn	3	6
Knobbeltje	8	8
Onder controle	6 (30,0%)	8 (20,5%)
Bekend met (voorstadium) borstkanker	2	4
Familiair belast**	3	3
Anders	1	1
Screeningsoogmerk	3 (15,0%)	7 (17,9%)
Familielid met borstkanker**	1	2
Angst voor borstkanker	0	1
Anders of geen specifieke reden	2	4

* Vrouwen leeftijd 49 met uitnodiging bevolkingsonderzoek naar borstkanker

** Volgens de NABON richtlijn

LETB, 2019

jaar een mammogram laten maken, waarvan 20 vrouwen in het ziekenhuis en 2 vrouwen in het bevolkingsonderzoek. Dit laatste is mogelijk doordat vrouwen in het jaar dat zij 50 worden een eerste uitnodiging krijgen voor een screeningsonderzoek. Bij 3 vrouwen (2%) in deze leeftijdsgroep was sprake van een mammogram in het ziekenhuis met screeningsoogmerk. In de leeftijdsgroep 50-59 jaar (n=249) hebben 222 vrouwen in de afgelopen 5 jaar een mammogram laten maken, waarvan 12 vrouwen alleen in het ziekenhuis, 27 vrouwen zowel in het ziekenhuis als in het bevolkingsonderzoek, en 183 vrouwen alleen in het bevolkingsonderzoek. Bij 7 vrouwen (3%) had het ziekenhuismammogram een screeningsoogmerk.

7.2.2 Waardering mammogram naar locatie

In Tabel 7.2 worden de ervaringen met de zorg rond het maken van een mammogram vergeleken tussen vrouwen die naar het ziekenhuis en/of het bevolkingsonderzoek zijn geweest. Aangezien de vrouwen

Tabel 7.2
Gemiddelde scores op de waarderingen van mammogrammen naar locatie

Leeftijd 50-59 jaar Item (vraagnummer)	Alleen ZH Score (SD) N=12 [‡]	Alleen BVO Score (SD) N=183	Zowel BVO als ZH Score (SD) N=27
Bereikbaarheid (17)*	4,42 (0,52)	4,38 (0,61)	BVO 4,30 (0,67) ZH 4,36 (0,49)
Afgesproken tijdstip (18)**	3,33 (0,49)	3,75 (0,55)	BVO 3,56 (0,64) ZH 3,43 (0,59)
Informatieoverdracht**			
Verstrekking informatie (19)	3,64 (0,92)	3,71 (0,64)	BVO 3,70 (0,54) ZH 3,84 (0,37)
Mogelijkheid tot vragen (20)	3,45 (0,93)	3,58 (0,76)	BVO 3,80 (0,41) ZH 3,79 (0,51)
Interpersoonlijk contact**			
Voldoende tijd (26)	3,55 (0,82)	3,64 (0,70)	BVO 3,69 (0,55) ZH 3,80 (0,41)
Voldoende aandacht (27)	3,27 (1,01)	3,59 (0,73)	BVO 3,67 (0,57) ZH 3,61 (0,72)
Competentie laborant**			
Spanning huid (21)	3,0 (1,10)	2,67 (1,11)	BVO 3,21 (0,93) ZH 3,14 (0,96)
Huidplooien (22)	1,78 (1,09)	1,58 (0,93)	BVO 1,44 (0,86) ZH 1,27 (0,59)
Psychisch ongemak			
Beangstigend (23)**	1,91 (1,14)	1,69 (0,95)	BVO 1,92 (1,20) ZH 1,88 (1,20)
Fysiek ongemak			
Pijn (24) ***	6,82 (2,64)	6,16 (2,59)	BVO 6,26 (2,14) ZH 6,19 (2,28)
Gebruik pijnstiller (25)**	1,0 (0,00)	1,09 (0,48)	BVO 1,11 (0,58) ZH 1,12 (0,59)
Cijfer voor de zorg (29)****	8,27 (1,56)	7,65 (1,64)	BVO 7,48 (1,85) ZH 8,19 (1,24)
Ervaren gezondheid (39 t/m 52)	22,5 (3,92)	23,47 (4,27)	26,3 (4,84)

ZH = ziekenhuis; BVO = bevolkingsonderzoek

* 5-punts Likertschaal: zeer slecht=1 – zeer goed=5

** 4-punts Likertschaal: nooit=1 – altijd=4

*** 11-punts schaal: pijn: geen pijn=0 – erg pijnlijk=10

**** heel erg slecht=0 – uitstekend=10

[‡]Uitgezonderd vrouw met mastopathie die naar privékliniek gaat

LETB, 2019

onder de 50 jaar geen gebruik kunnen maken van het bevolkingsonderzoek, heeft **Tabel 7.2** alleen betrekking op de vrouwen die tot de doelgroep voor borstkankerscreening horen. In de leeftijdsgroep boven de 50 jaar is er geen verschil in waardering van de zorg rond het maken van een mammogram bij de groepen die deze alleen laten maken in het ziekenhuis, bij het bevolkingsonderzoek of van beide mogelijkheden gebruik maken. De tevredenheid over de zorg krijgt een waardering van 7,65 (95%-BI 7,41-7,90) in het bevolkingsonderzoek en 8,27 (95%-BI 7,23-9,32) in het ziekenhuis. Hoewel de score in het ziekenhuis hoger ligt is, verschilt deze niet significant van de score in het bevolkingsonderzoek.

De pijnscore voor een mammogram in het bevolkingsonderzoek (6,16) is vergelijkbaar met de pijnscore in het ziekenhuis (6,82). Er is ook geen verschil met de pijnscore van vrouwen die zowel in het ziekenhuis een mammogram hebben laten maken als aan het bevolkingsonderzoek deelnemen. Over het algemeen is de spreiding in de pijnscores groot.

Bij de vrouwen onder de 50 jaar is de bereidheid tot toekomstige deelname aan het bevolkingsonderzoek hoog: 85% is van plan deel te nemen, 13% twijfelt nog. De vrouwen boven de 50 jaar behoren met 92% deelname tot de trouwe deelnemers aan het bevolkingsonderzoek. De meest genoemde reden om *niet* deel te nemen (25%) aan het bevolkingsonderzoek is dat het onderzoek als pijnlijk wordt ervaren.

Gevolgen voor het screeningsbeleid

Gezien het gevonden lage percentage van 2-3% van de vrouwen in het Consumentenpanel Gezondheidszorg dat een beroep doet op opportunistische screening in het ziekenhuis zijn er geen directe gevolgen voor het screeningsbeleid. Vanwege het kleine aantal vrouwen in het panelonderzoek dat ervaring heeft met opportunistische screening, blijven de overwegingen voor hun keuze onduidelijk. Dit onderzoek levert dan ook geen nieuwe aanknopingspunten op voor verdere verbetering van het bevolkingsonderzoek borstkanker.

Referenties

NABON Richtlijn beschikbaar via:

https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=41169&richtlijn_id=1069&tab=1. Geraadpleegd 2018, juni 22.

Riekert KA, Ockene JK, Pbert L. The handbook of health behavior change, Fourth Edition. New York: Springer Publishing Company 2014.

Ryan RM, Deci EL. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *American Psychologist* 2000;55:68-78.

8

Cumulatieve kansen

Kernpunten

- Het percentage vrouwen dat deelneemt aan alle rondes van het bevolkingsonderzoek waarvoor zij worden uitgenodigd is 56%. Van de vrouwen die rond 1990 voor het eerst werden uitgenodigd en die in totaal 13 keer zijn uitgenodigd neemt 48% aan al deze rondes deel.
- De cumulatieve kans op een verwijzing, een fout-positieve uitslag en een terecht-positieve uitslag is na dertien screeningsrondes respectievelijk 9,3-14,5%, 4,2-7,3% en 5,3-6,9%.
- Verwacht wordt dat digitale mammografie leidt tot cumulatieve kansen van 22,2% op verwijzing, 16,1% op een fout-positieve uitslag en 7,1% op een terecht-positieve uitslag na 13 rondes.
- De cumulatieve kans op een fout-positieve uitslag is in Nederland ruim 10% lager dan in andere Europese landen met een vergelijkbaar screeningssysteem.
- Na een fout-positieve uitslag neemt 75% van de vrouwen deel aan een volgende screeningsronde.

8.1 Inleiding

Doordat vrouwen van 50-74 jaars in de twee jaar uitgenodigd worden voor een screeningsonderzoek, betekent dit dat een vrouw 13 screeningsrondes kan doorlopen. Meestal worden de kansen op een verwijzing voor vervolgonderzoek, een verwijzing zonder borstkankerdiagnose (fout-positieve uitslag) en een verwijzing die leidt tot borstkankerdiagnose (terecht-positieve uitslag) berekend per screeningsronde. Om een beter beeld te krijgen van de totale kansen per individu, kan er gekeken worden naar cumulatieve kansen die het risico over meerdere screeningsrondes beschrijven.

8.2 Deelname

Dat vrouwen voor 13 rondes worden uitgenodigd betekent niet dat zij ook al deze rondes deelnemen. Tussen 1990 en 2015 werden er in Nederland ruim vier miljoen vrouwen in de leeftijd 49-74 jaar één keer of vaker uitgenodigd. Van hen heeft 86% aan ten minste één screeningsronde deelgenomen. In totaal heeft 56% deelgenomen aan alle rondes waarvoor zij uitgenodigd waren. Van de vrouwen die 13 keer waren uitgenodigd, heeft 48% deelgenomen aan alle 13 rondes.

Gegevens van ruim 62.000 vrouwen die in 2005 voor het eerst uitgenodigd werden (49 of 50 jaar oud) zijn bestudeerd in een Data Ware House (DWH)-cohort. Deze vrouwen werden gevolgd tijdens het borstkankerscreeningstraject tot en met 2016. Gegevens over uitnodigingen, deelname en uitslagen van de borstkankerscreening waren beschikbaar voor berekeningen. Omdat er per vrouw gegevens beschikbaar waren over meerdere screeningsrondes, kan er gekeken worden naar cumulatieve kansen van borstkankerscreening na meerdere rondes. Tot nu toe zijn de gegevens over de eerste zes screeningsrondes van deze groep vrouwen verzameld.

8.3 Cumulatieve kans op verwijzing

Uit de gegevens van het DWH-cohort is berekend wat de cumulatieve kans is op een verwijzing, een fout-positieve uitslag en een terecht-positieve uitslag in de eerste zes screeningsrondes. Bij de zesde screeningsronde waren deze cumulatieve kansen respectievelijk 9,1%, 6,9% en 2,3% (**Tabel 8.1**). Daarnaast werden 271 vrouwen (0,5%) tweemaal verwezen en 9 vrouwen driemaal. Het is echter onbekend of de verwijzingen alle keren dezelfde borst betroffen.

Tabel 8.1

Cumulatieve kansen op een verwijzing, fout-positieve of terecht-positieve uitslag in de eerste zes screeningsrondes van het DWH-cohort.

Cumulatieve kans	Ronde 1	Ronde 2	Ronde 3	Ronde 4	Ronde 5	Ronde 6
Verwijzing	2,6%	4,1%	5,5%	6,7%	8,0%	9,1%
Fout-positief	2,1%	3,4%	4,4%	5,2%	6,1%	6,9%
Terecht-positief	0,5%	0,8%	1,1%	1,4%	1,9%	2,3%

LETB, 2019

Een Nederlandse studie uit 2013 berekende de kansen op een verwijzing, een fout-positieve en een terecht-positieve uitslag over alle dertien screeningsrondes (Otten et al., 2013). Voor vrouwen die tussen 1997 en 2006 voor het eerst deelnamen aan borstkanker screening zijn de kansen na dertien rondes berekend op basis van de geobserveerde kansen na vijf rondes. Zij hadden 14,5% kans op een verwijzing, 7,3% kans op een fout-positieve uitslag en 6,9% kans op een terecht-positieve uitslag (**Tabel 8.2**).

Tabel 8.2

Cumulatieve kansen op verwijzing, fout-positieve en terecht-positieve uitslag na dertien screeningsrondes berekend voor vrouwen met een eerste ronde in de periode 1997-2006 en berekeningen voor de verwachte kansen bij digitale mammografie volgens Otten et al.

Cumulatieve kans	1997-2006	Verwachting digitaal
Verwijzing	14,5%	22,2%
Fout-positief	7,3%	16,1%
Terecht-positief	6,9%	7,1%

LETB, 2019

Sinds 2010 worden alle mammogrammen van het bevolkingsonderzoek door middel van digitale mammografie gemaakt. Er is nog geen onderzoek gedaan naar het effect van digitale mammografie op cumulatieve kansen na meerdere screeningsrondes. In de studie van Otten et al. is echter al wel berekend wat de verwachte cumulatieve kansen zijn bij gebruik van digitale mammografie. Van de kansen op een verwijzing en een fout-positieve uitslag wordt verwacht dat deze stijgen naar 22,2% en 16,1% respectievelijk (**Tabel 8.2**). De kans op een terecht-positieve uitslag blijft naar verwachting ongeveer gelijk (7,1%).

Studies in Finland en Noorwegen hebben de cumulatieve kansen op een fout-positieve uitslag na respectievelijk zes screeningsrondes (18,2%) en na tien rondes (20,8%) berekend in hun populatie (Singh et al., 2016; Hofvind et al., 2004). Ondanks dat de screeningssystemen in Finland en Noorwegen vergelijkbaar zijn met het systeem in Nederland, zijn de cumulatieve kansen op een fout-positieve uitslag in Nederland aanzienlijk lager. Verwacht wordt dat dit komt doordat er in Nederland minder mensen worden doorverwezen, waardoor er minder fout-positieven zijn. De verwachte kans op een fout-positieve uitslag bij digitale mammografie na dertien rondes ligt dicht bij de kans na tien rondes in Noorwegen, maar blijft lager. In de Verenigde Staten is borstkankerscreening anders georganiseerd en wordt er veel meer verwezen. Dit heeft ook effect op de cumulatieve kansen op fout-positieve uitslagen: 26,0% na vijf rondes en 43,1% na negen rondes (Christiansen et al., 2000).

8.4

Deelname en kansen na eerdere fout-positieve uitslag

Er wordt verwacht dat vrouwen die in een eerdere screeningsronde een fout-positieve uitslag hebben ontvangen, minder vaak deelnemen aan een volgende screeningsronde. Van alle vrouwen die hebben deelgenomen aan een eerdere screeningsronde neemt 92% deel aan de volgende ronde. Uit gegevens van het DWH-cohort blijkt dat 75% van de vrouwen met een fout-positieve uitslag in een van de eerste vijf screeningsrondes in een van de volgende rondes weer deelneemt (**Tabel 8.3**). Dit percentage stijgt wanneer vrouwen al aan meerdere screeningsrondes hebben deelgenomen (71,6% in ronde 1, 79,6% in ronde 5). Het grootste deel van de vrouwen neemt weer deel binnen 1-2 jaar na de fout-positieve screening.

Tabel 8.3

Aantal vrouwen met een fout-positieve uitslag dat weer deelneemt aan volgende screeningsrondes per periode.

Opnieuw onderzocht na (jaar)	Aantal fout-positieven per screeningsronde					Totaal ronde 1-5 N=3.630
	Ronde 1 N=1.074	Ronde 2 N=772	Ronde 3 N=607	Ronde 4 N=569	Ronde 5 N=608	
1-2	63,6%	66,1%	69,9%	75,2%	76,2%	69,1%
3-4	7,9%	7,3%	5,3%	2,8%	3,5%	5,9%
5-6			0,2%			0,0%
7-8	0,1%	0,1%				0,1%
9-10						
>10			0,2%			0,0%
Totaal	71,6%	73,4%	75,5%	78,0%	79,6%	75,0%

LETB, 2019

Na een fout-positieve uitslag in een eerdere screeningsronde hebben vrouwen een grotere kans om later toch met borstkanker gediagnostiseerd te worden. Voor alle vrouwen in het DWH-cohort tezamen is de gemiddelde kans op borstkanker 0,75%. Bij vrouwen die een fout-positieve uitslag hebben gehad is de kans op borstkanker met 2,87% wezenlijk groter. Vrouwen die in de eerste screeningsronde een terecht-negatieve uitslag hadden, hebben een risico op borstkanker van 0,54%.

Referenties

Otten J, Fracheboud J, den Heeten G, 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;24:2501-6.

Singh D, Pitkäniemi J, Malila N, et al. Cumulative risk of false positive test in relation to breast symptoms in mammography screening: a historical prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treatment* 2016;159:305-13.

Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The Cumulative Risk of a False-Positive Recall in Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004;101(7):1501-7.

Christiansen C, Wang F, Barton M, et al. Predicting the Cumulative Risk of False-Positive Mammograms. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(20):1657-66.

9

Kosteneffectiviteit

Kernpunten

- De gemiddelde kosten per screeningsonderzoek zijn gestabiliseerd sinds 2012.
- Een screeningsonderzoek naar borstkanker kostte in 2016 gemiddeld €67.
- De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek ligt met ongeveer €5.000 per gewonnen levensjaar ver onder de drempelwaarde van €20.000 per gewonnen levensjaar (nationaal) en €35.000 per gewonnen levensjaar (internationaal), wat betekent dat het huidige programma zeer kosteneffectief is.

9.1

Kosten borstkankerscreening vanaf 2012

Uit het voorgaande LETB-rapport (LETB XIII) is gebleken dat de gemiddelde kosten per screeningsonderzoek leken te stabiliseren omstreeks 2012. Dit had te maken met een reorganisatie die tot aan 2012 plaatsvond waarbij het aantal screeningsregio's teruggebracht is van negen naar vijf om een kostenbeheersing te kunnen realiseren. Ook werd in 2012 de transitie van analoge screeningsmammografie naar digitale screening afgerond. In 2012 was de gemiddelde prijs per screeningsonderzoek €64,05; deze is met 4,7% gestegen naar €67,01 in 2016 (**Tabel 9.1**). Over dezelfde periode nam de consumentenprijsindex met 6,7% toe (bron: CBS), wat iets hoger is dan de prijsstijging van een screeningsonderzoek. Daarmee kunnen we concluderen dat de gemiddelde kosten per screeningsonderzoek stabiel zijn gebleven over de periode van 2012 tot en met 2016.

Tabel 9.1

De gemiddelde kosten per screeningsonderzoek, het aantal onderzoeken en de totale kosten

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Kosten per onderzoek (€)	57,68	64,05	65,00	66,01	66,30	67,01
Aantal onderzoeken	986.885	1.007.966	1.017.647	995.740	1.023.088	1.020.983
Totale kosten screening (mln. €)	57,4	64,6	66,1	65,7	67,8	68,4

LETB, 2019

Het aantal screeningsonderzoeken is licht toegenomen tussen 2012 en 2016. Tezamen met de prijsstijging door inflatie, zorgt dit voor een toename van de totale kosten van 5,9% over de periode 2012-2016.

9.2

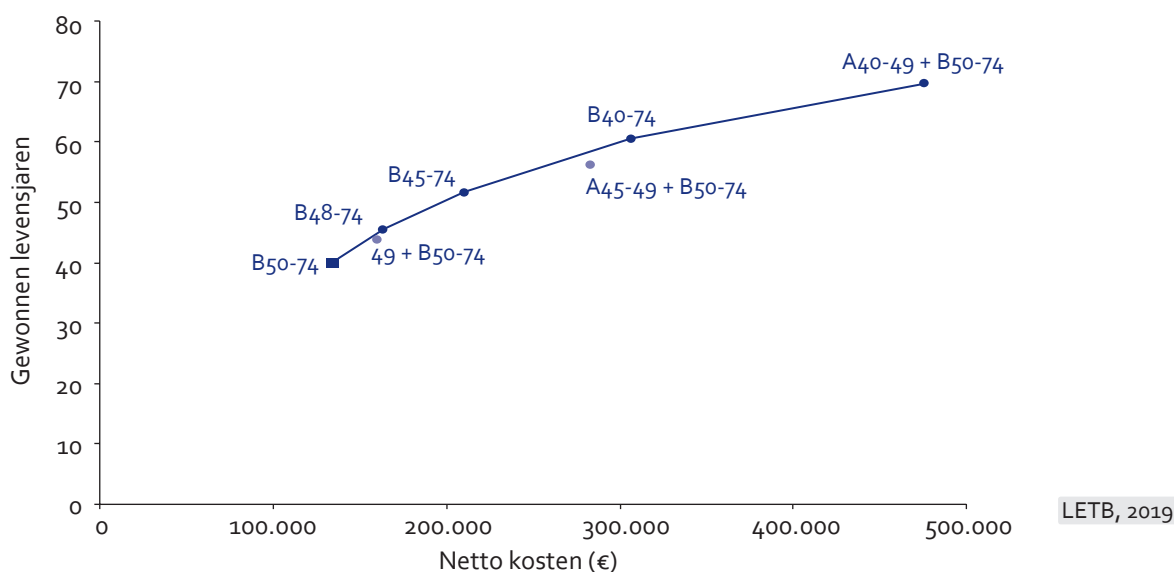
Kosteneffectiviteit van het huidige programma

Om te kunnen bepalen hoe de kosten van screening zich verhouden tot de behaalde effecten, kan een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd worden. In zo'n kosteneffectiviteitsanalyse worden de kosten en effecten (verschil in levensjaren) van een situatie met screening en een situatie zonder screening met elkaar vergeleken. De uitkomst wordt uitgedrukt in het bedrag dat één gewonnen levensjaar kost. Hoe lager dit bedrag, des te kosteneffectiever is de screening.

De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek werd eerder geschat op €3.376 per gewonnen levensjaar (verdiscontering van zowel kosten als effecten met 3,5% per jaar) (Sankatsing et al., 2015). Hierbij werden screeningskosten van €58 per onderzoek uit 2011 aangehouden (**Tabel 9.1**). Deze schatting werd gemaakt met behulp van het Microsimulation SCreening ANalysis (MISCAN) model. Uitgaande van een geüpdatet MISCAN model en screeningskosten van €67,01 per onderzoek in 2016, komt de kosteneffectiviteit van het huidige screeningsprogramma uit op ongeveer €5.000 per gewonnen levensjaar. Deze minder gunstige kosteneffectiviteit ten opzichte van de eerdere schatting wordt voornamelijk verklaard door de stijging in kosten per screeningsonderzoek en voor een klein deel door de aanpassingen in het MISCAN model. Aangezien de in Nederland vaak gehanteerde drempelwaarde voor de kosteneffectiviteit €20.000 per (voor kwaliteit gecorrigeerde) gewonnen levensjaar bedraagt (internationaal ligt deze drempelwaarde op €35.000), is het huidige programma nog steeds zeer kosteneffectief. Zoals eerder genoemd in **Hoofdstuk 2** voorkomt het bevolkingsonderzoek naar schatting jaarlijks 850-1075 borstkankersterfgevallen.

9.3 Leeftijdsgrenzen

Aangezien borstkanker steeds vaker voorkomt bij vrouwen van 40-49 jaar (Louwman et al., 2008), is er gekeken of het kosteneffectief is om deze vrouwen ook te screenen (Sankatsing et al., 2015). De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek zijn weergegeven in **Figuur 9.1**, waarin het verschil in levensjaren op de verticale as te zien is en het verschil in kosten op de horizontale as. De gewonnen levensjaren en kosten zijn weergegeven over de levensloop van 1000 vrouwen en beide zijn verdisconteerd met 3,5% per jaar. Mogelijke strategieën bestaan uit tweejaarlijkse screening (B: 'biennial') of een combinatie van jaarlijkse screening (A: 'annual') en tweejaarlijkse screening. De huidige strategie - één keer in de twee jaar screenen tussen leeftijd 50 en 74 (B50-74) - is het startpunt van de grafiek, weergegeven met een vierkant. De overige strategieën met een startleeftijd onder de 50 jaar zijn weergegeven met bolletjes.



Figuur 9.1

De kosteneffectiviteit van enkele strategieën waarbij screening start tussen leeftijd 40 en 50

De lijn van de grafiek bevat alle efficiënte strategieën. De strategieën die zich niet op deze lijn bevinden zijn niet efficiënt, aangezien er een alternatieve strategie bestaat waarbij de kosten voor een gewonnen levensjaar lager liggen. De prijs per gewonnen levensjaar van de meest intensieve strategie (jaarlijks screenen tussen leeftijd 40-49 en elke twee jaar tussen 50-74) bedraagt €18.759 en valt daarmee onder de drempelwaarde van €20.000 per gewonnen levensjaar. Dit betekent dat alle efficiënte gesimuleerde strategieën, waarbij screening start tussen leeftijd 40 en 50, kosteneffectief zijn.

We schatten dat een extra screeningsronde op 48-jarige leeftijd 6% (0,7 per 1000 vrouwen, gevolgd tot aan het eind van hun leven) meer sterfgevallen aan borstkanker voorkomt tegen een incrementele kosteneffectiviteit (t.o.v. het huidige programma) van €5.329 per gewonnen levensjaar (3,5% verdisconteerd). Nog eerder starten, op leeftijd 45 jaar (waarbij er 2 of 3 screeningsrondes zijn) voorkomt naar schatting 13% (1,5 per 1000 vrouwen) meer sterfgevallen en heeft een incrementele kosteneffectiviteit van €7.628 per gewonnen levensjaar (t.o.v. een extra screen op leeftijd 48) t.o.v. 1 extra screen op 48-jarige leeftijd.

Hoewel het starten van screening vóór leeftijd 50 binnen het Nederlandse bevolkingsonderzoek kosteneffectief is, moet ook de balans tussen de voor- en nadelen van screening meegenomen worden in een eventuele overweging om eerder te starten met screenen. Jonge pre-menopausale vrouwen hebben een hogere borstdichtheid dan vrouwen in de huidige screeningsleeftijd, waardoor

de sensitiviteit van mammografie en de positief voorspelende waarde mogelijk lager zijn voor deze groep (Buist et al., 2004).

9.4 Nieuwe screeningstest

De nieuwe mammografen van de screeningsorganisaties zijn in staat om naast digitale 2D beelden, 3D beelden (tomosynthese) te maken. Met het gebruik van tomosynthese zou de borstkankerdetectie toe kunnen nemen, vergeleken met digitale mammografie (Houssami et al., 2018; Skaane et al., 2018). Langetermijn onderzoeksgegevens zijn echter schaars en er zijn daarom nog veel onzekerheden omtrent de effecten en kosten van tomosynthese. Indien tomosynthese ingevoerd zou worden in het bevolkingsonderzoek, ter vervanging van digitale mammografie, dan zou dit van invloed kunnen zijn op de kosteneffectiviteit van het screeningsprogramma. De kosteneffectiviteit van tomosynthese in de Nederlandse situatie wordt momenteel onderzocht door het uitvoeren van een kosteneffectiviteitsanalyse met het MISCAN model. Om de meerwaarde van tomosynthese te bepalen, wordt er ook een 'Value of Information analyse' uitgevoerd. Hiermee worden de onzekerheden rondom tomosynthese in kaart gebracht en gekwantificeerd. Hierna zal worden gekeken of aanvullend onderzoek, om de onzekerheid te verminderen, zinnig is.

Referenties

Buist DS, Porter PL, Lehman C, et al. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1432-40.

Houssami N, Bernardi D, Caumo F et al. Interval breast cancers in the 'screening with tomosynthesis or standard mammography' (STORM) population-based trial. *Breast* 2018;38:150-153.

Louwman WJ, Voogd AC, van Dijck JA, et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008;19:97-106.

Sankatsing VDV, Heijnsdijk EAM, van Luijt PA et al. Cost-effectiveness of digital mammography screening before the age of 50 in The Netherlands. *Int J Cancer* 2015;137:1990-9.

Skaane P, Sebuodegard S, Bandos AI et al. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(3):489-496.

10

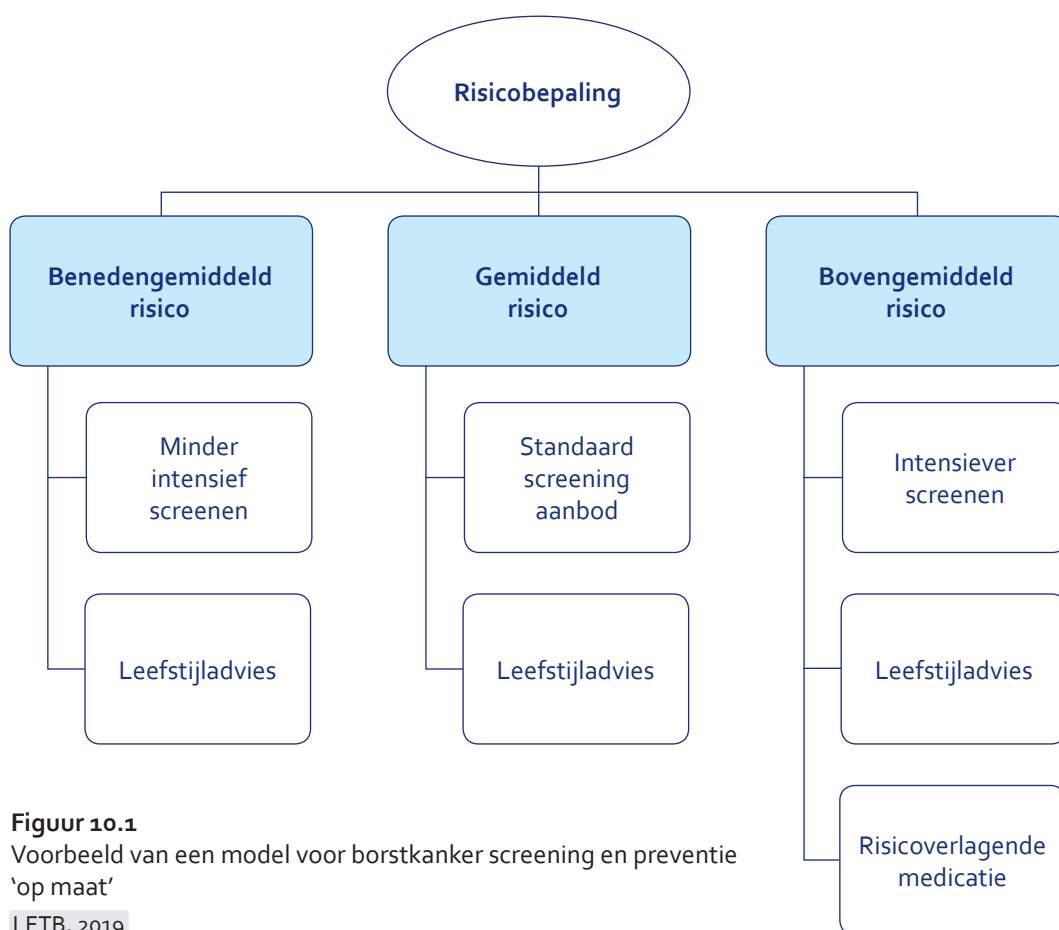
Risicostatificatie in het bevolkingsonderzoek borstkanker

Kernpunten

- Risicostatificatie, ofwel screening 'op maat', kan het bevolkingsonderzoek mogelijk effectiever en efficiënter maken door het screeningsbeleid aan te passen op het individuele risico op borstkanker van een vrouw.
- Om screening 'op maat' mogelijk te maken is een methode nodig die vrouwen kan indelen in risicogroepen.
- Voor elke risicogroep zal bepaald moeten worden wat de optimale screeningsstrategie, dat wil zeggen de optimale combinatie van start- en stopleeftijd, het optimale screeningsinterval en de optimale beeldvormende techniek is.
- Belangrijke uitdagingen bij de mogelijke implementatie van screening 'op maat' zijn communicatie naar vrouwen in de doelgroep en naar professionals en de organisatorische en logistieke aspecten van het bevolkingsonderzoek.
- Voor vrouwen in de doelgroep is het van belang dat zij de kennis hebben en de ondersteuning krijgen om het risico op borstkanker te kunnen begrijpen en zo tot een geïnformeerde keuze te komen over deelname aan screening 'op maat'.

10.1 Inleiding

Het bevolkingsonderzoek borstkanker wordt in Nederland aangeboden aan vrouwen tussen de 50 en 74 jaar. Net als in de meeste andere landen die borstkankerscreening aanbieden, maken we bij het definiëren van de doelgroep dus gebruik van informatie over twee risicofactoren, namelijk geslacht en leeftijd. Er zijn echter meer factoren die de kans op het krijgen van borstkanker beïnvloeden, zoals de dichtheid van het borstweefsel, overgewicht, familiegeschiedenis en bepaalde variaties in het DNA. Binnen de screeningsdoelgroep zullen er dus vrouwen zijn met een risico dat hoger of lager is dan het gemiddelde risico op borstkanker (zie **Figuur 10.1**). Deze kennis gebruiken we niet in het huidige bevolkingsonderzoek. Screening 'op maat', dat wil zeggen screening afgestemd op het individuele risico op borstkanker van een vrouw, kan betekenen dat vrouwen met een hoger risico vaker en/of eerder een uitnodiging krijgen of dat er gekozen wordt voor een aanvulling van het screeningsonderzoek met bijvoorbeeld een echo. Vrouwen met een lager risico zouden bijvoorbeeld pas op latere leeftijd kunnen starten met screening of minder vaak een uitnodiging kunnen krijgen.



Figuur 10.1
Voorbeeld van een model voor borstkanker screening en preventie 'op maat'

LETB, 2019

Er zijn nog geen landen in Europa die borstkankerscreening 'op maat' aanbieden. Er vindt echter wel veel onderzoek plaats om uit te zoeken of screening 'op maat' effectiever en doelmatiger is dan het huidige programma. Het onderzoek richt zich op verschillende onderdelen hiervan, namelijk 1) het vaststellen van het individuele risico op borstkanker, 2) het vaststellen van de optimale screeningsstrategie voor de verschillende risicogroepen, 3) de *maatschappelijke* acceptatie van screening 'op maat' door vrouwen en professionals, en 4) de uitdagingen bij de mogelijke implementatie. Deze verschillende aspecten worden hieronder nader toegelicht om een beeld te geven van het onderzoek dat wordt gedaan op dit gebied en de vragen die er liggen. Dit hoofdstuk geeft geen aanbevelingen voor het Nederlandse programma, daarvoor is het nog te vroeg.

10.2

Schatten van het individuele risico op borstkanker

Om het risico op borstkanker te bepalen zijn verschillende modellen beschikbaar. Deze zogenaamde predictiemodellen verschillen in het aantal en het soort risicofactoren die opgenomen zijn in het model (Cintolo-Gonzalez et al., 2017; Evans et al., 2015). Sommige modellen gaan vooral uit van hormonale en omgevingsfactoren, terwijl andere modellen met name kijken naar de familiegeschiedenis van borstkanker (zie **Tabel 10.1**). Er is veel onderzoek gaande om te kijken welke 'nieuwe' risicofactoren nog toegevoegd kunnen worden aan deze modellen, zodat de verschillende risicogroepen beter van elkaar te onderscheiden zijn.

Om een predictiemodel te kunnen maken en gebruiken is informatie nodig over de aanwezigheid van risicofactoren voor borstkanker bij vrouwen die deelnemen of gaan deelnemen aan de screening. In de praktijk zou dit kunnen betekenen dat vrouwen gevraagd zullen worden om bijvoorbeeld een vragenlijst in te vullen. Er wordt ook gekeken of genetische varianten in het DNA bij kunnen dragen aan een predictiemodel (Mavaddat et al., 2019). Als deze informatie meegenomen zou worden, dan betekent dit dat vrouwen gevraagd zal worden of zij bloed of speeksel af willen staan om het DNA te verzamelen. Verder zijn er verschillende methoden in ontwikkeling waarmee een computer de dichtheid van het borstweefsel (borstdensiteit) kan bepalen (Astley et al., 2018). Een hoge borstdensiteit is een risicofactor op het krijgen van borstkanker en zorgt er tegelijkertijd voor dat tumoren minder goed zichtbaar zijn op een mammogram. Dat maakt dat er ook gesproken wordt over risicostratificatie op basis van alleen borstdensiteit (Wengert et al., 2018).

In Nederland worden verschillende studies uitgevoerd naar een meer individuele benadering van screening. In de DENSE studie wordt gekeken of een MRI-onderzoek bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel leidt tot een vermindering van het aantal intervalkankers (Emaus et al., 2015) en in de PRISMA studie worden gedetailleerde gegevens over risicofactoren voor borstkanker verzameld met als doel vrouwen te verdelen in groepen met een hoog, gemiddeld of laag risico op het krijgen van borstkanker.

Tabel 10.1
Bekende risicofactoren voor borstkanker en de predictiemodellen waar ze in opgenomen zijn. Uit: Evans and Howell et al., 2015

	Relatief risico voor vergelijken van extremen	Gail	Claus	BRCAPRO Ford	Tyler-Cuzick	BOADICEA
Persoonlijke informatie						
Leeftijd	30 (20 versus 70)	ja	ja	ja	ja	ja
Body mass index/gewichtstoename	2 (afname versus toename vanaf 30 jaar)	nee	nee	nee	ja	nee
Alcoholgebruik	1,28 (0 versus 4 units per dag)	nee	nee	nee	nee	nee
Hormonale / reproductiefactoren						
Leeftijd bij menarche	1,5 (<10 versus >16)	ja	nee	nee	ja	Nee
Leeftijd bij eerste geboorte	3 (>35 versus <19)	ja	nee	nee	ja	nee
Leeftijd bij menopauze	2 (>55 versus <40)	nee	nee	nee	ja	nee
Hormoongebruik voor menopauzale klachten	2 (combinatie therapie gedurende 10 jaar huidig versus nooit)	nee	nee	nee	ja	nee
Gebruik van anticonceptiepill	1,24 (huidig versus nooit)	nee	nee	nee	nee	nee
Borstvoeding	0,8 (>4 jaar versus geen)	nee	nee	nee	nee	nee
Plasma oestrogeen	6	nee	nee	nee	nee	nee
Borstafwijkingen						
Biopt van de borst	2	ja	nee	nee	ja	nee
Atypische ductale hyperplasie	4	ja	nee	nee	ja	nee
Lobulair carcinoom in situ	4	nee	nee	nee	ja	nee
Mammografische densiteit	6	studies*	nee	nee	ja	nee
Familiegeschiedenis						
Eerste graads familielid	3,6 (2 versus geen eerstegraads familielid)	ja	ja	ja	ja	ja
Tweedegraads familielid	1,5	nee	ja	ja	ja	ja
Derdegraads familielid		nee	nee	nee	nee	ja
Leeftijd bij borstkankerdiagnose	3 (<50 in zus versus geen)	nee	ja	ja	ja	ja
Borstkanker bilateraal	3 (<50 in eerstegraads familielid versus geen)	nee	nee	ja	ja	ja
Ovariumkanker	1,5	nee	nee	ja	ja	ja
Borstkanker bij mannelijk familielid	3 (<45 jaar in dochters)	nee	nee	ja	ja	ja
Genetische testen						
BRCA1/2	15	nee	nee	ja	ja	ja
SNPs	10 (bovenste 1% versus onderste 1%, 77 SNPs)	studies*	nee	binnenkort	binnenkort	binnenkort

SNPs uit het Engels: *single nucleotide polymorphism*, afgekort als SNP.

*Gemodelleerd (mammografische densiteit) of toegevoegd (SNPs) in sommige studies.

10.3

De optimale screeningsstrategie voor risicogroepen

Als het mogelijk wordt om aan de hand van gegevens over risicofactoren betrouwbaar te kunnen voorspellen wie een lagere en wie een hogere kans heeft om borstkanker te krijgen, zullen we een screeningsstrategie moeten vaststellen voor de verschillende risicogroepen. Dat kan door te variëren in start- en stopleeftijd, screeningsinterval en de tests die bij screening worden uitgevoerd. Dat zou kunnen betekenen dat vrouwen met een hoger dan gemiddeld risico vaker gescreend zouden moeten worden, bijvoorbeeld jaarlijks, of dat er naast het mammogram ook een echo of een MRI wordt uitgevoerd. Daartegenover staat dat vrouwen met een lager dan gemiddeld risico potentieel meer kans hebben op de nadelen van screening en daarmee beter af zouden kunnen zijn met een minder intensief screeningsprogramma. Zij zouden wellicht pas op latere leeftijd de eerste uitnodiging voor screening kunnen ontvangen of minder vaak gescreend kunnen worden, bijvoorbeeld met een interval van 3 jaar tussen screeningsonderzoeken.

Om na te kunnen gaan welke combinatie van deze factoren de beste balans oplevert tussen de voor- en de nadelen van het bevolkingsonderzoek in de verschillende risicogroepen, worden simulatiemodellen, zoals bijvoorbeeld MISCAN, ingezet. Deze simulatiemodellen berekenen wat het effect is wanneer de hoog-risicogroep een intensief screeningsbeleid aangeboden krijgt, terwijl de laag-risicogroep juist minder intensief gescreend wordt, en tegen welke kosten dit gerealiseerd kan worden. De eerste studies die internationaal op dit gebied zijn uitgevoerd, laten over het algemeen zien dat screeningsstrategieën 'op maat' zowel effectiever als doelmatiger zijn dan het huidige programma (Vilapriyo et al., 2014; Pashayan et al., 2018). Binnenkort zal de eerste Europese gerandomiseerde studie naar 'screening op maat' starten. Deze studie, MyPEBS, wordt uitgevoerd in Frankrijk, Engeland, België, Italië en Israël (<http://mypebs.eu/en/>).

10.4

Acceptatie van screening 'op maat'

De invoering van screening 'op maat' betekent dat er verschillen zullen ontstaan tussen vrouwen in bijvoorbeeld het aantal keer dat ze worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek of de screeningstest die ze krijgen aangeboden. Als vrouwen het aanbod niet acceptabel vinden, dan kan de deelname aan het bevolkingsonderzoek daardoor dalen. Het is dus belangrijk om te onderzoeken welke vragen vrouwen hebben over screening 'op maat' en welke informatie belangrijk is voor vrouwen om een geïnformeerde beslissing te kunnen nemen over een eventueel aangepast screeningsprogramma. Heldere communicatie en informatie over risico, zowel naar vrouwen als medisch specialisten, is daarbij essentieel (Rainey et al., 2018^a). Het is van belang om te zorgen voor goede informatievoorzieningen die leiden tot meer kennis bij de vrouwen zodat zij het risico op borstkanker kunnen begrijpen en inzicht krijgen in de consequenties voor screening op borstkanker. Het op de hoogte zijn van het risico op borstkanker kan al impact hebben op het leven van een vrouw en dat van haar familieleden (Rainey et al., 2018^b). Ook lijkt het van belang dat vrouwen begrijpen waarom hun risico hoger of lager is dan gemiddeld en welke factoren daaraan bijdragen. Als zij geen vertrouwen hebben in de manier waarop de schatting van het risico tot stand is gekomen, zullen ze minder geneigd zijn om een aangepast programma te volgen. De grootste uitdaging daarbij ligt bij vrouwen met een lager risico, waar de beste strategie zou kunnen zijn om minder intensief of helemaal niet te screenen. Vrouwen met een hoger risico zullen een intensiever screeningsprogramma waarschijnlijk wel acceptabel vinden. (Meisel et al., 2015; Rainey et al., 2018^b) Daarbij is het ook belangrijk om te zorgen dat screening 'op maat' niet gezien wordt als een bezuiniging op de kosten voor screening.

Zoals gezegd zijn er op dit moment nog geen screeningsprogramma's in Europa die screening 'op maat' aanbieden. In het kader van de PROCAS studie (Manchester, Verenigd Koninkrijk) is al wel ervaring opgedaan met het communiceren van het risico op borstkanker naar vrouwen die deelnemen aan screening. Een belangrijke bevinding in de PROCAS studie is dat 95% van deze vrouwen hun risico op borstkanker wilden weten (Evans et al., 2016). Dit bleek ook effect te hebben op deelname aan de volgende screeningsronde. Vrouwen met een hoger dan gemiddeld risico namen vaker deel, terwijl vrouwen met een lager dan gemiddeld risico juist een lagere deelname lieten zien in de volgende ronde. Het resultaat bij de vrouwen met een lager risico zou kunnen betekenen dat vrouwen een minder intensief screeningsprogramma acceptabel vinden. Het zou echter ook een teken van 'false reassurance' kunnen zijn.

Informatie over risico geeft vrouwen ook de kans om actief iets aan hun risico op borstkanker te veranderen en dat lijkt een belangrijke factor te zijn die de acceptatie van screening 'op maat' kan bevorderen (Rainey et al., 2018^a). Dit geldt voor vrouwen met een lager of gemiddeld risico, maar vooral voor vrouwen met een hoger risico. Leefstijladvies, bijvoorbeeld ten aanzien van alcoholgebruik, overgewicht en lichaamsbeweging, zou daarom aangeboden kunnen worden aan alle vrouwen die hun risico op borstkanker laten bepalen in het kader van het bevolkingsonderzoek. Vrouwen met een hoger risico zouden ook geïnformeerd kunnen worden over de mogelijkheid om met medicatie hun risico op borstkanker te verlagen (zie **Figuur 10.1**). Ook hier geldt dat vrouwen de kennis moeten hebben en de ondersteuning moeten krijgen om het risico op borstkanker te kunnen begrijpen en tot een geïnformeerde keuze te komen over eventuele aanpassingen in leefstijl.

10.5

Uitdagingen bij implementatie van screening 'op maat'

Om screening 'op maat' mogelijk te maken zal rekening gehouden moeten worden met logistieke, organisatorische, ethische en juridische aspecten (Rainey et al., 2018^b).

Om een schatting van het borstkankerrisico te kunnen maken is meer informatie nodig van de vrouwen die deelnemen aan screening dan nu het geval is. Gedeeltelijk kunnen vrouwen deze aanvullende informatie zelf aanleveren, bijvoorbeeld via een vragenlijst. Echter, als genetische varianten ook deel uit gaan maken van het predictiemodel dan moet een vrouw ook bloed of speeksel af kunnen staan waaruit het DNA geïsoleerd moet worden. Als dit onderdeel gaat vormen van het bevolkingsonderzoek, dan is het belangrijk dat er goed nagedacht wordt over opslag van de data en toegang tot de data. Het moet duidelijk zijn voor wie deze data toegankelijk is en waar het voor gebruikt mag worden. Daarnaast moet er een keuze gemaakt worden over wanneer en op welke leeftijd deze data precies verzameld gaan worden.

Bovendien moet de risicoschatting naar de vrouw gecommuniceerd worden. Hoe en door wie dat zou moeten gebeuren zal sterk afhangen van de wijze waarop het bevolkingsonderzoek is georganiseerd. De professionals die deze taak krijgen zullen daarvoor opgeleid moeten worden en in staat moeten zijn om samen met de vrouw tot een geïnformeerde keuze te komen. Ter ondersteuning van dit proces zal geïnvesteerd moeten worden in informatiemateriaal en keuzehulp. Er zal ook een mogelijkheid moeten blijven bestaan voor screening van vrouwen die hun risico niet willen weten, maar wel willen (blijven) deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. De toegankelijkheid van het screeningsprogramma moet gegarandeerd worden, ook bij de mogelijke invoering van screening 'op maat'.

Implementatie van een bevolkingsonderzoek 'op maat' betekent verder dat de organisatie de flexibiliteit moet hebben om verschillende screeningsstrategieën aan te bieden. Als er, naast het mammogram, andere beeldvormende technieken nodig zijn, dan stelt dit andere eisen aan een screeningseenheid. Voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek zou dit kunnen betekenen dat er veel minder gebruik kan worden gemaakt van mobiele screeningseenheden die elke twee jaar

een gemeente aandoen. Als het bevolkingsonderzoek ook een rol krijgt in communiceren van het borstkankerrisico en het adviseren over preventie van borstkanker, zullen ook daarvoor aanpassingen in de organisatie nodig zijn, zoals het aanbieden van counseling en/of doorverwijzing naar klinisch genetische centra. Ten slotte zou het ook kunnen betekenen dat preventieve zorg vergoed zou moeten worden om de toegankelijkheid van een gecombineerd screenings- en preventieprogramma te vergroten.

Gevolgen voor deelnemers aan screening

De mogelijke invoering van screening 'op maat' heeft als gevolg dat deelnemers aan screening niet allemaal hetzelfde programma zullen volgen. Het kan bijvoorbeeld betekenen dat een vrouw niet even vaak een uitnodiging krijgt als haar vriendin of buurvrouw. Of dat zij niet alleen mammografie krijgt aangeboden, maar ook een echo of een MRI. Het is belangrijk dat deelnemers de informatie krijgen die ze nodig hebben om een geïnformeerde keuze over deelname te kunnen maken.

Gevolgen voor het screeningsbeleid

Een optimale screening 'op maat' voor borstkanker kan de balans tussen de voor- en nadelen van screening mogelijk verbeteren. Tegelijkertijd kan screening 'op maat' in de toekomst ook mogelijkheden bieden om vrouwen met een hoger borstkanker risico preventieve maatregelen aan te bieden, binnen of buiten het bevolkingsonderzoek borstkanker. Het aanpassen van het screeningsbeleid aan het individuele risico op borstkanker van een vrouw brengt echter ook uitdagingen met zich mee, zowel op het gebied van organisatie als communicatie.

Referenties

- Astley SM, Harkness EF, Sergeant JC, et al. Comparison of five methods of measuring mammographic density: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2018;20:10.
- Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164:263-84.
- Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PHM, et al. MR Imaging as an Additional Screening Modality for the Detection of Breast Cancer in Women Aged 50–75 Years with Extremely Dense Breasts: The DENSE Trial Study Design. *Radiology* 2015; 277:527–37.
- Evans DG, Howell A. Can the breast screening appointment be used to provide risk assessment and prevention advice? *Breast Cancer Res* 2015;17:84.
- Evans DG, Donnelly LS, Harkness EF, et al. Breast cancer risk feedback to women in the UK NHS breast screening population. *Br J Cancer* 2016;114:1045-52.
- Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer. *Am J Hum Genet* 2019;104:21-34.
- Meisel SF, Pashayan N, Rahman B, et al. Adjusting the frequency of mammography screening on the basis of genetic risk: attitudes among women in the UK. *Breast* 2015;24:237-41.
- Pashayan N, Morris S, Gilberts FJ, et al. Cost-effectiveness and benefit-to-harm-ratio of risk-stratified screening for breast cancer. A life-table model. *JAMA Oncol* 2018 Jul 5 [Epub ahead of print].
- Rainey L, van der Waal D, Wengström Y, et al. Women's perceptions of the adoption of personalised risk-based breast cancer screening and primary prevention: a systematic review. *Acta Oncol* 2018a Jun 8:1-9.
- Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, et al. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and prevention? *Breast* 2018b;39:24-32.
- Vilapinyo E, Fonré C, Carles M, et al. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *Plos One* 2014;9:e86858.
- Wengert GJ, Helbich TH, Kapetas P, Blatzer PA, Pinker K, et al. Density and tailored breast cancer screening: practice and prediction – an overview. *Acta Radiol Open* 2018;7:1-12.

11

Samenvatting

De kwaliteit van het huidige bevolkingsonderzoek naar borstkanker

In de periode 2004-2014 zijn in Nederland ruim 10 miljoen screeningsonderzoeken verricht, die resulteerden in circa 200.000 verwijzingen voor nader onderzoek. Bij ongeveer 60.000 van de verwezen vrouwen werd op deze manier (vroegtijdig) borstkanker vastgesteld. Jaarlijks worden 1,3 miljoen vrouwen in de leeftijd van 50 tot 75 jaar voor het bevolkingsonderzoek uitgenodigd. Van deze vrouwen overlijdt ruim 10% vóórdat ze voor alle 13 screeningsrondes een uitnodiging hebben ontvangen. Van alle vrouwen die tijdens hun leven voor alle 13 screeningsrondes worden uitgenodigd neemt ongeveer 50% aan alle rondes deel.

Van elke 1.000 gescreende vrouwen wordt er bij 6 (vroegtijdig) borstkanker vastgesteld, worden 14 vrouwen (achteraf onterecht) voor verder onderzoek verwezen voor een naar blijkt goedaardige afwijking of geen afwijking, en is bij 2 vrouwen in het screeningsinterval borstkanker klinisch vastgesteld, ondanks het feit dat de screeningsuitslag geen aanleiding gaf voor verwijzing (**Tabel 11.1**).

Tabel 11.1

Screeningsresultaten in de periode 2004-2014 in de eerste twee jaar na een screeningsonderzoek voor vrouwen in de leeftijd 49-74 jaar, geschaald naar 1000 vrouwen

Alle onderzoeken				2016*		
2004-2014	Borstkanker +	Borstkanker –	Gescreend	PVW (%)	32%	28%
Screen +	6	14	20	Verwijscijfer/1000	19,7	24,3
Screen –	2	978	980	Fout-positief/1000	13,8	17,5
	8	992	1000	Detectiecijfer/1000	5,9	6,8
	Progr-Sens. 71,8%	Progr-Specif. 98,6%		Intervalkankers/1000	2,2	2,2
				Prevalentie	8,1	9,0

PVW: positief voorspellende waarde

LETB, 2019

*Gegevens over het jaar 2016 uit de 'Monitor bevolkingsonderzoek borstkanker 2016' van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Als gevolg van de digitale mammografie zijn zowel de terechte als de achteraf onterechte aantallen verwijzingen toegenomen. Het uiteindelijke resultaat is dat de programmasensitiviteit ("hoe goed is het programma met het 2-jaarsinterval om borstkankers te ontdekken") verbetert: 74% van de borstkankers bij deelnemers aan het bevolkingsonderzoek wordt door screening ontdekt. Vrijwel alle vrouwen (99%) die geen borstkanker hebben worden ook niet doorgestuurd.

Het Nederlandse programma kan als kwalitatief hoogstaand worden beschouwd, waarbij 978 van elke 1000 vrouwen in een screeningsronde noch belangrijke voor- noch belangrijke nadelen ondervinden (**Tabel 11.1**). Dit is internationaal gezien uitzonderlijk gunstig.

De effecten van het bevolkingsonderzoek op voorkomen sterfte aan borstkanker

De sterfte aan borstkanker is in Nederland in de afgelopen 30 jaar fors afgenomen met dalingen tussen de 35-50% in de leeftijdsgroepen 40-79 over de periode 1989-2015. Dit is het gevolg van tijdige detectie en behandeling door screening, van borstkankers in een vroeg stadium, maar ook van gunstigere resultaten van behandeling, onafhankelijk van vervroeging van het stadium waarin de borstkanker wordt ontdekt. Het uiteindelijke effect is dus een combinatie van beide; een Nederlandse studie toonde aan dat deelname aan screening een onafhankelijke prognostische factor (voor overleving) is, na correctie voor de reeds bekende prognostische factoren als tumorgrootte, lymfklierstatus en andere tumorkenmerken (Mook et al., 2011).

Het internationale instituut IARC heeft een onafhankelijke analyse uitgevoerd van 40 gepubliceerde studies naar het effect van screening op borstkanker, zowel op basis van oudere gerandomiseerde trials als recente studies in de huidige screeningsprogramma's. De analyse toont aan dat de kans om aan borstkanker te overlijden voor vrouwen die aan screening deelnemen en borstkanker hebben met ongeveer 40% daalt (Lauby-Secretan et al., 2015). Ook Nederlandse patiënt-controle studies hebben aangetoond dat door de hoge kwaliteit van het bevolkingsonderzoek in Nederland (zie hierboven) de kans om aan borstkanker te overlijden voor gescreende vrouwen die borstkanker hebben aanzienlijk wordt verlaagd (gecorrigeerd voor de geringe mate van zelfselectie van gescreende vrouwen) (Otto et al., 2012; Paap et al., 2014). In deze studies werd het screeningsverleden van vrouwen die zijn overleden aan borstkanker vergeleken met dat van vrouwen die niet aan borstkanker zijn overleden. Met het MISCAN model hebben we geschat dat er 850-1075 sterfgevallen aan borstkanker per jaar (zullen) worden voorkomen tussen 2014-2020. Dat betekent dat op zijn minst 1 op de 1.000 gescreende vrouwen dankzij het bevolkingsonderzoek niet aan borstkanker overlijdt.

Dergelijke studies laten ook zien dat publicaties en uitspraken van sommige medici dat de verbeterde behandeling van borstkanker het bevolkingsonderzoek overbodig zou maken, ongegrond zijn. Sterfgevallen aan borstkanker zijn afkomstig van niet-gescreende vrouwen (in late stadia ontdekt), van vrouwen met een intervalkanker (klinisch vastgesteld na een negatieve screeningsuitslag), maar ook van vrouwen ontdekt in een vroeg stadium (met die betere behandelingen) (Otto et al., 2012). Modelanalyses met MISCAN schatten dat, naast de hierboven genoemde 850-1075 voorkomen sterfgevallen als gevolg van vroege ontdekking, jaarlijks ook 600-800 (andere) sterfgevallen voorkomen worden door verbeteringen in behandelingen, onafhankelijk van het screeningeffect (de Gelder et al., 2015). Dat betekent dus dat naar schatting ongeveer 60% van de totale daling in de borstkankersterfte in ons land het gevolg is van de invoering van het bevolkingsonderzoek, en de overige 40% door verbeteringen in de behandelingen.

Bij vrouwen die niet of niet regelmatig hebben deelgenomen aan borstkankerscreening in de periode 2006-2011, is er in 23% van de gevallen van borstkanker sprake van een primaire diagnose in een gevorderd ziektestadium. Bij gescreende vrouwen is dit slechts in 10% het geval. Ook wanneer naar de voor leeftijd gecorrigeerde incidentie van gevorderde borstkanker in de periode 2006-2011 wordt gekeken, blijkt dat deze lager is (-58%) voor gescreende vrouwen dan voor niet gescreende vrouwen (respectievelijk 40/100.000 en 95/100.000) (De Munck et al., 2018). Uit onderzoek is gebleken dat de onderliggende incidentie van borstkanker als gevolg van een veranderend risicopatroon is toegenomen (Soerjomataram et al., 2008). Een stabiele incidentie van gevorderde tumoren, zoals in Nederland zichtbaar, betekent daarmee een relatieve daling ten opzichte van de verwachte situatie zonder een bevolkingsonderzoek. Analyses van deze intermediaire uitkomstmaat, de incidentie van gevorderde borstkanker, zijn dus geheel consistent met de analyses van de harde uitkomstmaten, te weten de voorkomen sterfte aan borstkanker.

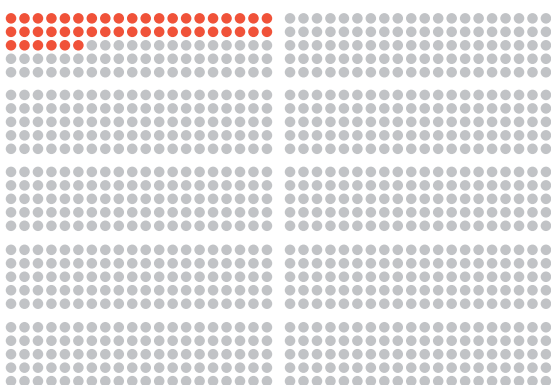
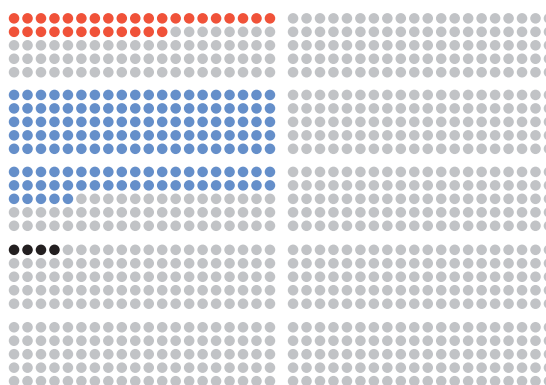
De forse daling in de sterfte aan borstkanker in Nederland is voor ongeveer 60% het gevolg van het bevolkingsonderzoek, dat derhalve als een effectieve preventieve maatregel gezien kan worden.

In onderstaande **Figuur 1.1** vatten we de belangrijkste effecten samen voor Nederlandse vrouwen van 50 jaar oud *die de rest van hun leven gevolgd worden* voor twee situaties: de situatie zonder een bevolkingsonderzoek naar borstkanker (links) versus de situatie waarbij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 74 jaar elke twee jaar worden uitgenodigd voor digitale screening, zoals in het huidige bevolkingsonderzoek (rechts). Zonder het programma zouden op elke 1000 vrouwen uiteindelijk 46 vrouwen aan borstkanker overlijden, terwijl dit in de huidige situatie met het bevolkingsonderzoek 32 vrouwen betreft. Er overlijden dus 14 vrouwen minder aan borstkanker als gevolg van meer vroegdetectie door screening (sterftereductie van 30% over de gehele levensloop van de gemiddelde Nederlandse vrouw). De hiermee gepaard gaande gezondheidswinst bedraagt naar schatting 178 gewonnen levensjaren per 1000 vrouwen, gevolgd van leeftijd 50 tot aan het eind van hun leven.

Figuur 11.1 – Bevolkingsonderzoek Borstkanker

Modellschattingen voor Nederlandse vrouwen van leeftijd 50 jaar die de rest van hun leven gevolgd worden voor twee situaties: er is geen bevolkingsonderzoek naar borstkanker (links); vrouwen worden tussen leeftijd 50 en 74 jaar eens in de twee jaar uitgenodigd voor digitale screening, zoals in het huidige bevolkingsonderzoek (rechts).

Voor de laatste situatie is de huidige opkomst van het bevolkingsonderzoek gesimuleerd.

1000 vrouwen zonder screening**1000 vrouwen met screening**

- Vrouwen die overlijden aan borstkanker
- Vrouwen met een fout-positieve uitslag
- Vrouwen die onnodig worden gediagnosticeerd en behandeld
- Overige vrouwen

	Zonder screening	Met screening
Vrouwen die overlijden aan borstkanker	46	32
Vrouwen met een fout-positieve uitslag	–	145
Vrouwen die onnodig worden gediagnosticeerd en behandeld	–	4
Overige vrouwen	954	819

LETB, 2019

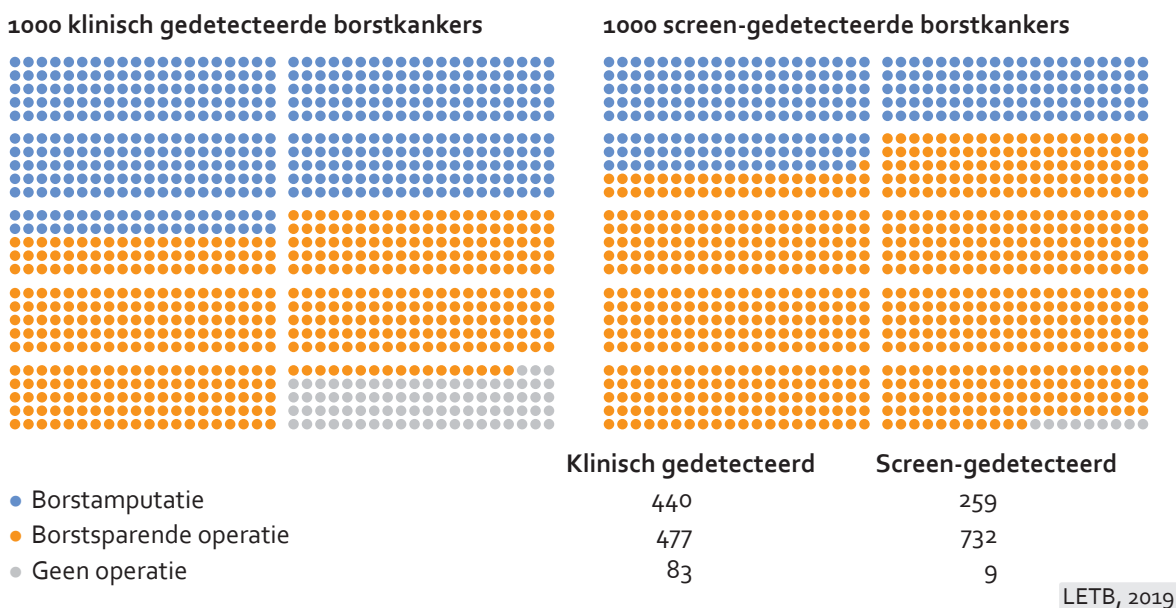
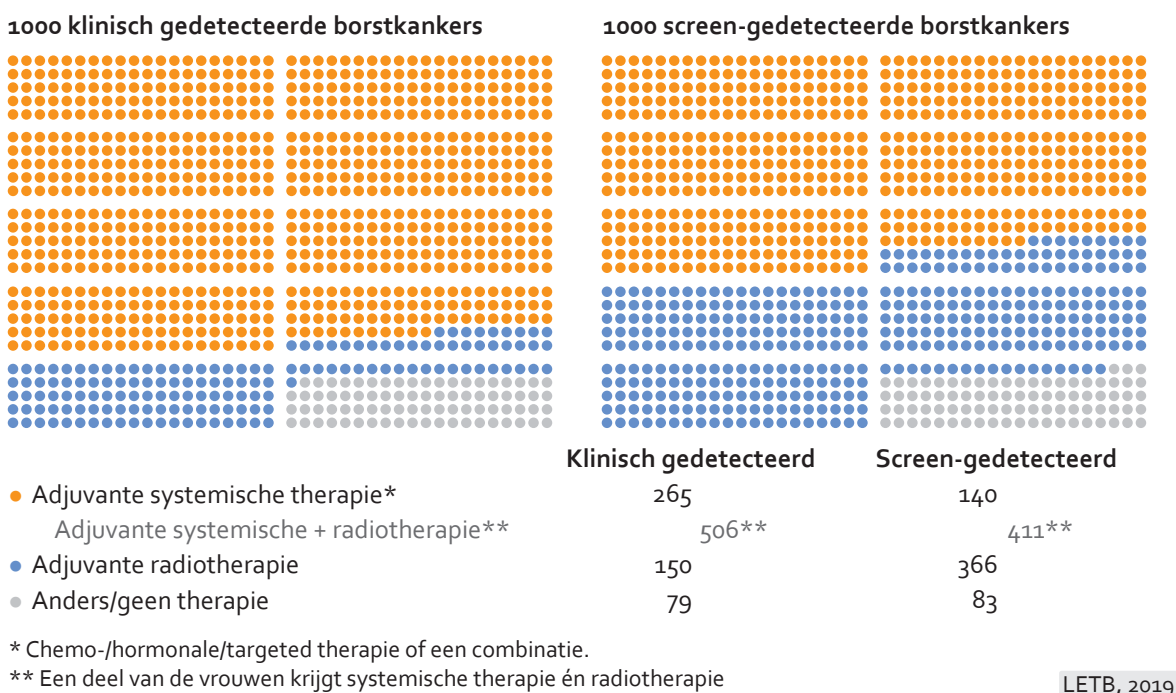
De sterftereductie geschat in de bovengenoemde Nederlandse patiënt-controle onderzoeken ligt nog hoger dan de levenslange modellschatting van 30% omdat in het MISCAN model niet de exacte selectiecriteria (en matchingprocedures) van deze studies gehanteerd worden. De sterftereductie wordt met MISCAN namelijk niet voor een selectie van vrouwen, maar voor de gehele Nederlandse populatie geschat. Ook houden we in het model rekening met de reële opkomst in het bevolkingsonderzoek.

Effecten van het bevolkingsonderzoek op behandeling voor borstkanker

In 2014 werd in Nederland bij circa 16.800 vrouwen borstkanker vastgesteld, waarvan 10.800 in de leeftijdsgroep 50-74 (bron: Integraal Kankercentrum Nederland). Twee derde van de borstkankers in de leeftijdsgroep 50-74 wordt via het bevolkingsonderzoek vastgesteld. 80% van de door het bevolkingsonderzoek opgespoorde borstkankers is kleiner dan 20 mm, terwijl dit aandeel bij vrouwen die niet deelnemen 42% is. Hierdoor kan bij 71% van de vrouwen met een via screening ontdekte invasieve borstkanker een borstsparende operatie worden uitgevoerd, terwijl dit 38% is bij vrouwen die niet deelnemen aan screening. De kans voor een vrouw om bij een invasieve vorm van borstkanker een borstamputatie te moeten ondergaan wordt daarmee met ruim 40% verkleind als gevolg van het bevolkingsonderzoek (**Figuur 11.2**). Wel leidt de toename in borstsparende behandelingen tot meer aanvullende bestraling na chirurgie. Bij vrouwen waar een potentieel voorstadium van borstkanker, ductaal carcinoom in situ (DCIS), gevonden wordt, is de frequentie van een borstamputatie met bijna 30% gedaald t.o.v. de situatie zonder bevolkingsonderzoek.

Figuur 11.2 – Chirurgie invasieve borstkanker in 2011

De geschatte overdiagnose van invasieve tumoren is 2%.

**Figuur 11.3 – Adjuvante therapie na chirurgie in 2011**

Tevens neemt de frequentie op aanvullende systemische therapie af met bijna 30% (Figuur 11.3). Dit is belangrijk aangezien vrouwen een betere kwaliteit van leven hebben als zij geen chemotherapie of hormonale therapie hoeven te ondergaan, dan wanneer zij deze therapie wel zouden krijgen. Het bevolkingsonderzoek leidt dus niet alleen tot voorkomen sterfte, maar kan ook de kwaliteit van leven van de vrouw verbeteren.

Bij alle vrouwen bij wie sterfte aan borstkanker als gevolg van het bevolkingsonderzoek wordt voorkomen, wordt ook de palliatieve behandelingsfase van 2-4 jaar voorafgaand aan sterfte voorkomen.

De aanzienlijk lagere kans op een borstampuatie, aanvullende systemische therapie, en palliatieve behandelingen voor borstkanker zijn belangrijke positieve effecten van de vroege ontdekking van borstkanker. Hier tegenover staat dat screening kan leiden tot overdiagnose, het opsporen van een borstkanker waar een vrouw in haar leven geen weet van zou hebben gehad. Overdiagnose kan resulteren in overbehandeling.

Ongunstige effecten van het bevolkingsonderzoek voor de vrouw

Zoals boven al kort beschreven, zijn er naast voordelen ook nadelen verbonden aan het bevolkingsonderzoek, waaronder het krijgen van een fout-positieve uitslag en overbehandeling. Van alle vrouwen die hebben deelgenomen aan een eerdere screeningsronde neemt 92% weer deel aan de volgende ronde. Onder vrouwen met een fout-positieve uitslag is dit 75%. Dit is daarmee mogelijk één van de redenen waarom het opkomstpercentage voor het bevolkingsonderzoek geleidelijk is gedaald van 82,4% in 2007 naar 77,3% in 2016. De cumulatieve kans (over meerdere rondes) op een fout-positieve uitslag is voor deze groep vrouwen momenteel 7%, maar zal in de toekomst mogelijk verdubbelen omdat het verwijscijfer in het Nederlandse bevolkingsonderzoek toeneemt. Dit laatste blijkt ook uit analyses met het MISCAN model. Met dit model hebben we geschat dat voor vrouwen die nu 50 zijn en die worden uitgenodigd voor digitale screening de cumulatieve kans op een fout-positieve uitslag over meerdere rondes 14,5% is (145 per 1000; **Figuur 11.1**).

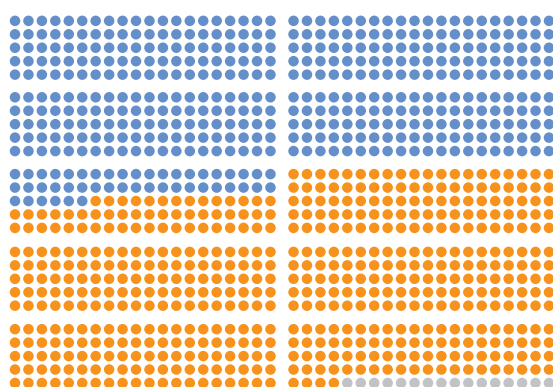
In landen met een vergelijkbaar screeningsprogramma als Finland en Noorwegen zijn deze cumulatieve kansen op een fout-positieve uitslag nu reeds 20% en hoger, en in de Verenigde Staten zijn de kansen 40% of hoger.

Het meest ongunstige neveneffect voor (een klein deel van) de vrouwen die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek, namelijk overdiagnose, is paradoxaal direct gerelateerd aan de goede kwaliteit van het bevolkingsonderzoek. Een goede test maakt het namelijk mogelijk om bij vrouwen zonder klachten borstkanker in een vroeg stadium te ontdekken. Daarmee wordt ook vaker DCIS ontdekt, vooral omdat dit gekenmerkt wordt door duidelijke afwijkingen op het mammogram. Er zijn echter vrouwen die na ontdekking en behandeling van een DCIS overlijden aan andere ziektes. Zonder het bevolkingsonderzoek zouden deze kankers niet aan het licht zijn gekomen, en zijn de behandelingen (achteraf gezien) onnodig geweest (**Figuur 11.4**). Naar schatting wordt bij één op de 8 ontdekte DCIS

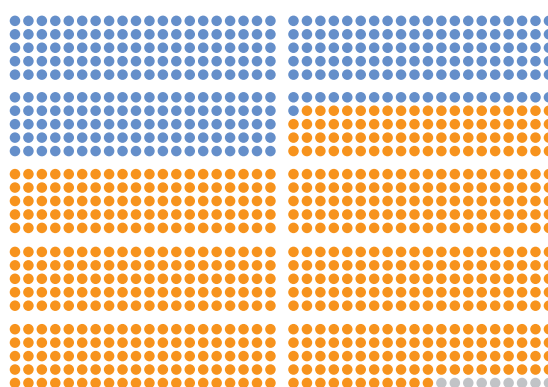
Figuur 11.4 – Chirurgie DCIS in 2011

De geschatte overdiagnose van DCIS is 50%.

1000 klinisch gedetecteerde DCIS



1000 screen-gedetecteerde DCIS



- Borstampuatie
- Borstsparende operatie
- Geen operatie

Klinisch gedetecteerd

446

538

16

Screen-gedetecteerd

321

670

9

LETB, 2019

verdere progressie tot invasieve borstkanker voorkomen. Met behulp van een analyse met MISCAN is echter geschat dat ongeveer 50% van de door screening gedetecteerde DCIS is overgediagnosticeerd en dus mogelijk overbehandeld (van Luijt et al., 2016). Van de bijna 2500 ontdekte DCIS in 2016 werden er rond de 1500 gedetecteerd door screening (bron: Integraal Kankercentrum Nederland). De helft van deze rond de 1500 screen-gedetecteerde DCIS (ongeveer 750) wordt naar schatting dus overgediagnosticeerd en mogelijk overbehandeld. In Nederland wordt bijna 65% van de vrouwen met DCIS borstsparend behandeld en 35% met een borstampuatie.

Ook bij invasieve borstkankers komt achteraf gezien onnodige behandeling voor. Het gaat hierbij echter om veel minder gevallen, naar schatting 2% (**Figuur 11.2**).

Er is veel discussie en onduidelijkheid over de omvang van overdiagnostiek en overbehandeling van met name DCIS. Het is daarbij cruciaal een zo goed mogelijke schatting van het natuurlijk beloop van deze laesies te verkrijgen met behulp van data binnen en buiten een screenings-setting. In een deel van de gevallen voorkomt het opsporen van DCIS wél progressie tot invasieve tumoren. Brits onderzoek heeft aangetoond dat er een duidelijke associatie is tussen een hogere detectie van DCIS bij screening en het daarna minder vaak voorkomen van een invasieve intervalkanker (Duffy et al., 2016). Dit impliceert dat een deel van de invasieve borstkankers wordt voorkomen bij detectie en behandeling van een DCIS. In de studie werd geschat dat dit bij een op de acht gedetecteerde DCIS het geval is. Een eigen analyse met Nederlandse data over 5,8 miljoen screeningsonderzoeken in de periode 2004 tot en met 2012 bevestigt dit beeld. In het huidige MISCAN model van het natuurlijk beloop van DCIS en invasief borstkanker blijken we deze associatie goed te kunnen repliceren. Dit betekent dat onze voorspellingen over de (gedeeltelijke) progressie van dit voorstadium consistent zijn met twee grote datasets van het Nederlandse en Engelse bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Zoals eerder genoemd, schatten we op basis van analyses met MISCAN dat rond de 50% van de vrouwen met DCIS overgediagnosticeerd en overbehandeld wordt. De verdeling van histologische tumorgraden, een indicatie in welke mate de kwaadaardige cellen afwijken van normale cellen, verschilt niet tussen door screening ontdekte DCIS en DCIS die buiten het screeningsprogramma wordt ontdekt. Het percentage overbehandeling van rond de 50% is dus waarschijnlijk van toepassing op alle vrouwen met DCIS.

De toename in de detectie van DCIS als gevolg van het bevolkingsonderzoek is voor verscheidene vrouwen gunstig, maar we schatten dat de helft van deze vrouwen (achteraf gezien) overbehandeld wordt. Dit is het belangrijkste ongunstige neveneffect van het bevolkingsonderzoek en is aanleiding tot grootschalige studies naar minder intensieve behandeling van deze vrouwen.

Een screeningsonderzoek naar borstkanker kost €67. De totale kosten voor het bevolkingsonderzoek bedroegen €68,4 miljoen in 2016. Dit leidt tot een geschatte kosteneffectiviteit van €5.000 per gewonnen levensjaar (bij 3,5% discontering van effecten en kosten) voor het huidige bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Internationaal gezien worden preventieve interventies met kosten tot aan €35.000 per gewonnen levensjaar als kosteneffectief beschouwd. Het bevolkingsonderzoek valt dus ruim onder deze drempelwaarde.

De digitale mammografie heeft een grotere verbetering opgeleverd (Karssemeijer et al., 2009) in de gevoeligheid van de test op jongere (perimenopauzale) leeftijd dan op oudere leeftijd. De incidentie van deze jongere vrouwen is in de afgelopen 15 jaar toegenomen. Het kan daarom van belang zijn om de startleeftijd van het bevolkingsonderzoek te heroverwegen door de kosteneffectiviteit van mogelijke vervroeging van de startleeftijd te onderzoeken en deze te vergelijken met die van het huidige bevolkingsonderzoek. We schatten dat een extra screeningsronde op 48-jarige leeftijd 6% (0.7 per 1000 vrouwen, gevolgd tot aan het eind van hun leven) meer sterfgevallen aan borstkanker voorkomt tegen een incrementele kosteneffectiviteit (t.o.v. het huidige programma) van €5.329 per gewonnen levensjaar (3,5% discontering). Nog eerder starten, op leeftijd 45 jaar (waarbij er 2 of 3

screeningsrondes zijn) voorkomt naar schatting 13% (1,5 per 1000 vrouwen) meer sterfgevallen en heeft een incrementele kosteneffectiviteit van €7.628 per gewonnen levensjaar t.o.v. één extra screen op 48-jarige leeftijd.

Toenemende opportunistische screening, het vervaardigen van mammogrammen met een screeningsoogmerk buiten het bevolkingsonderzoek om, zou een andere reden kunnen zijn voor de geringe daling in het opkomstpercentage. Een in opdracht van het LETB verricht onderzoek onder 1.000 vrouwen in de leeftijd 40-60 jaar uit het Consumentenpanel Gezondheidszorg (met 39% respons) gaf hiervoor echter geen duidelijke aanwijzing. Slechts 2-3% van de vrouwen rapporteerden een ziekenhuismammogram met screeningsoogmerk in de afgelopen 5 jaar. Ook werd de mammografische zorg niet verschillend ervaren tussen het ziekenhuis en bevolkingsonderzoek.

In het huidige bevolkingsonderzoek worden alle vrouwen, die in aanmerking komen voor screening op basis van hun leeftijd, op dezelfde manier gescreend. Screening 'op maat', d.w.z. screening afgestemd op het individuele risico op borstkanker, kan de balans tussen de voor- en nadelen mogelijk verbeteren. De meerwaarde van screening 'op maat' moet nog aangetoond worden. Het aanpassen van het screeningsbeleid aan het individuele risico op borstkanker van een vrouw brengt echter ook uitdagingen met zich mee, bijvoorbeeld op het gebied van organisatie en communicatie.

Referenties

Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, et al. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. *Lancet Oncol* 2016;17:109-14.

Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck MD et al. Breast cancer screening results 5 years after introduction of digital mammography in a population-based screening program. *Radiology* 2009;253(2):353-8.

Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015;372(24):2353-8.

van Luijt PA, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, et al. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):47.

Mook S, Van 't Veer LJ, Rutgers EJ, et al. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(7):585-97.

De Munck L, Fracheboud J, de Bock GH, et al. Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program? *Int J Cancer* 2018;143(4):842-850.

Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, et al. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(1):66-73.

Paap E, Verbeek AL, Botterweck AA, et al. Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: a case-referent study. *Breast* 2014;23(4):439-44.

Soerjomataram I, Pukkala E, Brenner H et al. On the avoidability of breast cancer in industrialized societies: older mean age at first birth as an indicator of excess breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(2):297-302.