

Inleiding

Een continue kritische blik ten aanzien van gezondheidszorgvoorzieningen is cruciaal. Preventieve activiteiten, zoals bevolkingsonderzoeken, vereisen misschien wel extra aandacht omdat deze aan ogenschijnlijk gezonde personen worden aangeboden. Recent is veel commotie ontstaan over de borstkankerscreening [1-3]. Deense onderzoekers hebben in opdracht van het Danish Institute for Health Technology Assessment alle publicaties over in totaal negen gerandomiseerde onderzoeken op het gebied van borstkankerscreening beoordeeld en in overleg met de Deense onderzoekers werd de officiële Cochrane-review in de Cochrane-bibliotheek geplaatst [4]. Op enkele punten was er echter geen overeenstemming bereikt, en de Deense onderzoekers besloten hun eigen versie aan de Lancet aan te bieden, die daarvan een samenvatting publiceerde [5]. Op basis hiervan kwamen verschillende journalisten en wetenschappers tot de conclusie dat er geen overtuigende reductie van borstkankersterfte zou zijn vastgesteld en daarmee ook de wetenschappelijke basis voor een bevolkingsonderzoek naar borstkanker zou zijn vervallen. In deze bijdrage vatten we eerst de argumenten uit de review samen, becommentariëren ze en spiegelen deze aan Nederlandse gegevens.

De Cochrane-review en de mening van de Deense onderzoekers

De Cochrane-review is in een aantal punten samen te vatten:

1. Van de negen gerandomiseerde trials zijn twee niet bruikbaar voor een correcte effectschatting (HIP, Edinburgh).
2. Pooling van de resterende vijf Zweedse en twee Canadese trials toont een daling van 20% aan in de borstkankersterfte in de voor screening uitgenodigde groep vrouwen (en 25% voor vrouwen van 50 jaar en ouder).
3. Maar borstkankersterfte is geen goede eindmaat, en verschillende exclusies in de trials maken een goede beoordeling van deze 20-25% borstkankersterftedaling onmogelijk.
4. De trials laten geen effect zien op de totale sterfte.

De Deense onderzoekers publiceerden daarnaast nog additionele informatie over de toename van borstamputaties in enkele trials. Bovendien konden zij zich niet vinden in die 'pooling van zeven trials': volgens hen waren slechts twee trials van voldoende kwaliteit (die samen een daling van de borstkankersterfte met slechts 12% lieten zien).

Twee niet-bruikbare screeningtrials

De negen screeningtrials zijn geïnitieerd in de periode 1963-1982 en inmiddels meer dan tien jaar geleden afgesloten [6]. De reviewresultaten hebben, in engere zin, geen betrekking op een van de vele lopende huidige bevolkingsonderzoeken naar borstkanker in Europa. Twee trials, die in New York [7] en in Edinburgh [8], hadden ofwel bij aanvang ofwel bij analyse van de resultaten onvoldoende vergelijkbare groepen in de interventie- en controlearm. De onderzoekers van de Edinburgh-trial zagen bij de clusterrandomisatie van 84 huisartspraktijken mogelijke sociaal-economische verschillen tussen wijken en buurten over het hoofd [9,10]. Dit maakt de resultaten onbruikbaar voor de schatting van het effect van borstkankerscreening. De recente kritiek op de HIP-trial in New York was wel een verrassing; maar ook deze is, evenals die uit Edinburgh, niet gebruikt bij de besluitvorming over invoering van bevolkingsonderzoek in Nederland of het Verenigd Koninkrijk, in de veronderstelling dat de resultaten uit de jaren zestig niet meer van toepassing waren op de jaren negentig [11,12]. De landelijke verwachtingen omtrent borstkankersterftedaling waren in Nederland aanvankelijk gebaseerd op de gerandomiseerde trials in Malmö, Kopparberg en Östergötland [13].

Borstkankersterftedaling in Zweedse en Canadese gerandomiseerde studies

De discussie over het gebrek aan bewijs voor een daling van de borstkankersterfte als gevolg van screening beperkt zich derhalve tot de vijf Zweedse studies en de Canadese studie, met in totaal 356.000 geïnccludeerde vrouwen. Tabel 1 toont de aantallen borstkankersterftegevallen in de interventiearm (uitgenodigd voor screening) en in de controlearm ('niet uitgenodigd') en het relatieve risico (RR) om aan borstkanker te overlijden in de interventiearm t.o.v. de controlearm van deze trials. Het betreft vrouwen van 50/55 jaar en ouder bij aanvang van de studies. Wij beperken ons tot deze leeftijdsgroep, omdat dit de doelgroep is van alle Europese centraal

georganiseerde bevolkingsonderzoeken. Volgens de Cochrane-review is er een 12%-reductie van de borstkankersterfte in de twee trials van gemiddelde kwaliteit (RR=0,88) en een 31%-reductie (RR=0,69) in de vier trials van geringe kwaliteit. Op deze kwaliteitskenmerken komen we straks terug. Voor alle trials tezamen is er een 25% (BI: 11-38%) statistisch significante lagere borstkankersterfte in de interventiearmen t.o.v. de controlearmen. Drie trials zijn groot genoeg om ook afzonderlijk een significante reductie te laten zien. De Canadese trial is echter anders van opzet dan de Zweedse trials: in de Canadese trial ondergingen de vrouwen uit de controlearm jaarlijks klinische palpatie door een getrainde verpleegkundige of arts [14]. De detectiecijfers in de controlearm lijken niet onder te doen voor de detectiecijfers in sommige decentrale mammografische bevolkingsonderzoeken in Europa [15,16]. Het relatief geringe verschil tussen de twee armen in de Canadese studie (slechts 3%) kan deels worden verklaard door een vorm van effectieve, zij het andersoortige, screening in de controlearm. Het is dus onjuist om deze trial even zwaar mee te laten wegen als de Malmö-trial om het effect van mammografische screening te schatten, omdat het effect is verdund. Zelf schatten de Canadese onderzoekers dat de borstkankersterfte in de mammografiearm mogelijk 7% lager is dan de verwachte borstkankersterfte, uitgaande van de gemiddelde Canadese populatie [17].

De verschillen in borstkankersterftereductie tussen de trials zijn op zich nietszeggend, als niet ook factoren als opkomstcijfer, detectiecijfer, technische kwaliteit en verwijscijfer, klinische uitgangssituatie en screeninginterval van de verschillende trials in ogenschouw worden genomen [9]. We hebben eerder al aangetoond dat de verschillende effecten in de Malmö- en de Kopparberg/Östergötland-trial op verschillen in screeningbeleid (o.a. interval, opkomstcijfer) en follow-upjaren kunnen berusten [18]. In de Cochrane-review komen deze aspecten geen van alle aan bod.

Borstkankersterfte als bruikbare en gevalideerde eindmaat

De Deense onderzoekers stellen vervolgens dat de borstkankersterfte geen goede eindmaat is, omdat deze in alle trials onbetrouwbaar zou zijn. Ze vinden dat alleen naar de totale sterfte gekeken zou mogen worden (ongeacht de specifieke doodsoorzaak), maar dat deze trials te klein van omvang zijn geweest om een verschil in totale sterfte tussen de twee armen aan te tonen. De borstkankersterfte in de Zweedse studies is slechts 3,4% van de totale sterfte bij de vrouwen [19], en dus zal een 20%-effect van screening op de borstkankersterfte zich moeten uitdrukken in een 0,7%-effect op de totale sterfte. Om dat aan te kunnen tonen hadden de trials naar schatting meer dan vijfmaal zo groot moeten zijn. Gøtzsche en Olsen leveren echter geen overtuigende argumenten waarom borstkankersterfte een onbetrouwbare maat zou zijn. Het argument dat borstkanker soms ten onrechte wel en soms niet als doodsoorzaak wordt vermeld, hetgeen de statistieken zou beïnvloeden, is bij deze ziekte slechts beperkt van toepassing. Brown et al. berekenden dat bij sterfte aan borstkanker in hooguit 9% van de gevallen misclassificatie optreedt [20]. Het klinisch beloop van gemetastaseerde borstkanker maakt misclassificatie ook minder waarschijnlijk. Gemetastaseerde borstkanker verloopt in vrijwel alle gevallen fataal, en overlijden aan andere oorzaken is een uitzondering. Uit eigen en ander onderzoek is gebleken dat 95% van de vrouwen met uitzaaiingen van borstkanker hieraan uiteindelijk overlijdt [21,22]. Misclassificaties door late complicaties van borstkankerbehandeling niet als zodanig te herkennen, zijn theoretisch mogelijk, maar volgens de Gezondheidsraad met de huidige behandelingen niet aangetoond [23].

Maar nog belangrijker is dat in de vijf Zweedse gerandomiseerde borstkankerscreeningstrialen de doodsoorzaak van alle sterfgevallen van vrouwen met borstkanker na een systematische en blinde beoordeling van de patiëntendossiers door een groep onafhankelijke medici is vastgesteld [24]. Blind betekende hier dat de reviewers niet wisten tot welke arm de vrouwen behoorden, noch op welke manier de diagnose was gesteld. In tabel 2 worden voor de vijf Zweedse trials de aantallen borstkankersterfgevallen volgens het Zweedse Bureau voor de Statistiek en volgens de onafhankelijke commissie met elkaar vergeleken. Absoluut zijn er wel enige verschillen, maar de verschillen in borstkankersterftereductie worden niet noemenswaardig beïnvloed. De borstkankersterfte is in de Zweedse trials dus zeer zorgvuldig bestudeerd, gedocumenteerd en gevalideerd, hetgeen door Gøtzsche en Olsen niet wordt genoemd. Zowel uit klinisch als methodologisch oogpunt snijdt de bewering dat borstkankersterfte een onbetrouwbare eindmaat zou zijn, geen hout.

Methodologische kwaliteit van de trials

In de officiële Cochrane-review worden drie kwaliteitscriteria naar voren gebracht:

- a) was de randomisatie adequaat en heeft deze tot vergelijkbare groepen geleid?
- b) waren postrandomisatie-exclusies gering of niet gebiased? en
- c) waren betrouwbare uitkomstdata beschikbaar?

Alleen trials die op deze drie punten voldeden werden als 'hoge-kwaliteitstrialen' geclassificeerd. Omdat de Deense onderzoekers borstkankersterfte geen betrouwbare eindmaat vinden, wordt criterium c) nooit gehaald, en zijn er dus, in hun ogen, geen 'hoge-kwaliteitstrialen'. Trials van 'gemiddelde kwaliteit' kenden slechts geringe tekortkomingen, waarbij geen belangrijke bias werd verwacht of waarvoor kon worden gecorrigeerd, enz.

Indeling van de trials in deze categorieën gebeurde door Gøtzsche en Olsen zelf. Het is duidelijk dat elke indeling in enige mate subjectief is, en dat maakt het moeilijk om achteraf gewichten toe te kennen aan de omvang van het bewijs dat elke trial heeft opgeleverd. Voor de Malmö-trial wordt gemeld dat in de studiearm 110 vrouwen meer zijn geëxcludeerd dan in de controlearm; deze studie krijgt het predikaat ‘gemiddelde kwaliteit’. In Östergötland zijn geen verschillen in exclusies, maar deze studie krijgt het predikaat ‘geringe kwaliteit’.

Daarnaast is een algemeen aspect van trialdesign hier ter zake. Alle Zweedse trials zijn populatietrials, waarbij in principe een tevoren bekende bevolkingsgroep van vrouwen is gerandomiseerd. Het is zeer goed mogelijk dat zich daartussen vrouwen bevinden bij wie reeds borstkanker is vastgesteld voor de datum van randomisatie, zoals bijvoorbeeld blijkt uit de kankerregistratie. Deze vrouwen zullen dan achteraf worden geëxcludeerd. In alle Zweedse trials ging het om enkele honderden vrouwen. Dit is een methodologisch juiste handelwijze en geen tekortkoming. De Canadese trial kan makkelijker voldoen aan het b)-criterium dan de Zweedse trials, omdat alleen vrouwen die zich bij één van de centra aanmeldden werden gerandomiseerd. Er kunnen dus bijna geen exclusies zijn in die trial, omdat vrouwen met reeds vastgestelde borstkanker niet gerandomiseerd zullen worden.

Zowel in Östergötland, Malmö (voor vrouwen van 50/55 jaar en ouder) als in Göteborg is het aantal postrandomisatie-exclusies gelijk verdeeld over de armen. Bewijzen voor inadequate randomisatie worden dus niet geleverd in de Cochrane-review. Begin 2000 schreven de Denen in de Lancet dat er in sommige trials significante leeftijdsverschillen bestonden tussen de vrouwen in de interventiearm t.o.v. de controlearm (0,18-0,45 jaar verschil); zij vonden dit een teken van inadequate randomisatie [25]. In de twee grootste Zweedse trials, Kopparberg en Östergötland, werd op dorp- of gemeenteniveau gerandomiseerd, waarbij rekening werd gehouden met de sociaal-economische status (appendix). Achteraf blijkt dat de vrouwen uit de dorpen in de interventiearm gemiddeld iets ouder waren dan de vrouwen uit de controledorpen. Dit betekent niet dat de randomisatie inadequaat was. Een recente studie laat bovendien zien dat de heterogeniteit tussen de clusters en binnen de strata van de clusters van de Kopparberg/Östergötland-trial gering was en de einduitkomsten nauwelijks beïnvloed kan hebben [26]. De discussie over leeftijdsverschillen als reden voor incorrecte randomisatie [25] is achterhaald en onterecht gebleken.

Borstkankersterfte-evaluatie Nederlands bevolkingsonderzoek in de komende jaren cruciaal

Maar hoe is het nu met het lopende bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland? De overdraagbaarheid van eventuele gunstige resultaten uit gerandomiseerde trials op een grootschalig landelijk onderzoek is op voorhand niet te garanderen. In Nederland worden sinds 1990 vrouwen tussen de 50 en 69 jaar elke twee jaar uitgenodigd voor bevolkingsonderzoek met mammografie, en sinds 1997 ook vrouwen van 70-75 jaar. Het deelnamepercentage is met gemiddeld 79% in de loop van de jaren onveranderd hoog. De intermediaire uitkomsten van het screeningonderzoek wijzen op een vrij constante kwaliteit en prestatie: verwijscijfer, positief voorspellende waarde, detectiecijfer en stadiumverdeling zijn gunstig. Ook de frequentie van intervalekankers – borstkankers die in het tweejaarsscreeninginterval aan het licht komen – blijft binnen de verwachtingen [27].

De borstkankersterfte is uiteraard de belangrijkste uitkomstmaat. In de jaren ‘60-’80 was deze vrijwel constant. Figuur 1 toont de borstkankersterfte in Nederland sinds de invoering van het bevolkingsonderzoek. Indien borstkankerscreening inderdaad de verwachte sterftedaling kan opleveren, zou de borstkankersterfte geleidelijk moeten dalen, ongeveer langs de gestippelde lijnen in figuur 1. Sinds 1991 is er een geleidelijke borstkankersterftedaling zichtbaar, die tot en met 1998 grotendeels de verwachting volgt. In de drie laatste jaren waarover data beschikbaar zijn, is de sterfte aan borstkanker in Nederland in de leeftijdsgroep 55-74 (waar het verwachte effect het grootst is) gemiddeld 9% lager dan in de jaren 1986-88. Een correcte en zorgvuldige evaluatie van screeningprogramma’s op kanker is pas mogelijk na voldoende lange follow-up. Voor de invoering van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker schatten we dat rond 1999 de helft van het maximale effect zichtbaar zou kunnen zijn [13]. Het is dus nog voorbarig om nu al een uitspraak te doen over de vraag of het huidige bevolkingsonderzoek naar borstkanker voldoende of onvoldoende effectief is [2]. Het bevolkingsonderzoek heeft ook een geleidelijke opbouw gekend; pas in 1993 werd meer dan de helft van de doelgroep voor het eerst uitgenodigd, en in 1997 waren alle vrouwen uit de leeftijdsgroep 50-69 ten minste eenmaal uitgenodigd.

De daling in de borstkankersterfte die zowel in Nederland, het Verenigd Koninkrijk als in de Verenigde Staten [28] zichtbaar is na invoering van bevolkingsonderzoek naar borstkanker, kan ook veroorzaakt worden door andere factoren, waaronder een betere toepassing van de richtlijnen voor adjuvante therapie. In het Verenigd Koninkrijk, met een relatief slechte uitgangssituatie in de diagnostiek en therapie van borstkanker, is in korte tijd een enorme daling in de sterfte aan borstkanker opgetreden van 21%, waarvan naar schatting eenderde op het conto van het bevolkingsonderzoek aldaar kon worden geschreven [29]. Hoe groot het aandeel van het landelijk bevolkingsonderzoek aan de borstkankersterftereductie in werkelijkheid is, valt op dit moment niet te zeggen. Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) is volop bezig met

de voorbereiding van een gedetailleerde sterfteanalyse. Door koppeling per individu van sterftegegevens met uitnodigings-, screening- en kanker(behandelings)gegevens kan het onderscheid tussen effecten van het landelijke screeningprogramma en eventueel andere effecten nauwkeuriger worden geëvalueerd. Ook individuele gegevens van niet-gescreende vrouwen zijn nodig om eventuele verschillen tussen deze groep vrouwen en gescreende vrouwen, per stadium en per behandelingsstrategie, te kunnen vaststellen. Door ook informatie over adjuvante therapie mee te nemen, moet het mogelijk zijn een goede schatting te geven van het separate effect van borstkankerscreening in Nederland.

Meer of minder agressieve therapie?

Ten slotte werd in de Lancet en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [5,2] de suggestie gewekt dat screening tot meer agressieve therapie leidt en daarmee de balans van *eventuele* gunstige effecten fors teniet zou doen. Voorstanders van screening werd verweten de toepassing van minder agressieve therapie bij vroeg opgespoorde borstkanker als 'verkoopargument' te hebben gebruikt. De Cochrane-reviewgroep besloot deze bevindingen niet op te nemen, omdat aan de analyse en evaluatie van dit aspect onvoldoende tijd gespendeerd was.

Maar hoe zit het nu werkelijk? De Deense onderzoekers rapporteren een toename van 20% in borstamputaties in de interventiearm t.o.v. de controlearm [5]. Zij zien echter twee belangrijke aspecten over het hoofd. In de jaren tachtig, toen de trials plaatsvonden, was borstamputatie de enige beschikbare curatieve behandelingsmogelijkheid: elke vervroeging van de diagnose, met naar schatting 3-4 jaren, leidde dus tot een aanvankelijke toename in borstamputaties. Ten tweede is de tijdsfactor van belang: elke screening leidt tot een aanvankelijke toename van het aantal gedetecteerde kankers ('prevalence pool' en vervroeging) [30]. Als in de screeningtrials alleen naar de eerste jaren is gekeken, is hier de tijdelijke kunstmatige verhoging van het aantal borstkankerdiagnoses en het aantal borstkankerbehandelingen zichtbaar. Deze oude cijfers over borstamputaties hebben dus geen betekenis meer voor de huidige situatie.

Figuren 2a en 2b tonen de toename van de borstkankerincidentie in de jaren 1990-1996 in Nederland, en tevens de veranderingen in het aantal borstamputaties. Door de vroegere opsporing zijn er in de eerste jaren van het bevolkingsonderzoek absoluut wel meer borstamputaties, maar procentueel neemt het aantal duidelijk af: in de leeftijdsgroep 50-69 daalt het percentage borstamputaties van 59% in 1990 naar 49% in 1996, terwijl de omliggende leeftijdsgroepen weinig veranderingen laten zien. In termen van kwaliteit van leven hebben we overigens reeds tien jaar geleden gepubliceerd dat deze veranderingen in primaire therapie niet overschat mogen worden [31,32]. De belangrijkste winst in kwaliteit van leven als gevolg van bevolkingsonderzoek is het voorkómen van uitzaaiingen en de gevolgen daarvan voor de vrouw.

Conclusies

We zien geen reden om borstkankersterfte niet als eindmaat te gebruiken voor mammografische trials die bedoeld zijn om deze sterfte te reduceren. Verschillende gerandomiseerde borstkankerscreeningtrials hebben aangetoond dat voor vrouwen van 50 jaar en ouder een borstkankersterftereductie als gevolg van screening haalbaar is. In deze trials is alles gedaan om deze eindmaat zo correct mogelijk vast te stellen. De verschillen in borstkankersterftereductie tussen de trials zullen dan ook veel eerder veroorzaakt zijn door verschillen in opkomst, kwaliteit van de mammografie en beoordeling, en uitgangssituatie in de regio. De beslissing tot landelijke invoering zou onzes inziens niet anders zijn geweest wanneer de Cochrane-review al in 1990 beschikbaar was geweest.

Het is o.i. aannemelijk dat een belangrijk deel van de daling in de borstkankersterfte in verschillende landen veroorzaakt wordt door de screeningprogramma's, maar het is nog te vroeg om daar nu een gefundeerde, wetenschappelijke uitspraak over te doen. De evaluatie van de borstkankersterfte in de komende vijf jaren is daarvoor van cruciaal belang.

Dr. H.J. de Koning, arts-epidemioloog/universitair hoofddocent^{1,4}

J. Fracheboud, arts^{1,4}

Prof.dr. A.L.M. Verbeek, klinisch epidemioloog^{2,4}

Dr. E.J.Th. Rutgers, chirurg³

Prof.dr. P.J. van der Maas, sociaal-geneeskundige^{1,4}

¹*Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg
Erasmus Universiteit Rotterdam*

Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam

²Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek
UMC St Radboud Nijmegen
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

³Het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam

⁴Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB)

Literatuur

1. Venrooij T van. Geen bewijs voor effectiviteit borstkankerscreening. *Medisch Contact* 2001;56:1579.
2. Giard RWM, Bonneux L. Borstkankerscreening onvoldoende effectief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2205-8.
3. Horton R. Screening mammography – an overview revisited. *Lancet* 2001;358:1284-5.
4. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002 (ISSN 1464-780X). Oxford: Update Software.
5. Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-2.
6. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
7. Shapiro S, Strax P, Venet L. Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations. *JAMA* 1966;195:731-8.
8. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Forrest AP, Hepburn W, Huggins A, et al. The Edinburgh randomised trial of screening for breast cancer: description of method. *Br J Cancer* 1984;50:1-6.
9. Koning HJ de. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet* 2000;355:80-1.
10. Alexander F, Roberts MM, Lutz W, Hepburn W. Randomisation by cluster and the problem of social class bias. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:29-36.
11. Forrest P. Breast cancer screening. Report to the Health Ministers of England, Wales, Scotland & Northern Ireland. London: Her Majesty's Stationery Office, 1986.
12. Maas PJ van der, Ineveld BM van, Oortmarssen GJ van, Koning HJ de, Lubbe JT, et al. De kosten en effecten van bevolkingsonderzoek op borstkanker. Interimrapport + bijlagen. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1987.
13. Koning HJ de, Boer R, Maas PJ van der, Ineveld BM van, Collette HJA, Hendriks JHCL. Effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar borstkanker; sterftereductie in binnen- en buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:2240-5.
14. Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1989;63:1816-22.
15. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-9.
16. Beemsterboer PMM, Koning HJ de, Warmerdam G, Boer R, Swart E, Dierks ML, Robra BP. Prediction of the effects and costs of breast-cancer screening in Germany. *Int J Cancer* 1994;58:623-8.
17. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1 and 2. *Can Med Assoc J* 1992;147:1459-88.
18. Koning HJ de, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PMM, Maas PJ van der. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1217-23.
19. Nyström L, Larsson LG, Wall S, Rutqvist LE, Andersson I, Bjurstram N, et al. An overview of the Swedish randomised mammography trials: total mortality pattern and the representativity of the study cohorts. *J Med Screen* 1996;3:85-7.
20. Brown BW, Brauner C, Minnotte MC. Noncancer deaths in white adult cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:979-87.
21. Koning HJ de, Ineveld BM van, Haes JCJM de, Oortmarssen GJ van, Klijn JGM, Maas PJ van der. Advanced breast cancer and its prevention by screening. *Br J Cancer* 1992;65:950-5.
22. Richards MA, Braysher S, Gregory WM, Rubens RD. Advanced breast cancer: use of resources and cost implications. *Br J Cancer* 1993;67:856-60.
23. Gezondheidsraad. Advies 'Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker'. Aangeboden aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport dd. 07.03.02.
24. Nyström L, Larsson LG, Rutqvist LE, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Determination of cause of death among breast cancer cases in the Swedish randomized mammography screening trials. A comparison between official statistics and validation by an endpoint committee. *Acta Oncol* 1995;34:145-52.
25. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34.
26. Nixon R, Prevost TC, Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Chen HH. Some random-effect models for the analysis of matched-cluster randomised trials: application to the Swedish two-country trial of breast cancer screening. *J Epidemiol Biostat* 2000;5:349-58.
27. Maas PJ van der. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: een tussenbalans. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1096-9.
28. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years [letter]. *Lancet* 2000;355:1822.
29. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 2000;321:665-9.

30. Boer R, Warmerdam P, Koning H de, Oortmarssen G van. Extra incidence caused by mammographic screening [letter]. *Lancet* 1994;343:979.
31. Koning HJ de, Dongen JA van, Maas PJ van der. Changes in use of breast-conserving therapy in years 1978-2000. *Br J Cancer* 1994;70:1165-70.
32. Koning HJ de, Ineveld BM van, Oortmarssen GJ van, Haes JCJM de, Collette HJA, Hendriks JHCL, Maas PJ van der. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 1991;49:531-7.

Legenda tabellen en figuren

Tabel 1

Borstkankersterfgevallen n), vrouwen (N) en relatief risico (RR en 95% BI) op overlijden t.g.v. borstkanker in mammografische interventiearm t.o.v. 'controlearm' voor vrouwen van 50/55 jaar en ouder bij aanvang van de studie in Cochrane-overzicht van zes gerandomiseerde borstkankerscreeningstudies, zeven jaar follow-up (Olsen en Gøtzsche, 2001). Met kwaliteit data wordt bedoeld de door Olsen/Gøtzsche gehanteerde indeling van methodologische kwaliteit (zie tekst).

Noot: Canada (II) had jaarlijkse palpatie door verpleegkundige/arts in controlearm.

Noot: hier worden de 7-jaars follow-upresultaten getoond, omdat Göteborg geen 13-jaars resultaten had.

Tabel 2

Aantallen persoonsjaren, borstkankersterfgevallen en relatief risico (en 95% BI), in uitgenodigde groep (UG) en controlegroep (CG) voor 'borstkanker als onderliggende doodsoorzaak' en voor 'borstkanker aanwezig bij overlijden' volgens onafhankelijke en blinde beoordeling door End Point Committee (EPC) en voor 'borstkanker als onderliggende doodsoorzaak' volgens officiële sterftestatistieken Zweden, naar leeftijd vrouwen bij randomisatie in vijf Zweedse borstkankerscreeningstudies (Nyström et al, 1995).

Figuur 1

Borstkankersterftecijfers per 100.000 vrouwen naar leeftijdsgroep, geobserveerd 1986-99 vs verwachting (volgens MISCAN) met landelijk screeningprogramma, en bij geëxtrapoleerde trend zonder screeningeffect.

Figuur 2a en b

Borstkankerincidentieverandering 1990-96 in Nederland en absolute/relatieve verandering in borstampaties.

Appendix

Basiskennmerken vijf Zweedse en één Canadese gerandomiseerde borstkankerscreeningstudie(s).

S=studiearm; C=controlearm.

Tabel 1

Studie	Interventie n / N	Controle n / N	Weging ² %	RR (vast) 95% BI ¹
Kwaliteit trials				
gemiddeld				
Malmö (I)	35 / 13107	44 / 13113	53,00	0,80 [0,51, 1,24]
Canada (II)	38 / 19711	39 / 19694	47,00	0,97 [0,62, 1,52]
Subtotaal	73 / 32818	83 / 32807	100,00	0,88 [0,64, 1,20]
Kwaliteit trials				
gering				
Kopparberg	59 / 29426	44 / 13793	32,53	0,63 [0,43, 0,93]
Östergötland	42 / 28722	57 / 27311	31,72	0,70 [0,47, 1,04]
Stockholm	33 / 25476	28 / 12840	20,21	0,59 [0,36, 0,98]
Göteborg	21 / 9903	37 / 15708	15,53	0,90 [0,53, 1,54]
Subtotaal	155 / 93527	166 / 69652	100,00	0,69 [0,55, 0,86]

¹ BI = Betrouwbaarheidsinterval

² wegingsfactor niet uitvoerig beschreven

Tabel 2

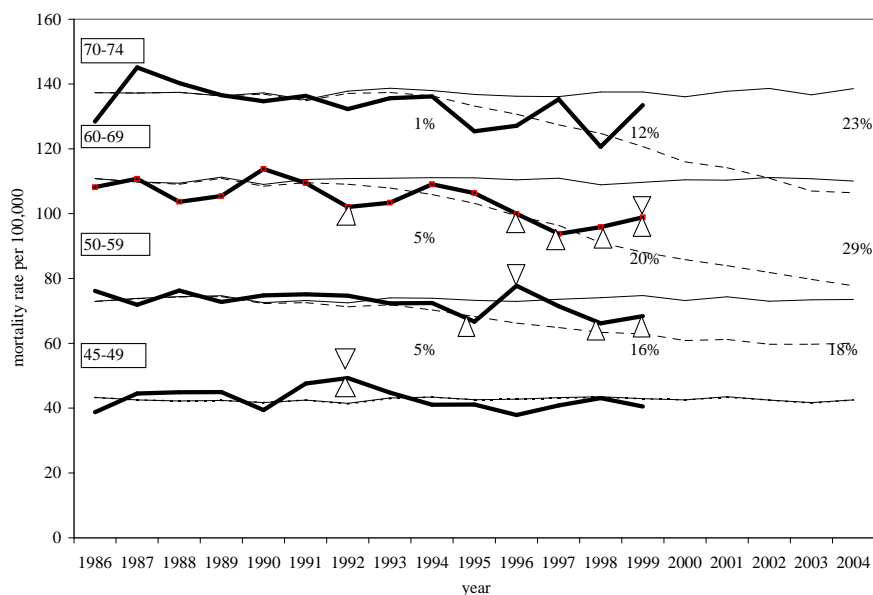
	Leeftijd bij rando- misatie	Persoonsjaren (x 1000)		Volgens blinde onafhankelijke beoordeling (End Point Committee)						Officiële sterftestatistieken Zweden					
				Borstkanker als onderliggende doodsoorzaak			Borstkanker aanwezig bij overlijden			Borstkanker als onderliggende doodsoorzaak					
				Aantallen	RR	95% BI	Aantallen	RR	95% BI	Aantallen	RR	95% BI			
		UG	CG	UG	CG		UG	CG		UG	CG				
	50-59	540	454	151	174	0,72	0,58-0,90	153	181	0,71	0,58-0,88	153	167	0,76	0,61-0,95
	60-69	372	271	130	138	0,69	0,54-0,88	147	144	0,75	0,59-0,95	125	133	0,69	0,54-0,88
	40-74	1430	1139	418	425	0,77	0,67-0,88	440	442	0,79	0,69-0,90	419	409	0,80	0,70-0,92

Appendix

Screeningtrial	Periode van eerste uitnodigingen	Leeftijd vrouwen	Totaal aantal vrouwen (globaal)	Randomisatieniveau	Waarschijnlijke start screeningen in controlearm	Randomisatiemethode
Malmö (I)	1976-78	45-69	42.000	Individueel	1990	Vrouwen per geboortjaar door computer willekeurig gerangschikt op een lijst, en doormidden gedeeld (S 21,242 / C 21,240/4)
Canada (II)	1980-85 (1984 meeste vrouwen)	50-59	39.000	Individueel	1980/85! (palpatie)	Voorgedrukte allocatielijsten (S 19,711 / C 19,694); stratificatie per centrum/5-jaars leeftijdsgroep in blokken van 2 of 4
Kopparberg	1977-80	40-74	70.000	7 clusters van 3 sociaal-economisch homogene dorpen/gemeenten (2 : 1)	1982	Exacte beschrijving ontbreekt in Cochrane-review/artikelen (S 47,389 / C 45,933)
Östergötland	1978-81	40-74	93.000	12 clusters van 2 sociaal-economisch homogene groepen van 164 dorpen of gemeenten (1 : 1)	1984/86?	notaris, met getuigen, gooide munt op voor clusterindeling dorpen/gemeenten (S 47,001 / C 45,933)
Stockholm (I)	1981-82	40-64	60.000	Individueel	1985	uitgenodigde vrouwen geboren op 1e t/m 10e werden gematcht met controlevrouwen geboren op 11e t/m 21e etc.; geen significante leeftijdsverschillen
Göteborg	1982-84	39-59	52.000	Individueel	1987	geboortejaren gerandomiseerd door gemeentelijke computerafdeling; ratio o.b.v. beschikbare capaciteit en verschillend per jaarcohort (1 : 1,6 in 50-59)

Figuur 1

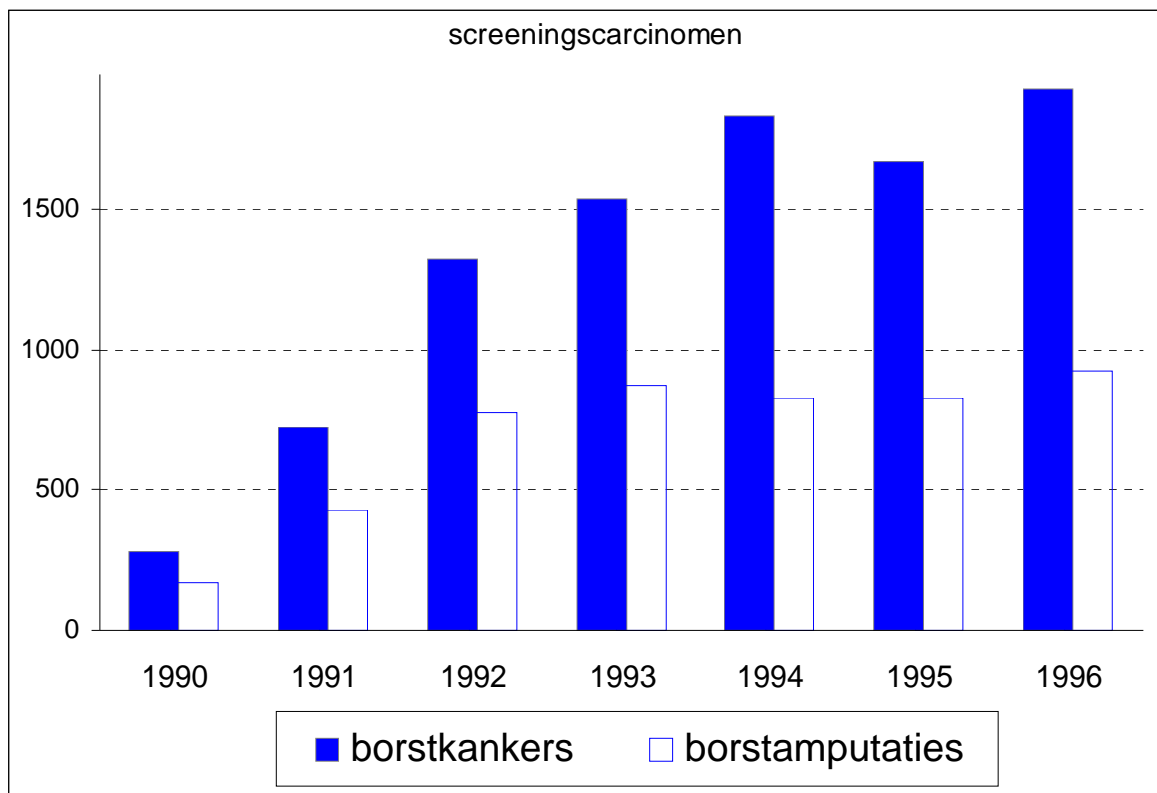
Borstkankersterftecijfers per 100.000 vrouwen naar leeftijdsgroep, geobserveerd 1986-99 vs verwachting (volgens MISCAN) met landelijk screeningprogramma, en bij geëxtrapoleerde trend zonder screeningeffect



- Waargenomen in NL / *Observed in the Netherlands*
- Verwacht in situatie zonder bevolkingsonderzoek (MISCAN) / *Expected, without screening*
- Verwacht in situatie met bevolkingsonderzoek (MISCAN) / *Expected, with screening*
- ▽ Waargenomen sterfte significant verschillend van verwachte sterfte in situatie met bevolkingsonderzoek / *Observed mortality significantly different from expected mortality when screening is carried out*
- △ Waargenomen sterfte significant verschillend van verwachte sterfte in situatie zonder bevolkingsonderzoek / *Observed mortality significantly different from expected mortality when no screening takes place*

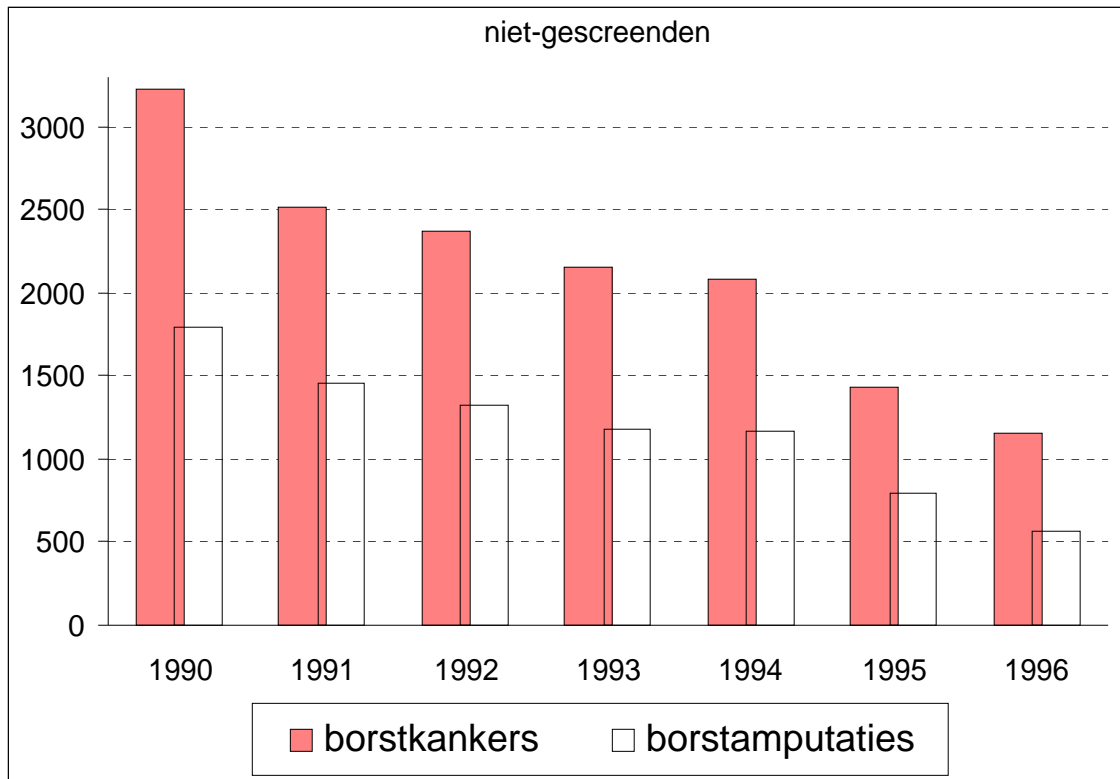
Figuur 2a

Aantallen borstkankers (invasief en in-situ) en borstamputaties, screeningcarcinomen, 50-69 jaar, 1990-1996



Figuur 2b

Aantallen borstkankers (invasief en in-situ) en borstamputaties, niet-gescreenden, 50-69 jaar, 1990-1996



|

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.