

Daan Dronkers



Is het bevolkingsonderzoek borstkanker nu wel of niet nuttig?

Deze vraag werd enkele jaren geleden actueel na het verschijnen van twee wetenschappelijke publicaties [1,2], waarin werd gesteld *dat er geen wetenschappelijke basis was voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker en dat het onderzoek geen nut zou hebben in termen van gewonnen levensjaren.*



Mammobiel Svokon



Interieur Mammobil Svokon

Niet alleen in ons land werden deze uitspraken voorpaginanieuws. Het gevolg was dat in brede kring het algemeen bestaande vertrouwen in de mammascreening was ondermijnd.

Ook in de medisch-wetenschappelijke wereld kreeg deze kritiek op het bevolkingsonderzoek veel aandacht, en vanuit die kring werd er direct vrijwel unaniem afwijzend op beide artikelen gereageerd, met als conclusie dat de in de artikelen geuite kritiek op de methodiek van de proefonderzoeken op geen enkele wijze de waarde ervan aantastte. In de Lancet volgde direct een tiental kritische commentaren. De Zweedse mammografisten [3] reageerden in de Lancet met een uitvoerig artikel over de langetermijneffecten van de screening. Zij bekeken opnieuw hun studie- en controlegroepen (resp. 1,8 en 1,6 miljoen persoonsjaren omvattend met een mediane follow-upduur van 15,8 jaar). Zij kwamen tot een sterftereductie van 21% en concludeerden dat de kritiek op de Zweedse onderzoeken misleidend was en wetenschappelijk ongefundeerd. In ons land reageerde o.a. de Gezondheidsraad [4]. Die zag geen wetenschappelijke reden om op grond van deze publicaties te concluderen dat het bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor vrouwen van 50 jaar en ouder geen nut heeft. Ook leden van het Landelijk Evaluatie Team Bevolkingsonderzoek Borstkanker onder aanvoering van H.J. de Koning [5] protesteerden, daarbij wijzend op de beginnende borstkankersterftedaling in Nederland. Ook in MemoRad verscheen een uitvoerig commentaar van H.J. de Koning et al. [6].

Notoire tegenstanders van het bevolkingsonderzoek borstkanker in ons land leken zich door de kritische aanmerkingen gesterkt te voelen, en zo konden de volgende uitspraken geregistreerd worden: *'De notie dat er bij screening vaak eerder sprake is van het inleveren van onbezorgde levensjaren dan van een kleine kans om langer te leven, is nog nauwelijks aanwezig'* [7], en ook: *'Het effect van mammascreening wordt overschat, terwijl voor de bijwerkingen het omgekeerde geldt'* [8].

Deze discussie over het nut van het bevolkingsonderzoek stond wel in schrille tegenstelling tot de verwachtingen waarmee in 1988 in ons land met het Landelijk Bevolkingsonderzoek Borstkanker werd begonnen. De eraan meewerkende radiologisch laboranten en radiologen hadden het gevoel dat zij mochten meehelpen aan een soort doorbraak in de strijd tegen borstkanker. Immers: door middel van palpatie (meestal door de vrouw zelf) konden mammatumoren met een kleinste diameter van 2 cm worden ontdekt; de introductie van mammografiescreening bracht die diameter met een factor 4 terug tot ongeveer 5 mm. Hoewel de praktijk inmiddels had geleerd dat kleine tumoren soms al metastasen hebben gegeven en grote soms nog niet, stond de relatie tussen tumorgrootte en de kans op het optreden van metastasen toen al onomstotelijk vast. Het

hoofddoel van het bevolkingsonderzoek met mammografie was dus het vinden van die (meestal kleine) tumoren die nog niet gemetastaseerd waren. De in meer dan 90% succesvolle behandeling daarvan zou ongetwijfeld moeten leiden tot daling van de borstkankersterfte.

Het bevolkingsonderzoek in ons land werd pas ingevoerd nadat omstreeks 1985 bij de proefonderzoeken in Zweden, de Verenigde Staten en ons land (Nijmegen en Utrecht) aannemelijk was gemaakt dat door bevolkingsonderzoek met mammografie inderdaad een daling van de borstkankersterfte te bereiken was. Ook andere landen zoals Engeland, Finland en Zweden gingen over tot screening van alle vrouwen in een bepaalde leeftijdsgroep, meestal 50 tot 70 jaar. In andere landen kwamen regionale projecten tot stand. Vorig jaar is ook in Duitsland een begin gemaakt met borstkankerscreening.

Inmiddels was ook duidelijk geworden dat het gunstige effect op de borstkankersterfte alleen bereikt kon worden als het onderzoek in alle aspecten voldeed aan hoge kwaliteitseisen. Vergeleken met de proefprojecten betekende invoering van landelijk bevolkingsonderzoek een enorme schaalvergroting, waarbij dezelfde hoge kwaliteitseisen en voortdurende controle op de handhaving daarvan gerealiseerd dienden te worden. Daarvoor zijn inmiddels Europese richtlijnen opgesteld.

Verder speelt revisie van intervalcarcinomen een belangrijke rol in de kwaliteitsbevordering van de fotobeoordeling. Deze revisie heeft geleerd [9] dat circa 43% van de intervalcarcinomen retrospectief absoluut niet op de laatste screeningopnamen is te zien. Dat is dus bijna de helft. In circa 38% is er retrospectief een zgn. 'minimal sign'. Deze minimal signs hebben geen maligne kenmerken en worden bij screening niet doorverwezen omdat ze bij circa 10% van alle deelneemsters [10] voorkomen. Van de intervalcarcinomen is helaas 13% achteraf wel zichtbaar, en deze zijn dus bij de eerste beoordeling gemist. Radiologisch occulte tumoren en technische fouten vormen het restant. Zeker is dat intervalcarcinomen onvermijdbaar zijn. Zij hebben gemiddeld slechts een iets ongunstiger stadium bij ontdekking dan de bij screening in de vervolgronden gevonden carcinomen. Daarbij is 69% van de tumoren okselkliernegeatief; bij intervalcarcinomen is dat 60%.

Inmiddels was gebleken dat daling van de borstkankersterfte pas jaren na invoering van een bevolkingsonderzoek meetbaar wordt. Hierbij werd opgemerkt dat de borstkankersterftereductie mogelijk niet uitsluitend aan het bevolkingsonderzoek mag worden toegeschreven. Ook verbeterde behandeling (tamoxifen) en eerdere diagnose door toegenomen alertheid van vrouwen op symptomen zouden hierbij een rol kunnen spelen [11].

De kritische artikelen van *Gøtzsche en Olsen* en de grote publiciteit die hun artikelen hebben gekregen, hebben er wel toe geleid dat er meer aandacht is gekomen voor de mogelijke ongunstige effecten die het bevolkingsonderzoek borstkanker kan hebben. Deze zijn:

- *Geen voordeel van vroegdiagnose*
Bij tweederde van de vrouwen wordt kanker door de screening wel eerder gediagnosticeerd, echter zónder verbetering van de genezingskans.
- *Overdiagnostiek*
Niet alle in-situ-carcinomen worden manifest tijdens het leven van de vrouw, bijv. in geval van overlijden door andere oorzaak.
- *Valse geruststelling*
Intervalcarcinomen zijn onvermijdbaar.
- *Directe complicaties van aanvullende diagnostiek*

Het eerstgenoemde punt zou men ook een tekortkoming van de screening kunnen noemen en niet een ongunstig effect, omdat deze deelneemsters geen nadeel hebben van de screening. Zij missen wel het voordeel ervan.

Daartegenover staan de volgende gunstige effecten van screening:

- *Grotere curatiekans door diagnose en behandeling vóór begin metastasering*

Door screening ontdekte carcinomen zijn significant kleiner en hebben een gemiddeld gunstiger stadium dan buiten de screening ontdekte carcinomen (fig. 1).

- *Minder ingrijpende behandeling vanwege het gunstiger stadium van de ziekte*
Bijv. minder okselklieroiletten (laatste jaren óók door sentinel node-procedure), minder chemotherapie, meer borstsparende chirurgie, minder mastectomieën. Borstsparende operatie bleek mogelijk bij 42% van de door screening ontdekte carcinomen; buiten de screening is dat 25%.
- *Kwaliteitsbevordering van het medisch handelen in ziekenhuizen*
Bijv. kwaliteit mammografie, diagnostiek van niet-palpabele afwijkingen.
- *Bevordering alertheid op symptomen bij de deelneemsters*

Natuurlijke jaarlijkse incidentie 50-69 jr. NL (1990)	2,54%	
Na screeninginterval van 25 maanden	5,29%	
Gemiddelde detectie in de vervolgronden (1990-1999)	3,60%	(64%)
Aantal intervalcarcinomen in 2 jaar	1,98%	(36%)
	<hr/>	
	5,58%	

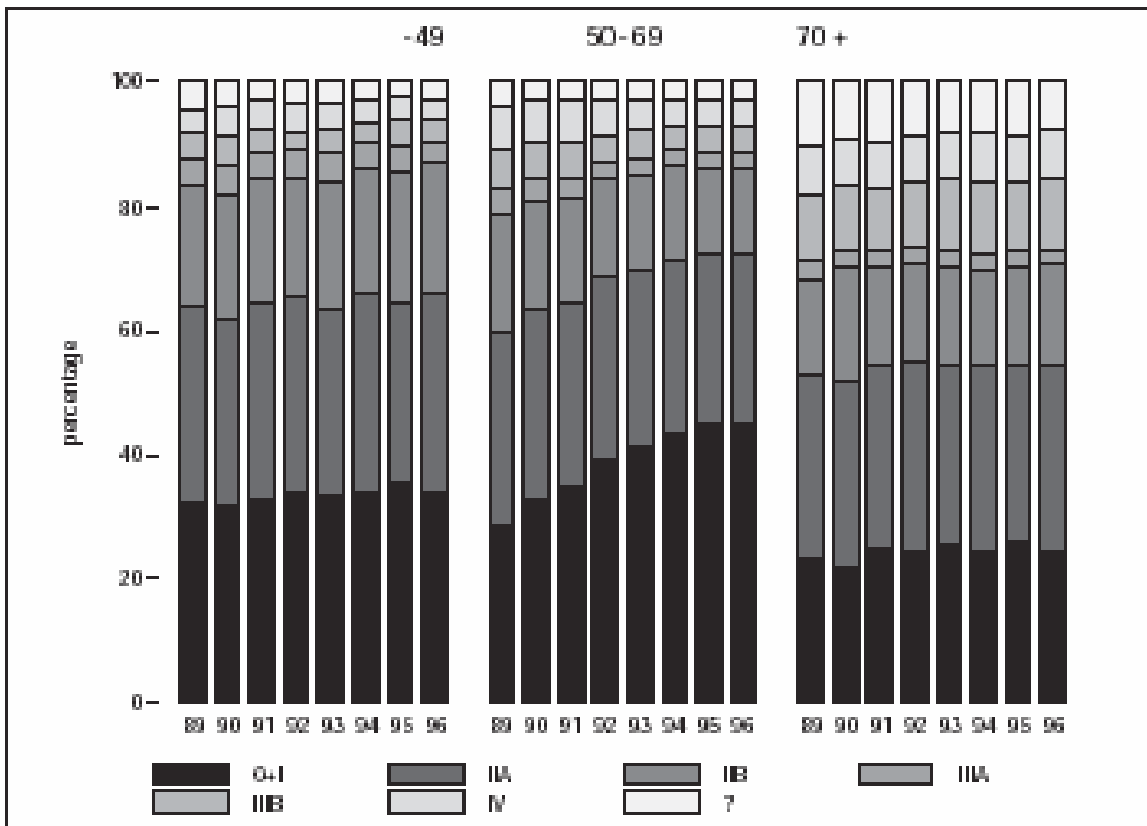


Fig. 1: Percentuele stadiumverdeling van alle invasieve mammacarcinomen in NL gedurende 8 jaar na invoering van de screening, voor vrouwen tot 49 jaar, vrouwen van de doelgroep (50-69 jaar) en vrouwen ouder dan 70 jaar. Opvallend is de toename van stadia 0 en 1 in de doelgroep als gevolg van de screening die pas in 1998 in alle delen van het land was ingevoerd.

In de afgelopen jaren verschenen geregeld rapportages over de resultaten van het bevolkingsonderzoek in de verschillende landen. In Engeland en Wales werd na zeven jaar 12% sterftedaling in de doelgroep gevonden. De rapportages in ons land worden verzorgd door het Landelijk Evaluatie Team Bevolkingsonderzoek Borstkanker (LETB). Rapport IX (2001) vermeldt dat er sinds 1997 een significante daling van de borstkankersterfte in Nederland is. In de doelgroep was de reductie in de jaren 1998 en 1999 gemiddeld 10%. Men stelde voorzichtig vast dat dit een eerste aanwijzing zou kunnen zijn dat het landelijke screeningprogramma een reductie van de borstkankersterfte teweeg heeft gebracht.

De effectiviteit van het screeningproces kan ook worden bepaald als men het te verwachten aantal borstkankers in de doelgroep (de natuurlijke incidentie) gaat vergelijken met het aantal carcinomen dat daadwerkelijk bij screening wordt gevonden, vermeerderd met het aantal carcinomen dat niet bij screening wordt gevonden, de intervalcarcinomen.

Natuurlijke jaarlijkse incidentie ?? 50-69 jr. NL (1990)	2,54‰	
Na screeninginterval van 25 maanden	5,29‰	
Gemiddelde detectie in de vervolgronden (1990-1999)	3,60‰	(64%)
Aantal intervalcarcinomen in 2 jaar	<u>1,98‰</u>	(36%)
	5,58‰	

Hieruit volgt dat er iets meer carcinomen bij screening worden gevonden dan men op grond van de natuurlijke leeftijdsgebonden incidentie zou verwachten. Dit zou de eerder gesignaleerde overdiagnostiek kunnen zijn. Uit de percentages 64% en 36% (resp. bij screening gevonden carcinomen en intervalcarcinomen) kan worden geconcludeerd dat van de drie carcinomen bij deelneemsters, er twee door de screening worden ontdekt en de derde door de vrouw zelf als intervalcarcinoom. Verder is gebleken [12] dat er bij slechts 27% van alle door de screening ontdekte carcinomen echt sprake is van effectieve vroegdiagnostiek, dat wil zeggen dat de screening in die gevallen tot genezing van borstkanker leidt. 27% van 3,60‰ is ongeveer 1‰, dat wil zeggen dat screening maar voor één op elke duizend onderzochte vrouwen het beoogde nut heeft.

Aangezien er jaarlijks ongeveer 800.000 vrouwen worden gescreend, betreft dit dus globaal 800 vrouwen per jaar. Daarvan zouden er zonder de vroegdiagnostiek circa 350 door borstkanker komen te overlijden. De totale borstkankersterfte in Nederland was in 1989 circa 3400 [13]. 350 geredde vrouwen komt overeen met 10% vermindering van de totale jaarlijkse borstkankersterfte.

Het min of meer verlossende of laatste woord over de effectiviteit van de screening kwam in april van dit jaar toen Otto et al. met het LETB in de Lancet een opmerkelijk onderzoek [14] publiceerden. Zij bekeken in Nederland de gegevens van circa 28.000 vrouwen in de leeftijd van 55 tot 74 jaar die in de laatste 20 jaar aan borstkanker waren overleden. Deze werden op grond van hun woonplaats in 93 groepen verdeeld. Vóór de invoering van de screening bleek de mortaliteit overal jaarlijks met 0,3% te stijgen; waar screening werd ingevoerd was er een jaarlijkse daling met 1,7% van de sterfte. In 2001 was de sterfte in de doelgroep in totaal met 19,9% gedaald. Uit het feit dat in plaatsen waar pas na 1995 de screening werd ingevoerd de jaarlijkse sterfte zonder screening bleef stijgen, werd geconcludeerd dat de daling van de borstkankersterfte uitsluitend aan de screening en niet aan verbetering van adjuvante chemotherapie kon worden toegeschreven, omdat die begin jaren tachtig al in Nederland was geïntroduceerd.

In hetzelfde nummer van de Lancet publiceerden Tabar et al. [15] een onderzoek met een vergelijkbaar resultaat. Zij vergeleken de borstkankersterfte in de 20 jaar vóór introductie van screening en in de 20 jaar na introductie van de screening in twee bestuursdistricten in Zweden met 210.000 vrouwen in de leeftijd van 20-69 jaar. Na invoering van de screening werd een borstkankersterftedaling van 23% gevonden.



Archief van Svokon

Samenvatting

De meest recente publicaties lijken een definitief einde te hebben gemaakt aan de vraag of bevolkingsonderzoek borstkanker nu wel of niet nuttig is. Dat de borstkankersterfte in de doelgroep door de screening met circa 20% kan worden gereduceerd, lijkt nu vast te staan. Bovendien leidt het bevolkingsonderzoek tot meer borstsparende operaties. Deze voordelen prevaleren duidelijk boven de geïnduceerde nadelen. Het nut staat dus vast, maar het is beperkter dan wat ons 15 jaar geleden bij het begin van het bevolkingsonderzoek voor ogen stond. Dit wijst tevens op het belang van de hoge totaal kwaliteit die vereist is en de daardoor bepaalde kritische grens tussen *nuttig* en *niet/nauwelijks nuttig*.

Dr. D.J. Dronkers

Literatuur

1. Sjönell G, Ståhle L. Mammographic screening does not reduce breast cancer mortality. *Läkartidningen* 1999;96:904-5, 908-13.
2. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34 & 752.
3. Nyström L, Andersson I, Bjurstam 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.
4. Veen WA van, Knottnerus JA. Een advies van de Gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:1023-6.
5. Koning HJ de, Fracheboud J, Verbeek AL, Rutgers EJ, Maas PJ van der. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:1034-41.
6. Koning HJ de, Fracheboud J, Verbeek ALM, Rutgers EJTh, Maas PJ van der. *Memorad* 2002;7(2): 5-13.
7. Giard RW, Hart W. De pretenties en prestaties van kankerscreening, in het bijzonder voor borstkanker. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:1045-9.
8. Giard RWM, Bonneux LGA. Ingezonden. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:140.
9. Dijck JA van, Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R. The current detectability of breast cancer in a mammographic screening program. A review of the previous mammograms of interval and screen-detected cancers. *Cancer* 1993;72:1933-8.
10. Maes RM, Dronkers DJ, Hendriks JH, Thijssen MA, Nab HW. Do non-specific minimal signs in a biennial mammographic breast cancer screening programme need further diagnostic assessment? *Br J Radiol* 1997;70:34-8.
11. Akker-van Marle E van den, Koning H de, Boer R, Maas P van der. Reduction in breast cancer mortality due to the introduction of mass screening in The Netherlands: comparison with the United Kingdom. *J Med Screen* 1999;6:30-4.
12. Maas PJ van der. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: een tussenbalans. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:1096-9.
13. Visser O. *Nederlandse Kanker Registratie* 1992. Utrecht 1995.
14. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-7.
15. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-10.

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.