

Berekening en interpretatie van intervalcarcinomen in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker – en waarom ‘fout-negatief’ niet altijd fout is

Het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker dat in de periode 1989-1997 in Nederland is ingevoerd, heeft als doel de borstkankersterfte in Nederland te verlagen. Voorwaarde om dit doel te bereiken is o.a. dat er bij screening voldoende borstkankers in een vroegtijdig stadium worden opgespoord. Het is echter niet te voorkomen dat ook in het interval tussen twee onderzoeksronden borstkanker wordt ontdekt. Deze laatste worden ook wel intervalkanker of ‘fout-negatieve’ screeningsuitslagen genoemd. Een hoog aantal intervalkankers kan betekenen dat de verwachte sterftedaling niet in voldoende mate kan worden bereikt. Daarom is inzicht in de frequentie en achtergrond van intervalcarcinomen van groot belang [1].

Het is meestal geen eenvoudige klus om intervalkankers goed in kaart te brengen. Hierbij kunnen vier probleempunten worden onderscheiden. Ten eerste is het moeilijk intervalkankers volledig te traceren; zonder nauwsluitende directe feedback of assistentie van de kankerregistratie is dit vrijwel onmogelijk. Ten tweede is het soms moeilijk om een bepaald mammacarcinoom eenduidig in te delen als screeningscarcinoom dan wel als intervalkanker. Ten derde vraagt de bepaling van intervalkankerfrequenties om een duidelijke definitie van teller en noemer. En ten slotte dienen de aan een intervalkanker voorafgaande screeningsmammogrammen zorgvuldig te worden gereviseerd en geëvalueerd alvorens verdergaande conclusies aan aantallen of incidenties kunnen worden verbonden.

In dit artikel willen we wat dieper ingaan op deze aspecten.

Traceren van intervalkankers

Intervalkankers worden door de betrokken vrouw soms spontaan of naar aanleiding van een uitnodiging voor een volgend screeningsonderzoek bij de screeningsorganisatie gemeld. Het opvragen van screeningsmammogrammen door een ziekenhuis kan een signaal zijn dat er sprake is van een intervalcarcinoom. Voordeel van deze meldingen is dat de screeningsradioloog daarmee relatief snel op de hoogte is van intervalkankers en feedback op zijn performance krijgt. Maar op deze manier zullen bij lange na niet alle intervalkankers bekend worden. Dat is echter wel noodzakelijk voor een optimale evaluatie van het bevolkingsonderzoek. De enige manier om systematisch alle intervalkankers op te sporen is de koppeling van het bestand van gescreende vrouwen aan het

kankerregistratiebestand. Ondanks een helder protocol voor deze procedure in het Nederlandse bevolkingsonderzoek is dit een tamelijk complexe aangelegenheid.

Volgens dit protocol laten de screeningsorganisaties jaarlijks het bestand van de in een eerder jaar (verslagjaar) gescreende vrouwen aan het bestand van de Regionale Kankerregistratie (RKR) koppelen. Bij positieve overeenkomst van records wordt gecontroleerd of het om één en dezelfde vrouw gaat en of er sprake is van een intervalcarcinoom dan wel van een screeningscarcinoom. Het betreffende mammacarcinoom wordt vervolgens in de database van de RKR gemarkeerd met respectievelijk een code 'I' of een code 'S'. In geval van een intervalcarcinoom wordt tevens de periode in maanden sinds het laatste screeningsonderzoek vastgelegd. Gegevens van vrouwen bij wie de borstkanker buiten het werkgebied van de screeningsregio is gediagnosticeerd, kunnen niet worden gekoppeld. Om die reden moet met een structurele onderrapportage van intervalcarcinomen rekening worden gehouden die voor de centraal en in de Randstad gelegen regio's in het algemeen iets groter zal zijn dan in de overige regio's.

Het indelen van mammacarcinomen bij (ooit) gescreende vrouwen

Er is sprake van een intervalkanker wanneer borstkanker (invasief of in situ) wordt gediagnosticeerd

- bij een ooit gescreende vrouw, én
- niet als gevolg van klinische diagnostiek naar aanleiding van een verwijzadvies door screening, én
- vóór een (eventueel) volgend screeningsonderzoek.

Volgens deze definitie speelt de lengte van het interval tussen diagnose en voorafgaand screeningsonderzoek in principe geen rol bij het vaststellen of er sprake is van een intervalcarcinoom. In de Nederlandse situatie met een tweejarig screeningsinterval gaat de aandacht echter vooral uit naar de intervalkankers in de eerste twee jaar na screening.

Soms kan het moeilijk zijn om een borstkanker in te delen als intervalcarcinoom. Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) heeft hiervoor richtlijnen opgesteld waarmee in vrijwel alle situaties een beslissing kan worden genomen [2]. Het bepalende criterium hierbij is of de diagnose van borstkanker (nog) als een direct gevolg van de verwijzing naar aanleiding van het screeningsonderzoek kan worden beschouwd – zelfs wanneer dit leidt tot het opsporen van borstkanker in de andere borst – of als gevolg van de diagnostische procedure naar aanleiding van klachten van de vrouw.

Berekenen van intervalkankerincidenties

Voor de berekening van intervalkankerincidenties is het van belang dat teller en noemer met betrekking tot de duur van de follow-up overeenkomen. De incidentie van intervalcarcinomen kan op verschillende manieren worden uitgedrukt, namelijk op basis van het aantal gescreende vrouwen (a), op basis van de totale follow-upperiode van de gescreende vrouwen gedurende het interval (b), en gerelateerd aan de incidentie die zonder bevolkingsonderzoek verwacht zou worden (relatieve incidentie, c). Tenslotte kunnen intervalkankers ook in verhouding tot screeningscarcinomen worden aangegeven (d).

a) Op basis van het aantal gescreende vrouwen:

In de teller staat het aantal (vrouwen met) intervalkankers in een bepaald interval na screening (twee jaar), en in de noemer het aantal gescreende vrouwen op wie de intervalkankers betrekking hebben.

Deze berekeningswijze is het eenvoudigst, maar kan tot een onderschatting van de intervalkankerfrequentie leiden. Vrouwen die gescreend zijn en bij wie geen screeningscarcinoom was ontdekt zijn vanaf dat moment 'at risk' om intervalkanker te krijgen totdat ze weer worden gescreend. Niet alle gescreenden zijn echter gedurende het hele interval van twee jaar at risk, bijv. omdat er intussen borstkanker (screenings- of intervalcarcinoom) is vastgesteld, of omdat ze vóór het verstrijken van het tweejaarsinterval zijn overleden of opnieuw gescreend. Daarnaast zal door verhuizing tijdens het interval naar een andere regio of naar het buitenland een eventuele intervalkanker niet altijd bekend worden. De in de loop van het tweejaarsinterval opgetreden intervalkankers zullen dus nooit allemaal kunnen worden getraceerd (te lage teller), terwijl onterecht wordt aangenomen dat alle vrouwen gedurende het hele interval van twee jaar at risk waren (te hoge noemer).

b) Op basis van de totale follow-upperiode van de gescreende vrouwen

In de teller staat het aantal intervalkankers in een bepaald interval na screening (twee jaar), in de noemer de optelsom van het aantal (delen van) jaren van datzelfde interval na screening waarover van iedere gescreende vrouw de follow-up bekend is. Deze follow-upjaren worden persoonsjaren of vrouwjaren genoemd.

In het algemeen eindigt de follow-upperiode met het volgende screeningsonderzoek, tenzij er sprake is van een screenings- of intervalcarcinoom of van eerder overlijden of vertrek uit de regio (verhuizing naar een andere regio of buitenland). Voor vrouwen met een screeningscarcinoom wordt de follow-upperiode standaard vastgesteld op nul maanden. Voor vrouwen met een intervalcarcinoom telt de periode tussen datum van laatste screening en datum van diagnose van de intervalkanker mee; deze periode kan dus langer zijn dan twee jaar mits de betreffende vrouw nog niet opnieuw een screeningsonderzoek heeft gehad.

Deze berekeningswijze is complexer dan die onder a), maar nauwkeuriger omdat er nu wel rekening wordt gehouden met vrouwen die in de loop van het screeningsinterval geen intervalkanker meer kunnen krijgen of van wie dat onbekend zou blijven. Bovendien kunnen hiermee ook intervalkankerfrequenties worden berekend na verstrijken van het formele interval van twee jaar, hetgeen belangrijk is voor schattingen van de groeisnelheid van borstkanker en de beoordeling van de gekozen intervalduur.

Intervalkankers die na het formele interval van een screeningsprogramma zijn gediagnosticeerd worden soms ook aangeduid als pseudo-intervalcarcinomen en dan verder buiten beschouwing gelaten. Dit is niet juist en leidt tot verlies van relevante informatie. Het suggereert namelijk dat alle vrouwen binnen de formele intervalperiode (twee jaar in Nederland) na de laatste screening de kans hebben gehad op een volgend screeningsonderzoek, hetgeen in de praktijk niet altijd het geval is en op individueel niveau in het algemeen ook niet kan worden gegarandeerd. Een hoog aantal zogenaamde pseudo-intervalcarcinomen zou juist een aanwijzing kunnen zijn voor een gemiddeld langer individueel screeningsinterval dan bedoeld, en is derhalve een belangrijke bewakingsparameter van het bevolkingsonderzoek. Verder kan een hoog aantal intervalkankers na verstrijken van het formele screeningsinterval betekenen dat relatief veel vrouwen een screeningsronde hebben overgeslagen of niet meer willen deelnemen.

- c) Gerelateerd aan incidentie die verwacht zou worden zonder bevolkingsonderzoek (relatieve incidentie; voor intervalkankers ook wel 'proportionate incidence' genoemd)

In de teller staat de intervalkankerincidentie in een bepaald interval na screening (twee jaar) per 1000 vrouwjaren (zie b); in de noemer de verwachte borstkankerincidentie zonder bevolkingsonderzoek per 1000 vrouwen van overeenkomstige leeftijd (onderliggende of achtergrondincidentie).

In gebieden met een hogere onderliggende incidentie zal in het algemeen ook de intervalkankerincidentie hoger zijn. De relatieve incidentie is een verhoudingsgetal (rate-ratio) dat rekening houdt met mogelijke verschillen in achtergrondincidentie en zich daardoor uitstekend leent voor de vergelijking van de uitkomsten van screeningsprogramma's tussen verschillende regio's of landen. Zo wordt met betrekking tot screeningscarcinomen als het ware gemeten hoeveel van de in een (preklinisch) detecteerbaar stadium aanwezige borstkankers door de screening worden opgespoord. Een algemeen geaccepteerde norm is dat bij een eerste screeningsronde het detectiecijfer ruim twee keer zo groot is als de achtergrondincidentie. Voor intervalkankers is dat ongeveer 25% van de achtergrondincidentie in het eerste jaar en ongeveer 50% in het tweede jaar na het screeningsonderzoek.

Een probleem hierbij vormt de schatting van de borstkankerincidentie in een situatie zonder bevolkingsonderzoek. Een manier is om de borstkankerincidentie over de jaren voorafgaand aan het bevolkingsonderzoek te bekijken en daarvan een gemiddelde te berekenen of een eventueel aanwezige trend tot heden door te trekken. Dit laatste heeft de voorkeur omdat een toename van de incidentie door de algemene toepassing van steeds betere diagnostische middelen aannemelijk is, hetgeen bijvoorbeeld kan blijken uit een groeiend aandeel kleinere tumoren bij diagnose. Helaas zijn incidentiegegevens van borstkanker in Nederland pas sinds 1989 landelijk beschikbaar en werd bovendien in 1989 in twee regio's al op redelijke schaal gescreend. Ook als men voor dit laatste corrigeert, betreft het slechts incidentiegegevens van één kalenderjaar die aan toevalsfluctuaties onderhevig kunnen zijn.

d) Verhouding screeningscarcinomen en intervalkankers (S-I-ratio)

Deze frequentie maat kan als een andere benadering van c) worden beschouwd en geeft het aantal carcinomen dat per intervalkanker bij screening is gedetecteerd. Het betreft dan alle intervalkankers die in een bepaald interval na screening (twee jaar) zijn gediagnosticeerd.

Classificatie van intervalkankers

De mammografische indeling van intervalcarcinomen in 'geen significante afwijkingen' (occulte tumoren), 'minimale afwijkingen' (minimal signs) en 'significante afwijkingen' die achteraf gezien een verwijzing hadden gerechtvaardigd, kan pas geschieden na revisie van de voorgaande screeningsmammogrammen. Daarbij wordt duidelijk dat intervalkankers lang niet altijd 'bij de screening gemiste kankers' zijn. Volgens de visitatie-uitkomsten van het Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB) is op gemiddeld de helft van de screeningsmammogrammen die aan een intervalcarcinoom voorafgaan geen afwijking van betekenis te zien; in ongeveer 25% is sprake van 'minimal signs' en in ongeveer 25% wordt een afwijking gezien waarvoor de betrokken vrouw in principe had moeten worden verwezen. Daarbij moet men wel bedenken dat bij revisie de lokalisatie van het later gediagnosticeerde mammacarcinoom bekend is en dat om die reden anders naar het mammogram wordt gekeken dan bij de routinebeoordeling in het kader van het bevolkingsonderzoek. Desondanks is het zaak het aantal intervalkankers uit de groep met significante afwijkingen te minimaliseren.

Intervalkankers worden ook wel als "fout-negatieve" screeningsuitslagen aangeduid. Strikt genomen is deze term niet helemaal juist, omdat in gevallen waar op het voorafgaande screeningsmammogram geen suspecte laesie was te zien niet van een foutieve beoordeling kan worden gesproken. In de eerste maanden na screening is de intervalkankerincidentie een redelijk goede maat voor bij screening gemiste kankers. Hoe langer de follow-up, hoe groter de kans dat

kankers aan het licht komen die bij screening (nog) niet zichtbaar waren, maar desondanks als intervalkanker worden meegeteld.

Voorbeeld eerste screeningsonderzoeken 1993

In het volgende voorbeeld worden de verschillende berekeningswijzen aan de hand van de resultaten van eerste screeningsonderzoeken in 1993 gedemonstreerd.

Volgens de opgave van de screeningsresultaten 1993 die de screeningsregio's in 1994 aan het LETB beschikbaar stelden, zijn in dat jaar 253.529 vrouwen in de leeftijd van 50-69 jaar voor het eerst onderzocht, van wie 13,1 per 1000 een verwijlsadvies kregen en uiteindelijk bij 6,52 per 1000 borstkanker werd gediagnosticeerd [3]. De voorspellende waarde van het verwijlsadvies was 49%.

Figuur 1 toont de screeningsresultaten van de vrouwen die in 1993 een 1e screeningsonderzoek hadden en van wie na koppeling met de regionale kankerregistraties follow-upgegevens beschikbaar kwamen. Bij 98,5% van de 242.736 gescreende vrouwen was sprake van een terecht-negatieve (TN), bij 0,66% van een fout-positieve (FP) en bij 0,65% van een terecht-positieve (TP) uitslag van de screening. De 504 intervalcarcinomen komen overeen met 0,21% "fout-negatieve" uitslagen, maar niet in al deze gevallen is sprake van een foutieve beoordeling. De tabel onder de figuur geeft de belangrijkste screeningsparameters weer.

Het detectiecijfer van 6,46 per 1000 onderzoeken is iets lager dan eerder op basis van de regionale rapportages van screeningsuitkomsten 1993 was berekend (6,52 per 1000). Dit duidt erop dat bij de koppeling niet alle screeningscarcinomen konden worden getraceerd. Het betreft dan vrouwen bij wie de diagnose in een andere RKR-regio werd, hetgeen destijds bij de actieve follow-up van de verwezen vrouwen door de screeningsradioloog of –organisatie wel kon worden achterhaald. Het is niet onaannemelijk dat ook intervalcarcinomen elders worden gediagnosticeerd, maar dat dit niet kan worden achterhaald en dat daarom van een (geringe) onderrapportage moet worden uitgegaan.

De pijl in figuur 1 geeft aan op welke manier de screeningsresultaten verbeterd zouden kunnen worden, namelijk door zoveel mogelijk borstkankers die in het screeningsinterval worden gediagnosticeerd en waar bij revisie van het screeningsmammogram afwijkingen worden gezien, reeds bij het voorafgaande screeningsonderzoek te detecteren. Theoretisch lukt dit hooguit in de helft van de intervalkankers aangezien er op de andere helft van de voorgaande screeningsmammogrammen 'niets' is te zien.

Figuur 2 toont de uitslagen van de eerste screeningsonderzoeken 1993 voor de fictieve situatie waarin 25% van de werkelijk waargenomen intervalkankers reeds bij screening zijn verwezen en naar aanleiding daarvan gediagnosticeerd, en waarin dit naast de daarmee gepaard gaande verwijzingen tot niet meer dan nog eens 126 extra verwijzingen zou hebben geleid (uitgaande van een positief voorspellende waarde van 50%). Uit de bijbehorende tabel blijkt dat dit in een hoger detectiecijfer en in een lagere intervalkankerfrequentie zou resulteren, hetgeen zich in een hogere sensitiviteit vertaalt.

In dit fictieve voorbeeld wordt de specificiteit nauwelijks beïnvloed. Het is echter waarschijnlijk dat een reductie van het aantal intervalkankers met 25% tot meer, achteraf fout-positieve, verwijsadviezen aanleiding geeft. Het is niet ondenkbaar dat dit zelfs een forse toename van het verwijscijfer en van het aandeel fout-positieve uitslagen met zich meebrengt waardoor de mogelijke winst geringer zal zijn dan in figuur 2 wordt gesuggereerd.

Conclusie

Net als alle andere uitslagen van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker dienen ook gegevens over intervalkankers in relatie met de overige uitkomsten te worden geïnterpreteerd. Een op zich zelf staand cijfer zegt weinig en geeft soms snel aanleiding tot verkeerde conclusies.

Het is van belang om intervalkankers zo volledig mogelijk te registreren. Daarnaast moet duidelijk zijn welke frequentiegraad is gehanteerd en of de duur van de follow-up waarin intervalkankers zijn verzameld overeenkomt met de duur van de follow-up van de groep gescreenden waarop ze betrekking hebben. In dit artikel zijn verschillende berekeningswijzen van intervalkankerincidenties met hun voor- en nadelen beschreven en aan de hand van de eerste screeningsonderzoeken 1993 geïllustreerd. Hoewel de resultaten van het landelijke bevolkingsonderzoek naar borstkanker tot nu toe redelijk met de verwachtingen overeenkwamen, is misschien verdere winst haalbaar, waarvan figuur 2 een theoretisch voorbeeld laat zien.

De in 1999 gestarte Optimalisatiestudie hoopt hierop een antwoord te geven en tot een hogere detectie en minder intervalcarcinomen te leiden bij een beperkte toename van het aantal verwijsadviezen. Het gaat dus niet om 'zo min mogelijk fout-positieven' óf 'zo min mogelijk fout-negatieven', maar om het optimale evenwicht tussen acceptabele percentages fout-positieven en fout-negatieven.

Met dank aan Hanny Groenewoud, André Verbeek en Paul van der Maas voor het commentaar op een eerdere versie van dit manuscript.

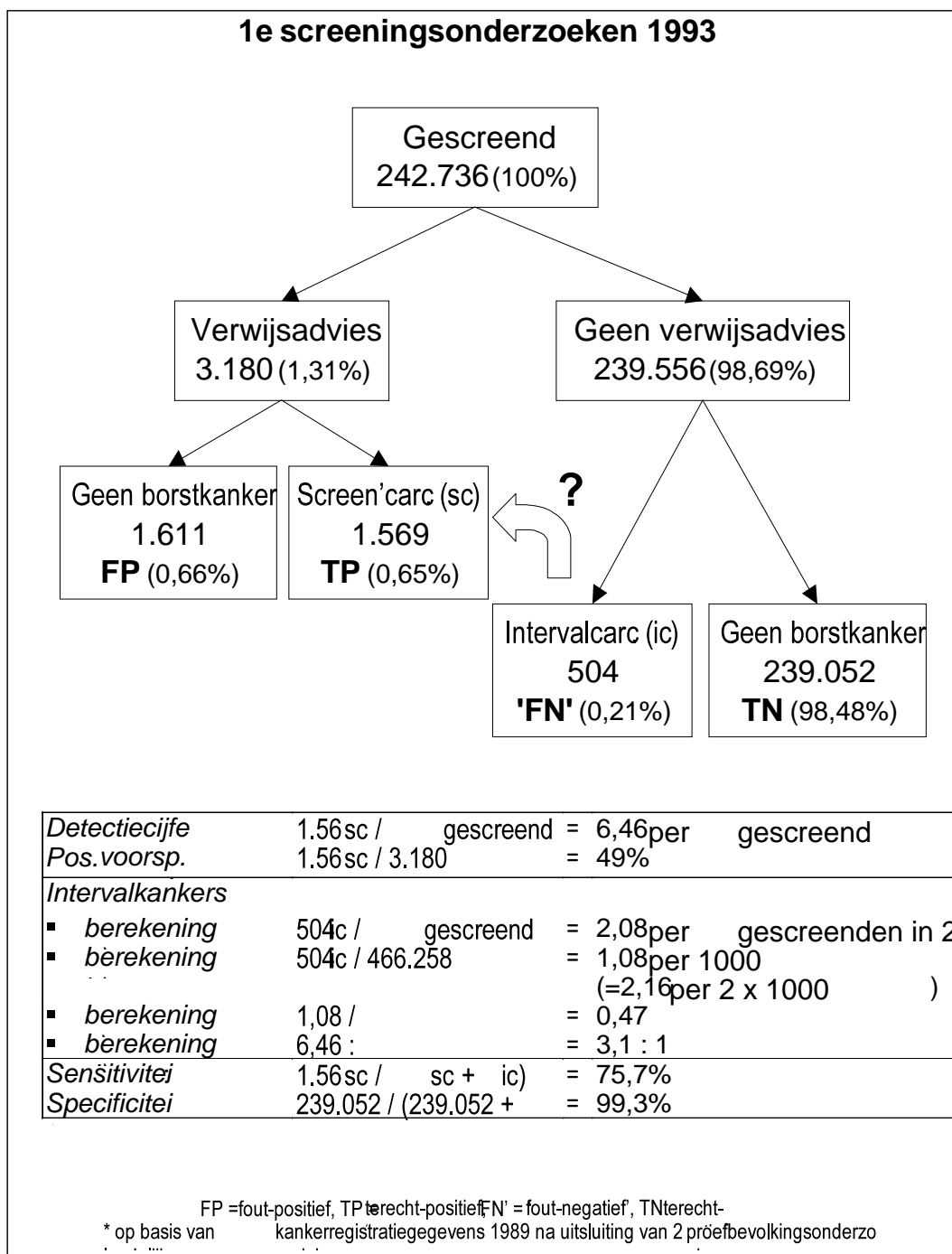
Literatuur

- 1 Fracheboud J, Koning HJ de, Beemsterboer PMM, Boer R, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, et al. Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme. *Br J Cancer* 1999;81:912-7.
- 2 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland (III). Rotterdam: instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1994.
- 3 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland (VIII). Rotterdam: instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, 2000.

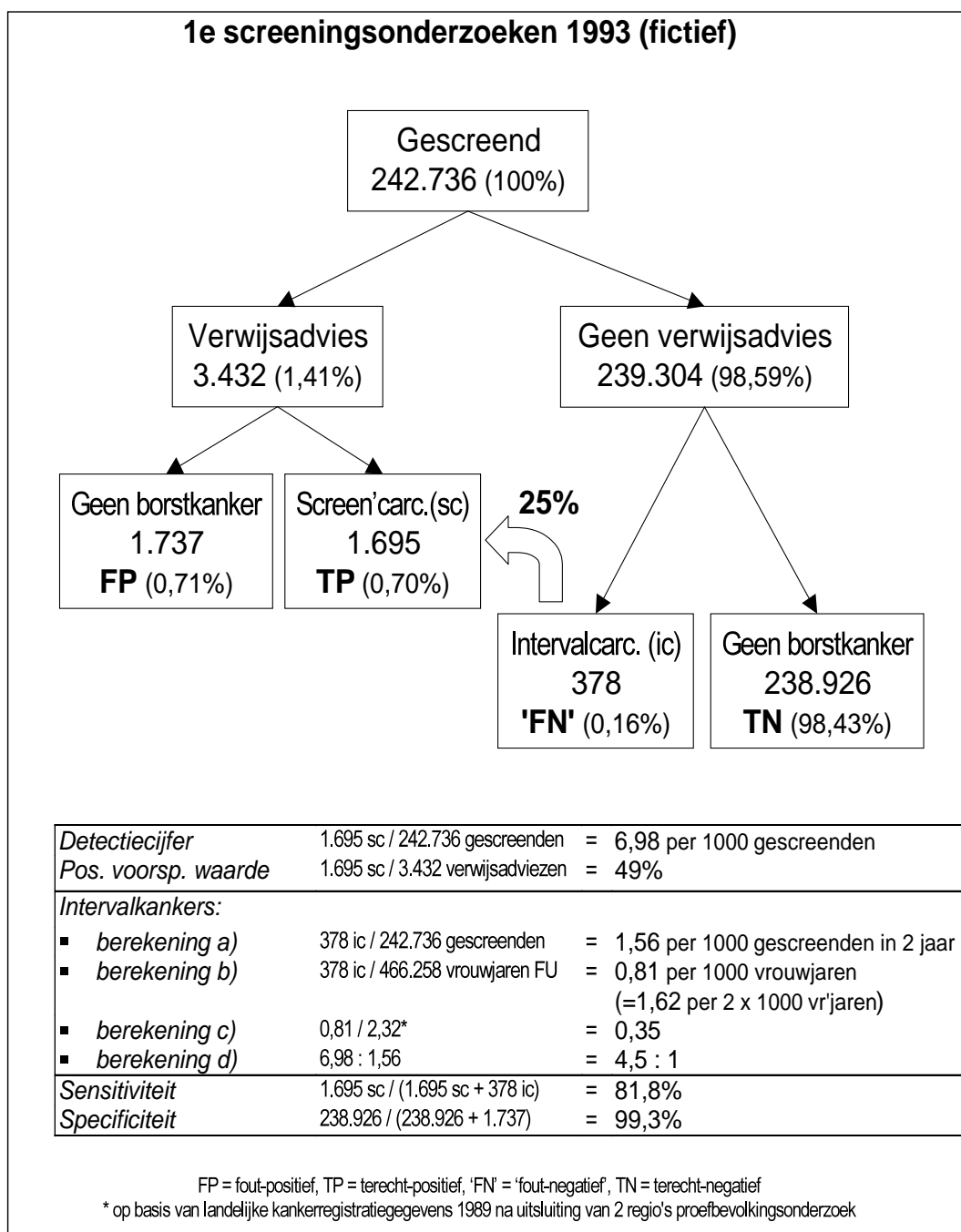
J. Fracheboud, arts, en dr. H.J. de Koning, arts-epidemioloog, zijn beiden werkzaam bij het instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg van de Erasmus Universiteit Rotterdam en lid van het Landelijk Evaluatie Team voor Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB).

Correspondentieadres: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg
Erasmus Universiteit Rotterdam
Postbus 1738
3000 DR Rotterdam
T (010) 408 7714/7249
F (010) 408 9449
jfracheboud@mgz.fgg.eur.nl

Figuur 1: Uitkomsten eerste screeningsonderzoeken 1993 op basis van koppeling met Regionale Kankerregistraties.



Figuur 2: Fictief voorbeeld van uitkomsten eerste screeningsonderzoeken 1993 indien 25% van de intervalkankers reeds bij het voorgaande screeningsonderzoek zou zijn ontdekt.



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.