

Daling sterfte

Gerandomiseerde trials onder bijna 350.000 vrouwen hebben aangetoond dat onder gerandomiseerde en daarna voor borstkankerscreening uitgenodigde vrouwen van 50 jaar en ouder de sterfte aan borstkanker met 25% was gedaald ten opzichte van gerandomiseerde en niet-uitgenodigde groepen vrouwen (1). De Cochrane-groep schreef in 2000 dat de gerandomiseerde trials niet goed waren, maar in de recentere Cochrane reviews kwam men hier op terug (2, 3). Essentiële trial-publicaties waren niet meegenomen (4); er was geen rekening gehouden met geprotocolleerde screening in de controle-groep van de Canadese studie en zelfselectie (5), en de aanvankelijke mate van trial-kwaliteit verdeling (let wel: er werd niet screeningskwaliteit bedoeld) moest afgezwakt worden.

Naast gerandomiseerd onderzoek is er klinisch en pathologisch bewijs (6) dat met toenemende groei van de tumor als gevolg van groeifactoren het aantal bloedvaten rondom de tumor toeneemt. De kans op positieve lymfklieren en uitzaaiingen wordt daarmee vergroot, proportioneel naar tumorgrootte (en feitelijk dus proportioneel naar omringende vaatgroei). Het wegnemen van de tumor derhalve indien deze nog klein is, verkleint de kans op uitzaaiingen en daarmee borstkankersterfte. Na deze trials is bevolkingsonderzoek vaak regionaal-gewijs geïmplementeerd; in Finland zijn zelfs geboortecohorten gerandomiseerd tussen vroege en late uitnodiging. Evaluaties van deze implementaties tonen ook in de niet-trial setting borstkanker sterfte-reducties van 37-70% aan voor gescreende vrouwen (7).

Vergelijkingen tussen landen niet goed mogelijk

Geografische vergelijkingen van landen leveren weinig bewijs (8). Gerandomiseerd onderzoek, meta-analyses, case-control analyses en gecontroleerde designs staan bovenaan. Toch schrijven Auteur en Bonneux (9): 'Indien georganiseerd bevolkingsonderzoek naar borstkanker grote voordelen biedt boven de dagelijkse praktijk, verwachten we verschillen in trends tussen landen en leeftijdsgroepen die vroeg de voordelen van borstkankerscreening genoten, vergeleken met landen en leeftijdsgroepen die deze niet genoten'.

In de in Autier's paper (10) late invoerders-landen (in de oorspronkelijke BMJ-paper: België, Noorwegen en Ierland) kan echter nog geen effect worden aangetoond. De landen begonnen rond 2003 met screening en de follow-up gegevens lopen tot 2006. Zelfs in Nederland kon pas 8 jaar na de start van het bevolkingsonderzoek borstkanker een significante daling op populatieniveau worden aangetoond (11,12). In de landen van Autier's studie zijn de populaties nog kleiner, zodat met de geobserveerde cijfers in de nieuwe landen simpelweg nog geen effect van screening kan worden aangetoond, ook al is screening daadwerkelijk gestart. Bovendien zijn de Belgische observaties, in tegenstelling tot de Nederlandse data, gedeeltelijk geschat. Autier schrijft: "Specific mortality rates for Belgium were recorded until 1997, after which they became available for Flanders and Brussels until 2006, whereas for Wallonia mortality data were available only for 2004. For Wallonia we estimated mortality rates from 1998 to 2003, and for 2005 and 2006 by linear interpolation calculated with data for 2004 for all the countries and using data from 1989 and 2004 for Flanders and the Brussels region as proxy for time trends in Belgium. We then estimated a national mortality rate for Belgium using regional rates weighted by population size".

Bonneux en Autier berekenen in het NTvG dat er slechts 180 sterfgevallen verschil zit tussen België en Nederland, maar de tabel laat zien dat het er 268 zijn (in NL is er een daling van 2266 naar 1661 (dus 605), en in BE van 2178 naar 1841 (dus 337). Ze negeren daarbij effecten boven de 79 jaar en negeren dat 30% van de vrouwen in België gescreend werd in deze situatie.

Met de geobserveerde cijfers in de nieuwe “Autier-landen” kan dus simpelweg nog geen effect van screening worden aangetoond, ook al is screening daadwerkelijk gestart. Wat overblijft is dus een daling van de borstkankersterfte in deze “nieuwe” landen reeds 10-15 jaar voor start van het bevolkingsonderzoek. Dat is niet nieuw. Uiteraard zijn er hele belangrijke verbeteringen opgetreden in met name adjuvante systemische therapie (13). Berry en anderen toonden in de Verenigde Staten een forse borstkanker sterfte-daling aan in de periode 1975-2000 (14). Dit is in 50% van de gevallen door therapieverbeteringen tot stand gekomen, en in 50% van de gevallen door vroegopsporing. De redenatie die Autier et al. nu aanhouden is dat de sterfte-daling in één land zonder screening procentueel gezien niet gelijk mag zijn met die van een ander land waar screening reeds is ingevoerd. Dit is geen wetenschappelijke vergelijking. ‘Bij de vroege invoerders zouden nu de baten van screening te zien moeten zijn, terwijl bij de late invoerders nog nauwelijks enig effect te verwachten is’. Natuurlijk is er bij de late invoerders effect te verwachten, namelijk door therapie, awareness en opportunistische screening, zoals in Noorwegen in grote mate aanwezig was (15). De suggestie dan wekken dat screening op borstkanker niet effectief is, is onjuist (16).

Wat moet gebeuren is screening evalueren in de vroeg-gestarte landen, maar dat hebben Autier en collegae niet gedaan. Terwijl er zowel voor Nederland als Zweden inmiddels verschillende publicaties zijn die dat wel doen. Wat verder wel opvalt, is dat de afgebeelde vergelijkingen betrekking hebben op de gestandaardiseerde sterfte in alle leeftijdsgroepen, terwijl uiteraard een screeningseffect voor vrouwen die vanaf hun 50^e leeftijd worden uitgenodigd vooral op 55-jarigen en ouder betrekking kunnen hebben. In tabel 2 kunnen wel belangrijke verschillen wel worden gezien: 37% daling (screening Noord-Ierland) vs. 28% (geen screening Ierland), 28% (screening Nederland) vs 21% (geen screening België). Kortom, het effect van screening op borstkanker kan niet in de nieuwe landen worden aangetoond, terwijl tegelijkertijd het effect van screening in de oude landen niet wordt geëvalueerd. Er is geen enkele basale informatie over de borstkankerincidentie, stadia bij ontdekking en gehanteerde therapie over de verschillende jaren tussen de landen.

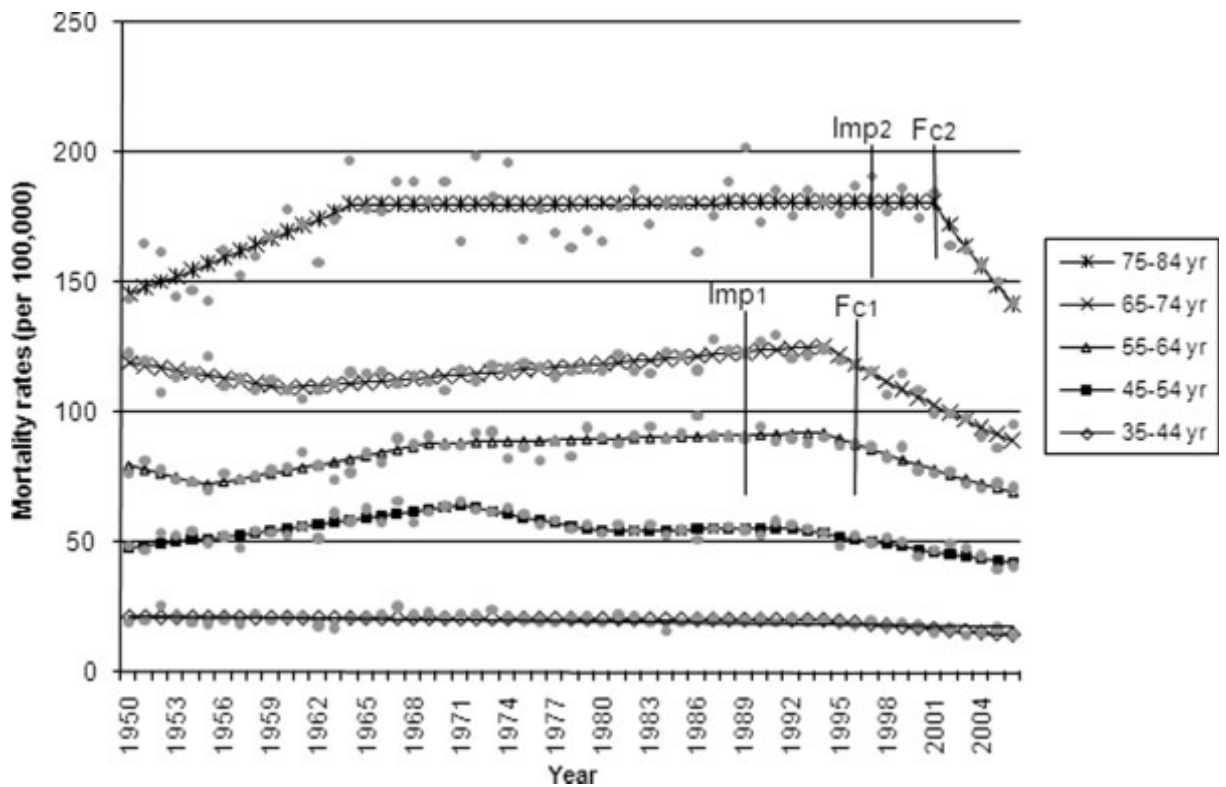
Schatting borstkankersterfte-reductie in Nederland

Het principe van screening is dat als gevolg van de toepassing van een relatief eenvoudige test de diagnose eerder wordt gesteld, vroegtijdige behandeling effectiever is dan late behandeling, en daardoor de persoon langer leeft (of minder nadelige gevolgen ondervindt) dan in de situatie zonder screening. De essentie van screening is dus de stadiumverschuiving, en wat (eerdere) behandeling hierop voor effect heeft. De schattingen voor dit stadiumverschuivingseffect voor Nederland vóór introductie van het bevolkingsonderzoek waren gebaseerd op de toen aanwezige resultaten van gerandomiseerd onderzoek inzake stadiumverschuiving en prognose, en de gedetailleerde screeningsgegevens uit Nijmeegse en Utrechtse proefbevolkingsonderzoeken die een indicatie gaven van de testeigenschappen en mogelijke stadiumverschuiving in de Nederlandse praktijk. Door modellering van het voorkomen en het natuurlijk beloop van borstkanker in Nederland, gecombineerd met deze gegevens uit internationale trials en de Nederlandse pilots omtrent stadiumverschuivings-effecten kon een schatting worden gemaakt voor Nederland: "rond het

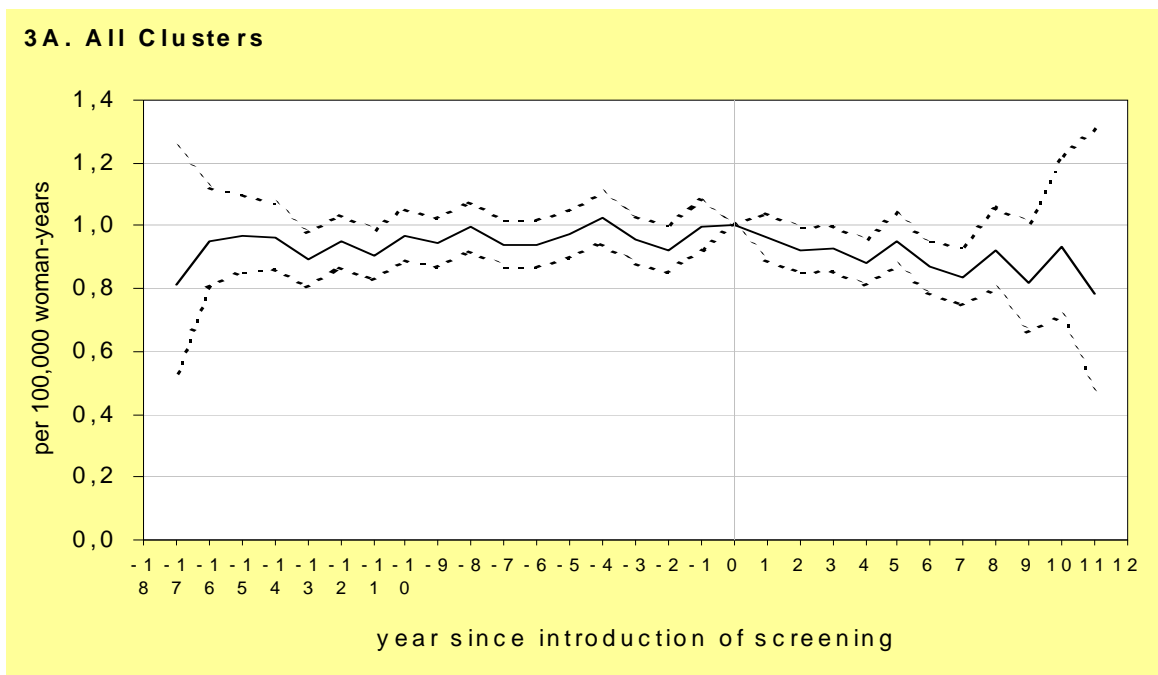
jaar **2015** is er een stabiele borstkankersterftereductie bereikt van 16% (=gepercentueerd op alle borstkankersterfte in Nederland). **In dat jaar** zullen ongeveer 700 vrouwen minder aan borstkanker overlijden dan het geval zou zijn zonder bevolkingsonderzoek. Indien het totaal aan voorkomen sterfgevallen wordt gerelateerd aan de periode van screening (27 jaar in de modellering aangenomen), dan betekent dit een gemiddelde van 630 minder sterfgevallen per jaar" (17). Op dat moment waren de eerste resultaten van buitenlandse trials beschikbaar.

In de jaren daarna kwamen nieuwe resultaten beschikbaar van gerandomiseerd onderzoek (5 Zweedse trials), die opnieuw zijn gemodelleerd (18). De nieuwere resultaten omtrent stadiumverschuiving waren consistent met een 11% groter effect voor vrouwen van 50 jaar en ouder: "using additional trial information, predictions of breast cancer mortality reduction in women 50 years and older might be 11% larger than previously expected, assuming that high-quality mammographic screening can be achieved in nationwide programs". In 2004 konden we ook rapporteren over de laatste (Canadese) trial, die ogenschijnlijk met slechts een 3% verschil tussen de studie-armen weinig effect van screening aantoonde. Met toegang tot alle gedetailleerde data van de trial, en de hoofdonderzoeker als uiteindelijke co-auteur konden we aantonen dat zowel in de studie-arm als in de controle-arm, waarbij gericht klinisch screeningsonderzoek plaats vond door verpleegkundigen (volgens protocol) belangrijke stadiumverschuivingen hadden plaats gevonden t.o.v. een situatie zonder screening. Ook toen was de voorspelling dat de mammografische arm een 11% borstkankersterfte-verschil had geproduceerd ten opzichte van geen screening (5). Er is dus op geen enkele manier sprake geweest van wenselijke aannames en selectief kiezen uit de beschikbare trials, zoals Bonneux en Autier beweren.

Hoewel deze schattingen, trials en proefbevolkingsonderzoeken essentieel zijn geweest vóór de start van het bevolkingsonderzoek is er tijdens lopend bevolkingsonderzoek geen gerandomiseerde geen-screening groep meer voorhanden. Toch zijn er voldoende Nederlandse studies voorhanden die het huidige effect van het landelijk bevolkingsonderzoek in Nederland kunnen schatten en hebben geschat (Figuur 1A en 1B). Figuur 1A laat een eenvoudige trendanalyse zien van de borstkankersterfte in Nederland. Sinds begin jaren zestig vertoont de sterfte onder vrouwen van 55 jaar en ouder een constant patroon van geleidelijke stijging. Er ontstaan pas scherpe (statistisch significante) dalingen enige jaren na start van het bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 50 jaar en ouder, respectievelijk 7 jaar na start van het bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 50-69 (Imp 1) en 4 jaar na start van de uitbreiding voor vrouwen van 75-79 jaar (Imp 2). In figuur 1B is het startpunt van screening in de Nederlandse gemeenten allemaal op punt 0 in de grafiek gezet, en wederom is de borstkankersterfte vóór start vergeleken na start van het bevolkingsonderzoek in de gemeente. Het blijkt dat het knippunt precies rondom die start van screening ligt: een jarenlange 0,3 sterftestijging (per 100.000 vrouwjaren per jaar) is omgezet in een 1,7 daling per jaar (per 100.000 vrouwjaren). Dit was zowel het geval in clusters van laat startende gemeenten (therapie misschien meer effect?) als in vroeg-startende gemeenten. Er kan geen andere verklaring zijn dan dat de toevoeging van systematische borstkankerscreening (in 80% van de doelgroep) in de gemeente tot eerdere diagnoses en betere therapie heeft geleid. Er ontstaat dus een jaarlijks verschil in sterfte van 2 per 100.000 vrouwjaren.



Figuur 1A Otten et al, Int J Cancer 2008



Figuur 1B Otto et al, Lancet 2003

Een andere manier van analyseren is retrospectief terug kijken. In zogenaamde case-control studies worden alle vrouwen die aan borstkanker zijn overleden in een regio

vergeleken met gelijkwaardige vrouwen (gematched op leeftijd, uitnodigingsdatum, etc) die niet zijn overleden aan borstkanker, en geanalyseerd hoeveel vrouwen via het bevolkingsonderzoek gescreend zijn in beide groepen. In inmiddels 3 case-control studies in 3 verschillende regio's in Nederland blijkt de kans om aan borstkanker te overlijden met 50% of meer te zijn gereduceerd (7,12,19). Deze uitkomsten worden ook internationaal gerapporteerd, en zijn derhalve nog groter dan in de (oude) trials werd vastgesteld. Een vierde manier is de zogenaamde "Incidence-Based-Mortality (IBM) studies. In eenvoudige trend-analyses (figuur 1A) wordt de borstkanker mortaliteit na start van het bevolkingsonderzoek nog gedurende een lange periode bepaald door overleden vrouwen die reeds vóór start van het bevolkingsonderzoek waren gediagnosticeerd. In de IBM-studies wordt alleen gekeken naar vrouwen bij wie borstkanker na start van screening is gediagnosticeerd. Inmiddels 16 publicaties (lijst te verkrijgen bij de auteur) laten hier borstkanker sterfte-reducties van 25-30% zien.

Therapie-verbeteringen meegenomen?

Verschillende critici menen dat de ontwikkelingen rondom therapie bij borstkanker niet stil staan, en trekken in twijfel of oude resultaten van bevolkingsonderzoek uit de jaren tachtig nog wel geldig zijn, aangezien de huidige adjuvante therapie (die toen slechts mondjesmaat bestond) veel grotere effecten kent, en dus vroegopsporing minder zou bijdragen. De bovengenoemde analyse van Otto et al., de case-control analyses en de genoemde IBM-studies tonen echter onomstootbaar vast dat screening en eerdere therapie nog effectiever is dan latere ontdekking en therapie. Het zou zo maar kunnen dat de adjuvante therapie bij deze vroegontdekte lesies extra effectief is. Inderdaad was in de oorspronkelijke analyses geen rekening gehouden met belangrijke therapie-effecten anders dan in globale gevoeligheidsanalyses rondom survival en prognose in het algemeen. In 2003 hebben we dit wel gedaan (20) en inmiddels zijn we bezig met een geüpdate analyse, waarbij alle screeningsgegevens 1990-2008 bij de modellering worden meegenomen, en ook de resultaten van daadwerkelijk toegepaste adjuvante therapie en gerapporteerde therapie-effecten in therapie-trials; een voorlopige schatting is nu 683 voorkomen sterfgevallen aan borstkanker in **2008** in Nederland als gevolg van het huidige landelijke bevolkingsonderzoek.

Overdiagnostiek en overbehandeling

Vrouwen die meedoen aan het bevolkingsonderzoek hebben, volgens de laatste inzichten, dus een 50% lagere kans om aan borstkanker te overlijden, dan vrouwen die niet deelnemen. Dat is de informatie die vrouwen zouden moeten lezen, en afwegen tegen de nadelen, zoals overdiagnostiek en overbehandeling. Het is best mogelijk dat in de curatieve gezondheidszorg overbehandeling een groter probleem is dan bij screening, maar omdat het bij het bevolkingsonderzoek om een aanbod gaat bij in principe gezonde personen, is overdiagnostiek een specifiek en belangrijk probleem bij elke vorm van screening. Met overdiagnostiek bedoelen we het detecteren van borstkanker die zonder het bevolkingsonderzoek nooit aan het licht was gekomen, omdat de vrouw (in de vervroegingsfase) aan een andere ziekte overlijdt, of omdat borstkanker in regressie zou kunnen gaan. Met name bij langzaam groeiende ziekte is de kans op overdiagnostiek vergroot.

Bonneux en Autier beweren dat overdiagnostiek door screening wordt ontkend. Dit is echter niet waar. In de allereerste voorspellingen uit 1987 (interimrapport) en 1988 (vraag naar diagnostiek en therapie) ten behoeve van de beleidsadvisering in Nederland werden de extra incidentie en extra behandelingen voor borstkanker reeds geschat. In 1991 werden de gevolgen ervan voor de kwaliteit van leven berekend en internationaal gepubliceerd (21).

In een recent verschenen publicatie (22) analyseren we de mate van overdiagnose nogmaals, nu gebaseerd op alle incidentie-gegevens in Nederland over de periode 1990-2006. Het blijkt dat in 2006 slechts 2,8% van alle borstkankergevallen in Nederland overdiagnose als gevolg van het bevolkingsonderzoek betreft. Ook geeft het artikel weer dat bij te vroege analyses (na start van bevolkingsonderzoek in de implementatiefase) nog geen rekening gehouden kan worden met de verwachte daling van gevallen van borstkanker in de leeftijdsgroep die niet meer voor het bevolkingsonderzoek wordt uitgenodigd (omdat een deel van de borstkankers die anders in die leeftijdsgroep aan het licht gekomen zouden zijn, nu al eerder bij bevolkingsonderzoek is ontdekt). Het artikel laat zien dat een gerapporteerde 60% overdiagnose kijkend naar de incidentie in 1992-1993 consistent is met een uiteindelijk klein aandeel van 2,8% overgediagnosticeerde borstkankers (van alle borstkankers) of 8,9% (van de via bevolkingsonderzoek ontdekte borstkankers) in 2006-7, als het bevolkingsonderzoek echt op gang is.

Referenties

1. International Agency for Research on Cancer. Breast cancer screening. Volume 7. IARC Handbooks of cancer prevention, Lyon, 2002
2. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-134,
3. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD001877.
4. Koning HJ de. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet* 2000;355:80-81
5. Rijnsburger AJ, van Oortmarssen GJ, Boer R, Draisma G, To T, Miller AB, de Koning HJ. Mammography benefit in the Canadian National Breast Screening Study-2: a model evaluation. *Int J Cancer* 2004 Jul 10;110(5):756-62.
6. Horak ER, Leek R, Klenk N, LeJeune S, Smith K, Stuart N, Greenall M, Stepniewska K, Harris AL. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992;340(8828):1120-4.
7. Paap E, Verbeek AL, Puliti D, Paci E, Broeders MJ. Breast cancer screening case-control study design: impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol* 2011 Apr.;22(4):863-9.
8. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D; Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001 Apr;20(3 Suppl):21-35.
9. Bonneux LGA, Autier Ph. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker loont niet Screening heeft nauwelijks invloed op sterfte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3774.
10. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011 Jul 28;343:d4411. doi: 10.1136/bmj.d4411.
11. Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer* 2008 Oct 15;123(8):1929-34.
12. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, Verbeek AL, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. Initiation of

13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011 Aug. 27;378(9793):771-84.
14. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1784-92.
15. Lynge E, Braaten T, Njor SH, Olsen AH, Kumle M, Waaseth M, Lund E. Mammography activity in Norway 1983 to 2008. *Acta Oncol* 2011 Aug. 11 (epub ahead of print).
16. Koning HJ de. Screen evaluation without evaluating screening? Rapid Response, *BMJ* 2011, published online September 12
17. Koning HJ de, van Ineveld BM, van Oortmarsen GJ, Boer R, Collette HJA, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, de Bruijn AE, van Agt HME, de Haes JCJM, van der Zwan L, Koopmanschap MA, Deurenberg JJM, Habbema JDF, van der Maas PJ. De kosten en effecten van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Eindrapport Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, 1990
18. Koning HJ de, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PM, van der Maas PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995 Aug 16;87(16):1217-23.
19. Schoor G van, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, Holland R, Broeders MJ, Verbeek AL. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer* 2011 Mar 15;104(6):910-4. Epub 2011 Feb 22.
20. Vervoort MM, Draisma G, Fracheboud J, van de Poll-Franse LV, de Koning HJ. Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality. *Br J Cancer* 2004 Jul 19;91(2):242-7.
21. Haes JC de, de Koning HJ, van Oortmarsen GJ, van Agt HM, de Bruyn AE, van Der Maas PJ. The impact of a breast cancer screening programme on quality-adjusted life-years. *Int J Cancer* 1991 Oct 21;49(4):538-44.
22. Gelder R de, Heijnsdijk EA, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiol Rev* 2011;33(1):111-21. Epub 2011 Jun 27.