

THEMA

25 JAAR LRCB

BEHOREND BIJ MEMORAD - JAARGANG 18 - NUMMER 2 - ZOMER 2013



Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Radiological Society of the Netherlands



INHOUD

Op de voorpagina: Jan Hendriks

25 jaar Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) – <i>drs.ing. W.A. van der Jagt</i>	22
Geschiedenis LRCB – <i>dr. D.J. Dronkers</i>	23
Roland Holland over Jan Hendriks – Pioniers van de borstkankerscreening – <i>Winnifred van Lankeren</i>	25
Kwaliteit door interactie – felicitaties vanuit het LETB – <i>prof.dr. H.J. de Koning</i>	27
Resultaten van 20 jaar screening: 1990-2010 – <i>prof.dr. G.J. den Heeten en dr. M.J.M. Broeders</i>	29
'Ze missen 1 op 3' – <i>prof.dr. G.J. den Heeten, dr. M.J.M. Broeders en drs. J. Fracheboud</i>	31
25 Jaar evidence-based screening en het LRCB – <i>prof.dr. A.L.M. Verbeek, dr. M.J.M. Broeders en prof.dr. G.J. den Heeten</i>	35
Kwaliteit telt! – <i>ing. T.D. Geertse</i>	41
Bevolkingsonderzoek borstkanker: feiten en fabels – <i>prof.dr. G.J. den Heeten en dr. M.J.M. Broeders</i>	45
Publicaties	47
Borstkankerscreening – een wereld vol dynamiek! – <i>interview Ard den Heeten en Ruud Pijnappel door Annemarie Fioole-Bruining</i>	51
De DENSE trial: borstkankerscreening op maat – <i>dr. W.B. Veldhuis, dr. M.F. Bakker, drs. M.J. Emaus en dr. C.H. van Gils</i>	54

25 jaar Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB)



WIM VAN DER JAGT

Het LRCB bestaat vijftig jaar. Alleszins reden om daar in deze uitgave van MemoRad bij stil te staan. Een bevolkingsonderzoek naar kanker zorgt ervoor dat door vroegdiagnostiek een kwaadaardige ziekte in een vroeg stadium kan worden ontdekt met meer kans op een effectieve behandeling en genezing. De schaduwzijde van bevolkingsonderzoeken is dat het ook betrekking heeft op mensen die niets mankeren.

De uitnodiging voor een bevolkingsonderzoek is, in zekere zin, een inbreuk op de persoonlijke levenssfeer van burgers. Als een uitnodiging op de deurmat valt heeft dat in de meeste gevallen betekenis voor de gene die wordt uitgenodigd, maar ook voor de mensen die er direct omheen staan. Er breekt immers een periode van onzekerheid aan. Het zal toch niet zo zijn dat...

Nadat in de jaren zeventig het bevolkingsonderzoek naar cervixcarcinoom tot stand kwam, heeft het geruime tijd geduurd voordat de overheid en de politiek besloten groen licht te geven voor een bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Een belangrijke voorwaarde daarbij was, dat er een instituut moest komen dat zou toezien op de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek, én dat de artsen en laboranten die het onderzoek deden daarvoor gekwalificeerd moesten zijn.

Mede door de opgedane ervaring in de

pilotonderzoeken op vroegdiagnostiek van borstkanker, die door de radioloog Jan Hendriks rond Nijmegen waren uitgevoerd, lag het in zekere zin voor de hand het kwaliteitsinstituut in Nijmegen te vestigen. In 1988 was de oprichting van het LRCB als onafhankelijk kwaliteitsinstituut een feit.

Het LRCB heeft, in goede verbinding met de beroepsverenigingen, nationaal en internationaal een vooraanstaande positie verworven als kwaliteitsinstituut. Daar zijn we trots op, maar daar hebben we ook hard aan gewerkt en zullen dat ook moeten blijven doen. Eerlijk gezegd is dat maar goed ook. Ondanks alle expertise en deskundigheid die we nodig hebben en verzamelen om kwaliteit te toetsen, moeten we ook blijven beseffen dat het een voorrecht is dat we deze dienende taak mogen doen. Alle burgers die aan een bevolkingsonderzoek deelnemen, moeten er op kunnen vertrouwen dat de uitslag van het onderzoek een zo groot mogelijke betrouwbaarheid heeft. Om op deze wijze daaraan

te mogen bijdragen is niet alleen een voorrecht, maar schept ook de verplichting zich maximaal en met hart en ziel daarvoor in te zetten.

Dat neemt niet weg dat we het vijftigjarige bestaan met deze bijzondere uitgave van MemoRad vieren, waarin we onze inzet mogen laten zien. Ook in een dienende taak kunnen we trots zijn op wat we hebben gedaan.

We zijn van mening dat een onafhankelijke kwaliteitstoetsing voor bevolkingsonderzoeken blijvend scherp in de belangstelling dient te blijven staan. Daar komt veel bij kijken. Wij zijn er klaar voor om daar met hetzelfde enthousiasme aan te blijven werken.

Ik wens u veel leesplezier bij deze uitgave van MemoRad.

Drs.ing. W.A. van der Jagt
voorzitter Raad van Toezicht LRCB

Geschiedenis LRCB



DAAN DRONKERS

Het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) is als kwaliteitsbewaker en opleidingscentrum voor het landelijk bevolkingsonderzoek en centrum voor wetenschappelijk onderzoek feitelijk op hetzelfde moment gaan functioneren als het bevolkingsonderzoek zelf.

Die invoering van het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker heeft een lange voorgeschiedenis gehad. De mammografie werd in ons land geïntroduceerd door het proefschrift van Von Ronnen in 1956: *Het Röntgenonderzoek van de mamma zonder toepassing van contrastmiddelen* [1]. Hiermee werd de sedert 1930 in de wereld verzamelde kennis op dit gebied voor het eerst in ons land toegepast op ruim 100 patiënten.

In 1963 was in de VS het eerste proefbevolkingsonderzoek met mammografie en klinisch onderzoek begonnen, de zgn. Health Insurance Plan (HIP)-studie. Na tien jaar werd hier na vergelijking met een niet-onderzochte groep vrouwen een sterfteverlaging vastgesteld in de onderzochte groep.

In ons land verscheen pas weer een publicatie over mammografie in 1968. A. van der Spek [2] publiceerde toen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een artikel met de futuristische titel *Mammografie als routineonderzoek bij patiënten en als screeningsmethode bij bevolkingsonderzoek*. Met zijn werk aan de VU te Amsterdam was hij een pionier die zijn resultaten vergeleek met de grote mammografisten in de VS, zoals Egan en Gershon-Cohen. Van de 30 afwijkingen die hij als maligne beschouwde, was dit na operatie bij PA-onderzoek in 26 gevallen juist. Van chirurgische zijde kwam uit hetzelfde ziekenhuis in 1970 een kritisch commentaar op dit artikel. Deze auteurs [3] twijfelden erg aan de waarde van mammografie. Zij kwamen tot de conclusie dat de patholoog-anatoom de enige is die de aard van een mammatumor kan beoordelen. Slechts in die gevallen waarin geen tumor voelbaar is, kon bij verdenking op pathologie mammografie nuttig zijn! Wel een aanslag op de hoge verwachtingen die Van der Spek had opgeroepen.

Rond 1970 volgden een aantal Nederlandse radiologen de driedaagse cursus mammografie bij prof. Charles Gros in Straatsburg. Ze kwamen daar onder de indruk van de schitterende mammogrammen die Gros maakte en de diagnostische bevindingen ervan. In 1965 had Gros een uiterst belangrijke bijdrage aan de mammografie geleverd door de introductie van een mammografietoestel met een röntgenbuis met molybdeenanode (de Senographe) in plaats van wolframnanode. Daardoor werd het beeldcontrast verhoogd en dus de diagnostische betrouwbaarheid aanzienlijk vergroot.

De afdeling Röntgendiagnostiek van het Radboudziekenhuis in Nijmegen organiseerde in

1976 onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) een tweedaagse nascholingscursus mammografie, die zoveel belangstellende radiologen trok dat de cursus na enkele maanden nog een keer herhaald werd. Het vertrouwen in de waarde van mammografie nam weer toe, en dit leidde in 1977 tot experimentele plaatselijke proefprojecten met bevolkingsonderzoek in Nijmegen en Utrecht. Nederland was hiermee een van de eerste landen in Europa.

Toen in 1984 uit deze Nederlandse proefonderzoeken en een Zweeds onderzoek van Tabár duidelijk was geworden dat bevolkingsonderzoek met mammografie tot een verlaging van borstkankersterfte bij vrouwen kon leiden, ontstond op verschillende plaatsen de wens naar landelijke screening op borstkanker met mammografie.

In 1986 startte het Integraal Kankercentrum Rotterdam het borst-onderzoek-centrum (BOC) voor vrouwen vanaf 40 jaar. Als zij geen borstklachten hadden konden zij zich hier melden. Behalve mammografie kon er aansluitend ook echografie en cytologische punctie worden verricht. Voor dit onderzoek moesten de vrouwen 55 gulden betalen. Omdat zij zich zelf konden melden kon er niet gesproken worden van een bevolkingsonderzoek.

Na uitvoerig onderzoek rapporteerde dr. E. Borst-Eilers namens de Gezondheidsraad [4] in juni 1987 aan de minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur dat een landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker door middel van mammografie de enige doeltreffende methode is om de aanzienlijke borst-

kankersterfte in Nederland te doen dalen.

In hetzelfde jaar publiceerde de Nationale Raad voor de Volkgezondheid een advies [5] over de organisatorische aspecten van bevolkingsonderzoek naar mammacarcinoom. Een van de kernpunten daarin was de duidelijke scheiding tussen het bevolkingsonderzoek en de voortgezette klinische diagnostiek in een ziekenhuis.

In 1988 stelde het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), in samenwerking met de Nederlandse verenigingen voor Radiodiagnostiek, Patholoog-Anatomen, Heelkunde, Radiotherapie en Huisartsgeneeskunde en de Landelijke Kankercentra, gedetailleerde richtlijnen op voor de kwaliteitsbewaking bij het bevolkingsonderzoek en de nadere diagnostiek, die in samenwerking met het LRCB ontwikkeld moesten worden [6].

In maart 1988 besloot de Ziekenfondsraad tot subsidiëring van het Integraal Kankercentrum Oost (IKO) voor het 'Veld-experiment Borstkankerscreening in Arnhem en omliggende gemeenten'. Daardoor werd het IKO opgedragen het organisatie-model te ontwikkelen voor de gefaseerde invoering van het bevolkingsonderzoek in Nederland. De start van dit experiment in de regio Arnhem op 5 september 1988 is feitelijk de start van de invoering van de borstkankerscreening in Nederland. Met enkele geroutineerde screeningslaboranten van het Nijmeegse project werd in Ziekenhuis Velp na afloop van het dagprogramma op de afdeling Radiodiagnostiek met de screening begonnen [7]. Tevoren waren de ►

röntgenapparatuur en het filmontwikkelproces door medewerkers van het LRCB op kwaliteit gekeurd, en daarna geschiedde dat ook periodiek. Het uitnodigen, de mammo-grafietechniek, verslaglegging, archivering en evaluatie werden overgenomen van het Nijmeegse project. De leider daarvan, dr. J.H.C.L. Hendriks, kwam gedurende enkele maanden drie keer per week het beoordelen van de screeningsmammogrammen doceren. Dat was noodzakelijk omdat die beoordeling echt geleerd moest worden. Het ging hier nu niet om een diagnose maar om selectie: bestaat de kans dat er carcinoom aanwezig is? Met andere woorden: wel of niet doorverwijzen voor verder onderzoek. Het aantal 'screeningspositieven' moest zo klein mogelijk gehouden worden om te voorkomen dat de deelname aan het bevolkingsonderzoek zou afnemen door te veel fout-positieven! Dat betekende immers meer kans op achteraf gezien onnodige operaties, en dat zou vrouwen van deelname kunnen weerhouden!



Jan Hendriks in jonge jaren

Hiermee begon de training van het LRCB in het opleiden van zowel screeningsradiologen als screeningslaboranten. Zelf werd ik de eerste geregistreerde screeningsradioloog.

In de eerste screeningsronde werden per borst zowel de mediolatero-oblique (MLO)-opname als de craniocaudale (CC)-opname gemaakt, bij de vervolgronden alleen de MLO-opname. Dan konden de laboranten beslissen er ook een CC-opname bij te maken. In deze beginjaren deden wij belangrijke ervaringen op. Ten eerste bleek dat in enkele ziekenhuizen die screeningspositieve vrouwen voor nader onderzoek kregen, de bij de screening gevonden afwijking mammo-grafisch niet kon worden teruggevonden. Dit bleek te berusten op onvoldoende mammo-grafiekwaliteit in dat ziekenhuis; meestal was het filmontwikkelproces de oorzaak. Er kan gesteld worden dat de invoering van de

screening met zijn constante hoge technische kwaliteit heeft bijgedragen aan kwaliteitsverbetering van de mammografie in een aantal ziekenhuizen.

Een voor de pioniers teleurstellende ervaring was dat na enkele jaren bleek dat de ontdekking van niet-palpabele carcinoomen bij de screening lang niet altijd levensreddend was. Dat was slechts in ongeveer 30% het geval. De pioniers hadden, toen zij met screenen begonnen, gehoopt op een zeer veel hoger percentage. Een nog frustrerender ervaring was de kennis-making met intervalcarcinomen. Enkele jaren later werd duidelijk dat dit lang niet altijd 'missers' waren. Bijna de helft van de intervalcarcinomen (45%) was retrospectief niet op screeningsmammogrammen te zien, 35% toonde een aspecifiek 'minimal sign', en slechts 15% was bij de screening gemist. Het beoordelen van de foto's vond plaats op de zgn. centrale eenheid, meestal gevestigd op de radiodiagnostiekafdeling van een ziekenhuis, geleid door een coördinerend radioloog. Die was ook verantwoordelijk voor de evaluatie; dat betekende het opvragen van gegevens bij ziekenhuizen van de bevindingen bij screeningspositieve vrouwen. Een enkele keer kwam het voor dat chirurgen eerst niet bereid waren deze informatie te geven. Toen de mobiele screeningseenheden ('mammobiels') in gebruik kwamen is het voorgekomen dat de daarin opgestelde ontwikkelmachine in de winter uitviel door bevriezing.

In 1990 verscheen een gezamenlijk eindrapport van de universiteiten Rotterdam, Utrecht en Nijmegen o.l.v. H.J. de Koning over de kosten en effecten van bevolkingsonderzoek naar borstkanker [8]. Het bevolkingsonderzoek met interval van twee jaar voor vrouwen van 50 tot 70 jaar werd daarin verantwoord geacht. Vooral het natraject werd in hoge mate bepalend geacht voor het uiteindelijke resultaat. Uiteraard kon in die tijd ook een privacyreglement op de registraties van het bevolkingsonderzoek, uitgegeven door het Landelijk Overlegorgaan Kankercentra, niet ontbreken.

Uit het rapport uit 1995 van het LRCB over de kwaliteitscontrole in het Bevolkingsonderzoek Borstkanker [9] blijkt dat er toen al 41 screeningsstations waren. In 1997 was de screening in het hele land beschikbaar. In 1998 werd de doelgroep uitgebreid tot 75 jaar. Er waren toen negen screeningsregio's waarin Integratie Kankercentra en Gemeentelijke Geneeskundige Diensten samenwerkten. In de screeningsorganisaties werkten de radiologen samen met managers. Dat gaf een

enkele keer meningsverschillen, zoals blijkt uit het IKO-jaarverslag van 1988[7]:

'De opstelling van de Ziekenfondsraad, de Stichting voor Sociale Gezondheidszorg en de Nationale Raad voor de Volksgezondheid maakt duidelijk dat zij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker niet zien als een primair medisch-technische aangelegenheid. Het gaat niet om radiodiagnosten die een nieuw instrument tot hun beschikking hebben en nu in staat moeten worden gesteld om dit instrument te gebruiken. De mening komt sterk naar voren dat het bevolkingsonderzoek in de eerste plaats een maatschappelijke activiteit is, die zich richt op een gezonde bevolkingsgroep'.



Laborant in actie bij het bevolkingsonderzoek, omstreeks 1995

Kennelijk beseft men niet dat mammografie een medisch-specialistisch onderzoek is waarvan de uitvoering voorbehouden is aan daartoe opgeleide personen. De NVvR verklaarde daarop dat de radioloog de eindverantwoordelijkheid draagt voor het screeningsproces, en dat zijn inbreng in het management gewaarborgd dient te zijn.

De radiologenteams maakten in de eerste jaren van het bevolkingsonderzoek een leerproces door dat zich uitte in een aanvankelijke daling van het verwijsperscentage bij een gelijkblijvende detectie. Het opkomstpercentage groeide in de eerste tien jaar geleidelijk tot circa 80%, om daarna min of meer constant te blijven. Er kon dus gesproken worden van een bepaalde opkomsttrouw. En dat ondanks het ironische stuk in de NRC van 30 augustus 1995 van Ileen Montijn, waarin zij het vrouwenleed beschrijft door de 'tietenklem'.

In de eerste jaren daalde het verwijsperscentage van ruim 12% naar iets onder de 10%.

De detectie daalde van 6% naar circa 4,5%. In de eerste screeningsronde waren de aantallen verwijzing en detectie het hoogst.

Bij de vervolgscreeningen werden er op den duur wat weinig vroegtijdig ontdekte tumoren gevonden. Ook het detectiecijfer was lager dan in andere landen. Dit was aanleiding tot de zgn. Optimalisatiestudie 1999-2001 [10]. Deze studie richtte zich vooral op de wijze van beoordelen van de mammogrammen. Die diende door twee radiologen te geschieden, onafhankelijk, van elkaar. In veel gevallen bleek de tweede beoordelaar te kunnen zien wat de eerste had gevonden. Dat was onafhankelijk maar niet blind. Verwijzing diende te volgen als een van de beoordelaars dat aangaf. Het ging hier vaak over de evaluatie van zgn. minimal signs. Dit zou gaan leiden tot een hoger verwijscijfer en hogere detectie. Dat doel is inderdaad later bereikt.

Het Landelijk Evaluatie Team Borstkanker (LETB) begon in 1991 met jaarlijkse rapportages, samenwerkend met het LRCB.

Het Landelijk Bevolkingsonderzoek Borstkanker en het LRCB groeiden uit tot een indrukwekkende organisatie die gezien kan worden als een belangrijke bijdrage van de radiologie aan de volksgezondheid.

Dr. D.J. Dronkers
emeritus radioloog

Literatuur

1. Ronnen JR von. Het röntgenonderzoek van de mamma zonder toepassing van contrastmiddelen. Proefschrift Leiden. 3 juli 1956.
2. Spek A van der. Mammografie als routine-onderzoek bij patiënten en als screening-methode bij bevolkingsonderzoek Ned Tijdschr Geneesk 1968;112:453-8.
3. Molenaar JC, Herder-Kroon B den. De praktische waarde van de mammografie voor de chirurg. Ned Tijdschr Geneesk 1970;114:1688-90.
4. Gezondheidsraad. De vroege opsporing van borstkanker. 15 juni 1987.
5. Nationale Raad voor de Volkgezondheid. Advies inzake organisatorische aspecten van bevolkingsonderzoek op borstkanker. 1987.
6. Richtlijnen voor de kwaliteitsbewaking bij een bevolkingsonderzoek op mammacarcinoom: Screening en nadere diagnostiek. Utrecht, juni 1988.
7. Integraal Kankercentrum Oost (IKO). Jaarverslag 1988: 33 e.v.
8. Koning HJ de. De kosten en effecten van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam. Eindrapport 1990.
9. Results of quality control in the Dutch BREAST Cancer Screening Programme, period 1993-1994. LRCB, October 1995.
10. Optimalisatiestudie 1999-2001 LETB en LRCB. Rotterdam/Nijmegen, februari 2002.

*Hold on I feel like your a little to far away
And I remember the beginning, how it was
With your hands on my shoulders, oh my
I hope it never ends*

'Pioneers' van The Lighthouse and The Whaler

Roland Holland over Jan Hendriks

Pioniers van de borstkankerscreening

Een van de leerboeken die een opvallend licht op mijn radiologisch pad heeft geschenen is *'The practice of Mammography'* van Dronkers, Hendriks, Holland en Rosenbusch. Het ligt altijd in de buurt van het verslagstation van het mammadiagnostiekprogramma, en mijn arts-assistenten gebruiken het boek heel vaak, maar hebben slechts een vaag benul van de belangrijke rol die de auteurs van dit standaardwerk hebben gespeeld in de ontwikkeling van de mammadiagnostiek en het bevolkingsonderzoek mammacarcinoom in Nederland. Omdat ik de verhalen slechts uit overlevering ken, maar deze juist wel wil doorgeven aan de volgende radiologische generatie, ben ik afgereisd naar het LRCB in Nijmegen om prof. Roland Holland te interviewen over Jan Hendriks en hun pioniersdagen in dit veld.

Roland Holland kwam in 1976 terecht in Nederland na via Nigeria met zijn familie ontsnapt te zijn uit Hongarije. In eerste instantie moest er een functie gecreëerd worden voor de patholoog, en dat was het kinderoncologiecentrum in het Radboud Ziekenhuis, een vakgebied waarin hij zich in korte tijd in de weekenduren wist bij te scholen via het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Daarbij breidde hij zijn werkzaamheden uit naar de algemene heilkunde. In de tussentijd was in Nijmegen Jan Hendriks gestart met zijn opleiding radiologie onder prof. William Penn. Hendriks was in

het begin van zijn opleiding al geïnteresseerd geraakt in de mammadiagnostiek, vooral na een bezoek aan Straatsburg, waar prof. Charles Gros doceerde. Verder was hij verantwoordelijk voor de kinderradiologie van de afdeling. Roland Holland en Jan Hendriks ontmoetten elkaar via de kinderoncologie, maar ook op basis van de besprekingen van de mammachirurgie die onder de algemene heilkunde viel. Roland Hollands taak was om biopten te vergelijken met de verdachte laesies op het mammogram en de aard van de laesies te bepalen. In een van zijn eerste onderzoeken meldde

hij dat er geen verkalking aanwezig was in een biopt dat genomen was op basis van een radiologisch verslag. De verantwoordelijke van dit verslag, de jonge radioloog Jan Hendriks, ging deze nieuwe bijdehante patholoog opzoeken die waagde zijn expertise in twijfel te trekken. Ze ontmoetten elkaar in de gang, en na een stevige woordwisseling besloten ze dat ze op dezelfde lijn zaten en dat het waarschijnlijk een fout van de chirurg was; hij had een verkeerd stukje weefsel ingestuurd om te testen.



Roland Holland, Henny Rijken en Jan Hendriks

In 1975 werd op initiatief van William Penn in Nijmegen experimenteel borstkankerscreening gestart op basis van mammografie, met Jan Hendriks als projectleider. Roland Holland raakte via de pathologie betrokken bij het project, waarna een professionele werkrelatie uitgroeide tot een vriendschapsband voor het leven.

Holland, Hendriks en de jonge laborante Henny Rijken begonnen samen te werken om de relatie tussen het mammogram en de pathologische bevindingen te begrijpen, en leerden ondertussen veel over elkaars werk. Holland zelf werd bedreven in het beoordelen van de mammogrammen, terwijl Jan Hendriks en Henny Rijken de pathologie van mammatumoren onder de knie kregen. “Ze noemden ons de trojka. We hebben samen cursussen gemaakt, samen wetenschappelijke projecten en publicaties gedaan. We kwamen na ons gewone werk terug in het ziekenhuis om 9 uur in de avond en werkten twee tot drie uur 's nachts door, zonder dat iemand ons stoorde”. Roland Holland vertelt dat Jan Hendriks van zijn vrouw Trudy vervolgens wel voor een bepaald tijdstip 's avonds weer thuis moest zijn, want anders liet ze hem niet meer binnen!

Naar aanleiding van het experimenteel bevolkingsonderzoek met mammografie promoveerde Jan Hendriks in 1982.

In 1990, op basis van de sterfbedaling in Nijmegen en Utrecht van circa 30%, gaf de Ziekenfondsraad goedkeuring aan een nationaal borstkanker-screeningsprogramma voor vrouwen van 50-69 jaar met een twee jaar interval, maar het duurde tot 1997 om dit uit te breiden over het gehele land. In 1998 werd de bovenste leeftijdsgrens verhoogd tot 75 jaar.

In 1988 werden Roland Holland en Jan Hendriks benoemd tot directeurs van het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) aan de Radboud Universiteit Nijmegen, verantwoordelijk voor de opleiding en kwaliteitsborging van het landelijke bevolkingsonderzoek. Jan Hendriks verdeelde zijn tijd tussen zijn radiologische werkzaamheden in het Radboud Ziekenhuis en het LRCB.

Een van de belangrijkste onderdelen van het opzetten van het screeningsprogramma was de kwaliteitscontrole die hier parallel aan ontstond. De kwaliteitscontrole behelst het vaststellen van de normen en de hieruit volgende visitaties van de screeningscentra. Controle op de kwaliteit van de gebruikte apparatuur en het opleiden van het screeningspersoneel door middel van door Jan Hendriks, Roland Holland en Henny Rijken opgezette cursussen, waarbij Henny de training van de laboranten vorm gaf. Elke laborant en radioloog in het land moest deze training doorlopen voordat zij mochten werken in het landelijk bevolkingsonderzoek.

De hoge kwaliteitseisen die het LRCB stelt hebben ervoor gezorgd dat de kwaliteit van de mammografie ook in de Nederlandse ziekenhuizen enorm is toegenomen om gelijke tred te houden met de screening. Het komt nu niet meer voor dat een afwijking die geconstateerd is bij het bevolkingsonderzoek, op basis van gebrek aan kwaliteit niet in het verwezen ziekenhuis gereproduceerd kan worden.

Gedurende vele jaren had Nederland het laagste verwijscijfer van een screeningsprogramma in de wereld – tot 1999 was het lager dan 1%. Een van de laatste artikelen waaraan Hendriks en Holland werkten in samenwer-

king met de epidemiologen in Nijmegen en Rotterdam, was om te kijken naar de vermoedelijke omvang van de gemiste kankers en te berekenen hoeveel van deze tumoren al eerder zouden kunnen worden gedetecteerd als er een wat ruimere verwijzingsstrategie wordt gehanteerd.

Jan Hendriks heeft altijd het belang benadrukt van hoge kwaliteit – zowel technisch, met betrekking tot apparatuur en insteltechniek, als medisch, op basis van beoordelingscriteria; beide een absolute voorwaarde om met screening levens te kunnen redden.

Als onderdeel van de kwaliteitscontrole bezoekt een team van het LRCB ieder screeningscentrum om de drie jaar. Zij beoordelen de gegevens over het aantal en de karakteristieken van de gedetecteerde tumoren, zoals tumorgrootte, ziektestadium, etc. Ook wor-



den de intervalekankers, die niet waren ontdekt door screening, geëvalueerd. “We kijken naar de voorgaande mammogrammen en beoordelen of de kanker al vroeger ontdekt had kunnen worden. Veel intervalekankers zijn zeer snel groeiende, waarbij er niets te zien was op de vorige screening. In sommige gevallen is retrospectief een ‘minimal sign’ te zien, en sommige tumoren worden gewoon gemist tussen de duizenden normale gevallen; een onontkoombaar verschijnsel van een screeningsonderzoek. Tijdens de visitaties wordt gediscussieerd over de mogelijkheden om de resultaten steeds verder te verbeteren”.

Jan Hendriks' expertise en inzet bleven niet onopgemerkt buiten Nederland. Jan Hendriks beschouwde het als zijn plicht zijn kennis en ervaring door te geven aan anderen. Hij heeft dan ook honderden voordrachten en cursussen gegeven in binnen- en buitenland. Dit bracht hem in alle werelddelen. Hij was de onmisbare medeauteur van meer dan 100 wetenschappelijke publicaties op het gebied van de mammografie. Wetenschappers van verschillende disciplines zijn op gegevens verkregen uit zijn werk gepromoveerd. Verder werkte hij mee aan hoofdstukken in leerboe-

ken over mammografie in verschillende talen. Hij heeft langdurig bestuursfuncties vervuld in commissies en werkgroepen van organisaties op het gebied van borstkanker in Nederland en in het buitenland en was betrokken bij enkele Europese wetenschappelijke mammatijdschriften. In Duitsland was hij als zeer gewaardeerd adviseur betrokken bij de Planungsstelle Mammographie-Screening voor de Bondsrepubliek in Keulen en het Zentrum für Medizinische Diagnosesysteme und Visualisierung (MEVIS) van de universiteit in Bremen. Vooral in Duitsland heeft hij veel mammografisch ontwikkelingswerk gedaan door het geven van tientallen instructiecursussen, samen met Roland Holland en Henny Rijken. Verder heeft hij een rol gespeeld bij de ontwikkeling van EUREF (the European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services).

Ten slotte benadrukt Roland Holland het feit dat Jan Hendriks zeer geliefd was bij vakgenoten en zijn naaste medewerkers. Ook bij de ‘Boezemvrienden’, een club van screeningsradiologen van het eerste uur, maar tevens bij iedereen die betrokken was bij Jan Hendriks' werk.

Jan Hendriks en Roland Holland hebben in 1993 via de Rijksuniversiteit te Leiden de Henny C. Dirven Prijs ontvangen voor hun onderzoek naar borstkankerscreening. Naast erelid van de NVvR werd Hendriks in 2002 benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw, een bijzondere onderscheiding. Eind januari 2003 ging Jan Hendriks met pensioen. Graag was hij nog jaren doorgestaan met werk voor het LRCB, onderzoek, opleiden en adviseren op het gebied van mammografie en screening. Het was hem echter niet gegeven; hij overleed in 2004 op 63-jarige leeftijd.

Op de vraag aan Roland Holland of als Jan Hendriks in 1975 een ander medisch project onder zijn hoede had gekregen dat even geslaagd was geweest, antwoordde hij: “Hij had zeker bij een ander project eveneens enthousiast betrokken kunnen raken; met het bevolkingsonderzoek hadden we natuurlijk de tijdgeest mee, maar ook een andere uitdaging had iemand als Jan tot een succes gemaakt!”.

Winnifred van Lankeren
redactie MemoRad

Kwaliteit door interactie Felicities vanuit het LETB



HARRY DE KONING

Het is maart 1987. Als onervaren junior woon ik voor het eerst de MACEA-vergadering bij: belangrijke personen uit Nijmegen, Utrecht en Rotterdam vergaderen in Utrecht om in een recordtempo van een halfjaar een modelanalyse van de kosten en effecten van een landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland in concept gereed te hebben. MACEA: MAMMA Cost-Effectiveness Analysis. Het is de eerste keer dat ik Jan Hendriks ontmoet, de ‘godfather’ van mammografische screening in Nederland en grondlegger van het huidige

Landelijk Evaluatie Team Borstkanker (LETB)

Beschrijving: Jaarlijkse verzameling van geaggregeerde gegevens van regionale screeningsorganisaties en kankerregistraties van het CBS over uitvoering / resultaten van het bevolkingsonderzoek, over borstkankerincidentie, -therapie en -sterfte. Analyse van landelijk samengevoegde bestanden en jaarlijkse rapportage. De gegevens worden jaarlijks in elektronische vorm volgens gedefinieerde evaluatietabellen door de regio's geleverd. Voor de informatie afkomstig van de screeningsregio's zijn deze tabellen als query in het geautomatiseerde informatiesysteem opgenomen.

Gebruiksdoel: Monitoren en evaluatie van effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB). Hij verbaast me met zijn eerste statement: “Eigenlijk zouden we van alle vrouwen bij wie we borstkanker vroegtijdig ontdekken, een bloemetje moeten krijgen”. Later begreep ik wat hij ermee wilde zeggen.

Het is de start van een enorm belangrijke, eneroverende, soms politieke samenwerking tussen verschillende expertgroepen: Nijmegen met zijn radiologische, radiografische en technische inbreng, en Rotterdam met zijn screenings- en

modelexpertise, waarmee belangrijke verbanden tussen uitkomsten en voorspellingen van scenario's gemaakt kunnen worden. Het interimrapport uit 1987 is de basis voor het bevolkingsonderzoek anno 2013. Het is ook de najaarsvakantie, die volledig langs me heen gegaan is.

Na het eindrapport uit 1990 wordt het bevolkingsonderzoek langzaam in zo'n zeven jaar uitgerold over Nederland. In de loop van de jaren is de radiologische inbreng ►



Ard den Heeten en Piet van Kalken, Raad van Bestuur LRCB

van Jan, de pathologische knowhow van Roland Holland en de laboranteninbreng van Henny Rijken onmisbaar voor Nederland. Het Europese laagste verwijsperscentage, gekoppeld aan een redelijke detectie van vroegtijdige stadia, is linea recta op dit trio terug te brengen. De landelijke evaluatie krijgt gestalte vanuit Rotterdam met de oprichting van het LETB, het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker, door op systematische manier kerngegevens te verzamelen vanuit de regio's en internationale calibraties op screeningstrials en projecten vorm te geven. Nieuw in dit onderzoek was dat tevoren in detail was uitgerekend welke 'opbrengst' in de zin van vroegtijdig opgespoorde gevallen van borstkanker te verwachten is, hoe de te verwachten verdeling van ziektestadia bij de opgespoorde vrouwen is en welke sterftereductie op langere termijn verwacht kan worden. Het is daardoor mogelijk van meet af aan, ook in de visitaties van het LRCB, de feitelijke resultaten van het bevolkingsonderzoek en de kostenontwikkeling naast de verwachtingen te leggen en direct vast te stellen of er afwijkingen zijn. Wanneer deze er zijn, kan binnen het ontwikkelde systeem van kwaliteits- en effectbewaking worden gezocht naar de oorzaak ervan. Vervolgens kan op goede gronden worden besloten of bijsturing gewenst is. De eerste jaren lopen zeer voorspoedig, en rond 1998 kan worden besloten het bevolkingsonderzoek uit te breiden voor vrouwen van 70-74.

De grootste concrete samenwerking is de Optimalisatiestudie in 1999-2001. Met drie deelonderzoeken probeerden het LRCB en het LETB te zien of het mogelijk was verdere verbetering van detectie en stadiumverdeling te behalen. Het betrof empirische studies naar

de rol van laboranten, naar minimal signs, naar leesmethoden en een vergelijking met buitenlandse radiologen, naar voorspellende mammografische kenmerken en naar CC-opnamen. Dit laatste is recent nog opnieuw door de Gezondheidsraad beoordeeld, waarbij het LETB voorspellingen van gezondheidswinst en mogelijke nadelen kwantificeert, mede op geleide van radiologische data en expertise van het LRCB of internationale studies. Vooral de toename in het verwijscijfer en detectie is een direct gevolg van deze gezamenlijke Optimalisatiestudie.

Nu reeds geruime tijd zijn we een duidelijk nieuwe fase van samenwerking ingegaan; met de komst van Ard den Heeten en Piet van Kalken, met de continue inzet van Mireille Broeders, en recent Ruud Pijnappel, is het LRCB en de samenwerking met het LETB op een nog hoger plan getrokken. De enorme kennis, betrokkenheid, enthousiasme, duale vooropleiding ook in de kliniek, zijn leergierigheid en aimabele persoonlijkheid maken Ard tot de ideale leider van dit belangrijke orgaan.

Wat mij nog steeds het meest verbaast, is dat de kwaliteitsbewaking en de evaluatievragen nog steeds opportuun zijn na zoveel jaren: is de bovenste leeftijdsgrens nog steeds correct? Bij welk verhoogd risico zou een jonge vrouw ook in aanmerking kunnen komen? Is er een ander beleid voor vrouwen met dense borsten noodzakelijk? Wat is de invloed van comorbiditeit? Vinden we meer laaggradige tumoren bij digitale screenings? Wat is de mate van overdiagnose en de verhouding van voor- en nadelen?

De vragen geven duidelijk aan dat het een continue wisselwerking is tussen data-

analyses, radiologische beelden, interpretaties en afwegingen en voorspellingen. Naar schatting hebben we deze maand dan ook onze 200ste vergadering tussen LETB en LRCB-leden. Zullen we er nog eens 200 volmaken? Wanneer is continue evaluatie, kwaliteitsbewaking en deze interactie tussen verschillende experts niet meer nodig? Het lijkt mij ook in de nabije toekomst nog van cruciaal belang: als we gaan naar nog meer geïndividualiseerde programma's, als andere testen veelbelovend lijken, als het beleid rond screening en uitnodigen liberaler zou worden, als social media en internet hoofdinformatie worden, als therapie en genetica de rol van vroegopsporing weer anders kunnen gaan beïnvloeden, als...

Referentiecentra voor kwaliteitsbewaking en evaluatiecentra lijken een interessante ontwikkeling te hebben doorgemaakt, en 'future-ready' te zijn. De vrouw op straat verwacht dat ook van Nederland, zodat ze – als ze de informatie over voor- en nadelen heeft afgewogen – het gratis staatslot met een gerust hart kan aannemen, en de screeningsuitslag kan afwachten.

Prof.dr. H.J. de Koning

arts-epidemioloog
voorzitter Landelijk Evaluatie Team
Borstkanker Erasmus MC, in samenwerking
met UMC St Radboud Nijmegen

Resultaten van 20 jaar screening: 1990-2010



ARD DEN HEETEN



MIREILLE BROEDERS

In Nederland bestaat het centraal georganiseerde bevolkingsonderzoek naar borstkanker sinds 1990. Vrouwen tussen de 50 en 74 jaar worden elke twee jaar uitgenodigd voor een mammografisch screeningsonderzoek. De organisatie van het bevolkingsonderzoek ligt in handen van vijf regionale screeningsorganisaties. De coördinatie wordt uitgevoerd door het RIVM, in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Verder zijn er twee onafhankelijke instanties betrokken bij het bevolkingsonderzoek: het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) te Nijmegen, dat zich met de kwaliteitsbewaking bezighoudt, en het Landelijk Evaluatie Team Borstkanker (LETB), met het secretariaat in Rotterdam, dat de monitoring en evaluatie uitvoert.

December 2012

Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB)

Tabel 1 Aantallen en indicatoren in relatie tot het bevolkingsonderzoek naar borstkanker 1990-2010
Table 1 Numbers and indicators in relation to the breast cancer screening programme in the Netherlands 1990-2010

	1990-1997 ¹	1998-2005	2006	2007	2008	2009	2010	1990-2010
Doelgroep per jaar (x 1000) ² Targeted per year (x 1000) ²	733-813	1.021-1.145	1.164	1.183	1.204	1.227	1.250	--
Uitnodigingen Invitations	4.071.120	8.127.550	1.083.050	1.108.163	1.120.828	1.121.185	1.193.413	17.825.309
Totale deelname Overall attendance	78,2%	79,7%	81,8%	82,4%	82,0%	81,5%	80,7%	80,0%
Heruitnodiging binnen 24 ± 2 maanden Re-invitation within 24 ± 2 months	--	0,0%	77,1%	78,3%	73,9%	75,2%	72,7%	--
Deelnametrouw ³ Re-attendance ³	91,8%	92,5%	93,8%	93,8%	93,4%	93,1%	92,6%	92,7%

Door de vergrijzing en de babyboomgeneratie is de doelpopulatie voor screening in de loop van de jaren sterk toegenomen. Daarnaast werd in 1998 het bevolkingsonderzoek uitgebreid met de leeftijdsgroep 70-74 jaar. Over de totale periode van twintig jaar zijn bijna 18 miljoen uitnodigingen verstuurd. In 2010 waren er 2,5 miljoen vrouwen in de leeftijd van 50-74 jaar, van wie de helft werd uitgenodigd. De opkomst ligt al jaren rond de 80%. In de afgelopen jaren lijkt de opkomst licht te dalen, een tendens die te zien is in alle screeningsronden, leeftijdsgroepen en screeningsregio's. Vooralsnog is hier geen duidelijke oorzaak voor aan te wijzen, maar gaat het om een combinatie van factoren die alle bijdragen aan een iets lagere opkomst. De deelnametrouw neemt eveneens iets af, maar is nog steeds ruim boven de 90%.

	1990-1997 ¹	1998-2005	2006	2007	2008	2009	2010	1990-2010
Screeningsonderzoeken ⁴ Screen examinations ⁴	3.128.241	6.485.419	886.025	911.547	918.578	911.441	961.765	14.203.016
- eerste / initial	47%	15%	13%	12%	12%	12%	12%	21%
- vervolg / subsequent < 2,5 jaar	51%	79%	83%	84%	84%	84%	84%	75%
- vervolg / subsequent ≥ 2,5 jaar	1,6%	6,1%	4,0%	4,0%	4,1%	4,0%	4,4%	4,5%
- digitaal / digital (% van totaal / % of total)	--	2,6%	4,8%	7%	10%	42%	94%	11%
Gemiddeld screeningsinterval (maanden) Mean individual screen interval (months)	24,1	24,3	24,2	24,6	24,7	24,7	24,7	24,4
Einduitslag screening bekend Final screen result known	97,7%	98,8%	99,0%	97,8%	99,0%	98,9%	98,2%	98,1%

In de opbouwfase van het landelijk bevolkingsonderzoek, 1990-1997, bestond bijna de helft van de onderzoeken uit eerste screeningsonderzoeken. Inmiddels bevindt het programma zich in een stabiele fase, waarin het aandeel eerste onderzoeken op 12% ligt. Van de vervolgonderzoeken werd in 2010 84% uitgevoerd binnen een interval van 2,5 jaar, terwijl er bij ruim 4% meer dan 2,5 jaar tussen twee screeningsonderzoeken zat. Sinds 2009 is er vaart gezet achter de volledige digitalisering van het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Daaraan voorafgaand kunnen we dus spreken over een grotendeels analoge vorm van mammografisch onderzoek in de periode 1990 tot 2007. In 2010 werd 94% van de screeningsonderzoeken uitgevoerd met digitale mammografie.

	1990-1997 ¹	1998-2005	2006	2007	2008	2009	2010	1990-2010
Verwijscijfer per 1000 gescreende vrouwen <i>Recall (referral) rate per 1000 women screened</i>	9,9	12,8	16,1	18,0	18,2	19,1	20,2	13,9
Verwijsadviezen opgevolgd (v.a. 2002) <i>Response to recall (referral) (as of 2002)</i>	--	99,5%	99,6%	99,7%	99,7%	99,7%	99,7%	99,6%
Fout-positieve uitslagen per 1000 gescreende vrouwen <i>False positive results per 1000 women screened</i>	5,1	8,1	10,3	12,1	12,3	12,5	14,3	8,5
- na niet-invasieve diagnostiek per 1000 gescreende vrouwen <i>after non-invasive assessment per 1000 women screened</i>	2,4	4,6	6,5	7,6	8,2	7,9	8,9	5,0
- na invasieve diagnostiek per 1000 gescreende vrouwen <i>after invasive assessment per 1000 women screened</i>	2,5	3,2	3,7	4,0	4,0	4,4	5,0	3,3

Van alle screeningsuitkomsten heeft het verwijscijfer in de afgelopen twintig jaar de grootste verandering doorgemaakt. Bij de start van het bevolkingsonderzoek is men heel terughoudend geweest met het verwijzen van vrouwen voor nader onderzoek, uit angst voor te veel fout-positieve uitslagen. Het verwijscijfer lag in deze periode, 1990-1997, rond de 10 per 1000. Rond het jaar 2000 werd echter geconstateerd dat het aantal door screening ontdekte borstkankers achterbleef bij de verwachtingen. Op basis van resultaten uit de zogenaamde optimalisatiestudie is toen ingezet op een geleidelijke verhoging van het verwijscijfer naar 20 per 1000. De digitalisering heeft daarin het laatste zetje gegeven. Door de gestage groei van het aantal vrouwen dat wordt doorverwezen is de detectie toegenomen, maar duidelijk te zien is dat ook het aantal fout-positieve uitslagen sterk is toegenomen, van 5 per 1000 in de periode 1990-1997 tot ruim 14 per 1000 in 2010. Daarbij kan in de meeste gevallen volstaan worden met niet-invasieve diagnostiek na verwijzing (9 per 1000) en is bij een kleiner deel van de verwezen vrouwen invasieve diagnostiek noodzakelijk (5 per 1000 vrouwen).

	1990-1997 ¹	1998-2005	2006	2007	2008	2009	2010	1990-2010
Screeningscarcinomen <i>Screen-detected cancers</i>	14.966	31.707	4.582	4.999	5.110	5.198	5.646	72.208
Borstkankerdetectie per 1000 gescreende vrouwen <i>Breast cancer detection per 1000 women screened</i>	4,8	4,9	5,2	5,5	5,6	5,7	5,9	5,1
PPV ⁵ verwijsadvies <i>PPV⁵ recall (referral recommendation)</i>	48%	38%	32%	30%	31%	30%	29%	36%
In-situ carcinomen (DCIS) <i>Ductal carcinomas in situ</i>	14,3%	14,1%	15,8%	15,1%	14,8%	17,2%	20,4%	15,1%
Invasieve carcinomen <i>Invasive breast cancers</i>	83,7%	84,3%	82,8%	83,2%	84,3%	81,0%	78,7%	83,3%
Tumormorfologie onbekend <i>Tumour morphology unknown</i>	2,1%	1,6%	1,5%	1,7%	0,9%	1,7%	0,9%	1,6%

Door de toename in het verwijscijfer is de detectie van borstkanker toegenomen van 4,8 per 1000 in de beginperiode tot bijna 6 per 1000 in 2010. Dat betekent dat er tot en met 2010 inmiddels ruim 72.000 carcinomen door screening zijn ontdekt. De keerzijde van een hoger detectiecijfer is terug te zien in de daling van de positief voorspellende waarde (PPV). Waar in de beginperiode bij elke tweede verwijzing borstkanker werd gevonden (PPV 48%), is dit nu bij elke vierde verwijzing het geval (PPV 29%).

Van de carcinomen die gevonden worden bij screening is een steeds groter deel niet invasief. Zeker sinds de digitalisering is het aandeel ductale carcinomen *in situ* (DCIS) toegenomen tot inmiddels ruim 20%. Onderzoek bij de digitale pilots heeft laten zien dat het in deze toename gaat om klinisch relevante tumoren; er is verhoudingsgewijs geen grotere toename in laag-gradig DCIS, eerder in hoog-gradig DCIS. Van de invasieve tumoren is bijna 70% kleiner dan 20 mm en lymfkliernegatief bij diagnose. Het stadium van de in de screening gevonden mammacarcinomen is aanzienlijk gunstiger dan in de symptomatische groep. Dit is ook een van de belangrijkste redenen waarom de overleving ook veel beter is, zoals de tabel hieronder vermeldt.

	1990-1997 ¹	1998-2005	2006	2007	2008	2009	2010	1990-2010
(Gemiddelde) Totale kosten per jaar (mln €) <i>(Average) Annual total cost (million €)</i>	18,5	38,2	45,6	49,1	50,9	51,7	55,0	33,6
Kosten per onderzoek (€) <i>Cost per screen examination (€)</i>	47,43	44,23	51,41	53,77	55,39	56,76	56,38	50,45

De kosten die het totale bevolkingsonderzoek met zich meebrengt zijn al jaren, gecorrigeerd voor inflatie, stabiel. Absoluut gezien bedroegen de kosten in 2010 55 miljoen. Dit bedrag is ongeveer 0,3% van de uitgaven aan de ziekenhuiszorg en komt overeen met ongeveer 3,50 euro per hoofd van de bevolking. Het screeningsonderzoek kost per deelnemer 56 euro, waarbij er per jaar ongeveer 1 miljoen vrouwen worden gescreend.

	1990-1997 ¹	1998-2005	2006	2007	2008	2009	2010	1990-2010
Invasieve borstkankerincidentie /100 000 (ESR) ⁶ <i>Invasive breast cancer incidence /100 000 (ESR)⁶</i>	279,6	305,6	316,0	329,3	330,4	325,3	329,8	300,6
In-situ borstkankerincidentie /100 000 (ESR) ⁶ <i>In situ breast cancer incidence /100 000 (ESR)⁶</i>	26,5	39,6	44,6	47,6	49,0	56,3	64,7	37,7
Borstkankersterfte /100 000 (ESR) ⁶ <i>Breast cancer mortality /100 000 (ESR)⁶</i>	91,6	77,4	71,6	67,0	70,4	64,7	65,2	80,5
Borstkankersterfte t.o.v. 1986/88 (50-74 jaar) <i>Breast cancer mortality comp. with 1986/88 (50-74 years)</i>	--	--	-24,0%	-28,8%	-25,2%	-31,3%	-30,7%	--
Borstkankersterfte t.o.v. 1986/88 (55-79 jaar) ⁷ <i>Breast cancer mortality comp. with 1986/88 (55-79 years)⁷</i>	--	--	-23,9%	-28,1%	-24,4%	-31,0%	-29,9%	--

De vroege start van het bevolkingsonderzoek in 1990 heeft te maken met de hoge incidentie van het mammacarcinoom in Nederland. Maar ook in recente jaren zien we steeds meer nieuwe diagnoses van borstkanker. Dit heeft enerzijds te maken met een verhoging van incidentie door veran-

deringen in risicofactoren, maar anderzijds met de veroudering van de vrouwelijke populatie en de babyboomgeneratie. De recente toename van de *in-situ* borstkankerincidentie kan grotendeels worden verklaard door de introductie van digitale mammografie.

Ten aanzien van de sterftereductie binnen de gehele doelpopulatie lijken we inmiddels in een stabiele fase te zijn gekomen, met een reductie van ruim 30% ten opzichte van de periode 1986-88. Hierbij gaat het om zowel gescreende als niet gescreende vrouwen. Ook in de later ingestroomde groep van oudere vrouwen zien we een forse mortaliteitsreductie. Uit berekeningen blijkt dat in Nederland jaarlijks 775 vrouwen niet overlijden aan borstkanker dankzij de screening. De verwachting is dat dit aantal in de toekomst nog verder zal oplopen tot bijna 1000 per jaar. Eén voorkomen borstkankeroverlijden voegt gemiddeld 16 levensjaren toe. Voor een individuele vrouw die meedoet aan de screening is de kans om aan borstkanker te sterven 50% lager dan voor iemand die niet meedoet. Of de sterftereductie bijvoorbeeld door de recente invoering van de digitale mammografie nog verder gaat toenemen is een vraag die pas over jaren beantwoord kan worden.

CONCLUSIE

Nu, 35 jaar na de eerste pilots en 22 jaar na de start van het bevolkingsonderzoek, is screening naar borstkanker in Nederland 'a fact of life'. In algemene zin zien we over de periode 1990-2010 een verbetering van de screeningsuitkomsten en een verbeterde efficiëntie van de screening – en dat bij het stabiel blijven van de kosten. Onder strikt gecontroleerde omstandigheden, zoals in Nederland, is de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek uitstekend, is de balans tussen voor- en nadelen zeer acceptabel, en zijn de kosten relatief gering.

Bron: LETB rapportage 2012, adebruijn@erasmusmc.nl

Prof.dr. G.J. den Heeten

radioloog, AMC Amsterdam en LRCB Nijmegen

Dr. M.J.M. Broeders

epidemioloog, UMC St Radboud Nijmegen en LRCB Nijmegen

'Ze missen 1 op 3'



ARD DEN HEETEN



MIREILLE BROEDERS



JACQUES FRACHEBOUD

Je hoort regelmatig de uitspraak dat in de screening 1 op de 3 tumoren wordt gemist. Een dergelijk geluid was ook te horen medio 2012 in het programma Nieuwsuur. Misschien is dit een goed moment om aan het punt van de fout-negatieve uitslagen nog eens wat aandacht te geven.

Borstkankerscreening is een continu proces op populatieniveau. Op individueel niveau is het een onderzoek dat eens in de twee jaar plaatsvindt. We zijn uiteraard niet in staat om elke twee jaar op dezelfde dag 1 miljoen vrouwen te screenen. Dat zou een enorme verspilling zijn, maar het is wel een goed model om eens naar de regelmatig opduikende uitspraak 'ze missen 1 op de 3 tumoren' te kijken. Om het niet al te ingewikkeld te maken laten we de DCIS buiten beschouwing.

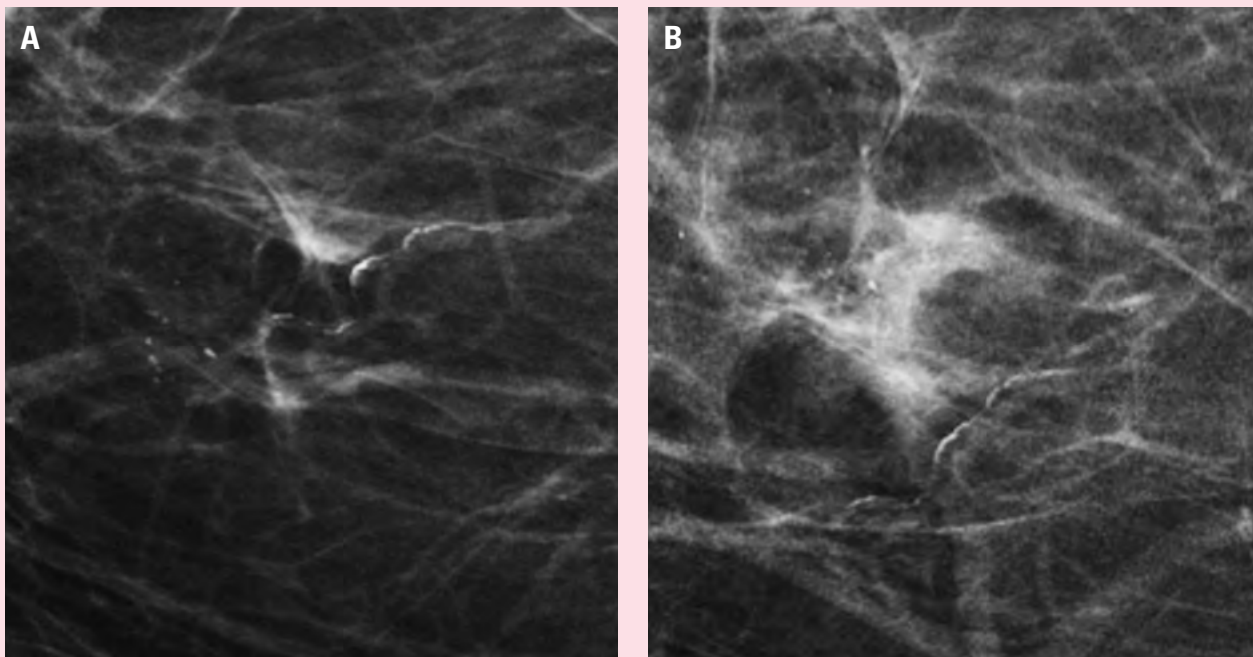
HET VERSCHIL TUSSEN MAMMOGRAFISCHE SENSITIVITEIT EN PROGRAMMASENSITIVITEIT

We weten allemaal dat er veel verschillende soorten borstkanker zijn en dat er wellicht nog veel meer verschillende groeisnelheden

van die tumoren zijn. Als je dan iets wilt zeggen over de sensitiviteit van de screeningstest (mammografie), moet je eerst definiëren wat er van die test wordt verwacht. Daarbij is de balans tussen het aantal gevonden tumoren en het aantal onterechte uitslagen essentieel.

In de ideale wereld verwacht je dat een test alleen terecht-positieven en geen fout-positieven vindt. De vraag komt dan naar voren: wat is een terecht-positieve bevinding? Dat lijkt triviaal, maar is het niet. Het menselijk lichaam met zijn miljarden cellen kent vele uit de hand lopende celdelingen. Deze worden bijna altijd in een vroeg stadium opgeruimd door ons immuunsysteem. Een test die deze incidenten in het vroegste stadium zou

opsporen is in de praktijk onbruikbaar als screeningsinstrument. Alleen als er sprake is van een georganiseerde klont van cellen die doorgroeit en op enig moment meer zuurstof nodig heeft en door middel van signaalstoffen extra vascularisatie gaat vragen, is dat echt alarmerend. Of het uiteindelijk lukt om door te groeien hangt af van een bijzonder ingewikkeld spel van genen en signaalstoffen, maar ook in dit stadium kan het lichaam nog een defensieve organisatie op de been brengen waar we steeds meer van afweten. Deze kennis werpt nu al zijn vruchten af op het gebied van de chemotherapie en de voorspelling van het effect daarvan.



Figuur 1. Intervalcarcinoom na 12 maanden. **A.** Cluster microkalk. **B.** Slecht afgrensbare massa met kalk.

Type : III (significante afwijking) intervalcarcinoom infiltrerend ductaalcarcinoom (G2) met DCIS component (G3) T1 (0,6 cm) N+, ablatio.

Dus hoe 'beter' de test, hoe vaker je afwijkingen vindt die normaal gesproken vanzelf weer zouden verdwijnen. Behandeling van dergelijke tumoren leidt tot **overbehandeling door overdiagnostiek**.

Bij screening proberen we de echt gevaarlijke tumoren in een zo vroeg mogelijk stadium te vinden. In feite representeren deze tumoren een risico van overlijden. We weten al bijna zestig jaar dat er een sterke relatie is tussen de grootte van de tumor en de kans op metastasen. In feite is er een soort van piramide met aan de basis een groot aantal uit de hand gelopen celdelingen, naar een minder groot aantal klompjes cellen met nieuwe bloedvaten voor zuurstofvoorziening, naar een nog kleiner aantal dat in staat is door te groeien. We proberen met borstkankerscreening de laatste groep zo vroeg mogelijk op te sporen. Als we afwijkingen detecteren onder een bepaalde grootte, is deze afmeting soms veel te klein voor een praktische aanpak, zoals bijvoorbeeld een chirurgische verwijdering. Dit ondanks het adagium 'hoe kleiner de tumor des te beter de prognose'.

WAT IS DE DETECTIEGRENZ BIJ MAMMOGRAFIE?

In de praktijk is de ondergrens van de tumoren die we vinden ongeveer 5 mm (een enkele uitzondering daargelaten die onder uitzonderlijke gunstige omstandigheden kan worden aangetoond).

MAMMOGRAFISCHE SCREENINGSENSITIVITEIT OP POPULATIE NIVEAU

Hierbij is de vraag hoeveel van de invasieve tumoren van 5 mm en groter (die aanwezig zijn op het moment dat het mammogram gemaakt wordt) ook daadwerkelijk worden gevonden. Dit is afhankelijk van een aantal factoren, zoals de gemiddelde dichtheid van het klierweefsel en de mix van type tumoren (bijvoorbeeld het aandeel invasief lobulair carcinoom). Ten aanzien van het eerste punt weten we weinig, maar ten aanzien van het tweede punt zien we weinig regionale verschillen.

ONTBREKENDE GOUDEN STANDAARD

Zoals zo vaak in de radiologie hebben we geen echte gouden standaard. Dat wil zeggen een pathologische analyse van het weefsel door ons onderzocht. Maar zelfs als we dat wel zouden hebben zou nog de vraag kunnen worden gesteld: hoe goud is de gouden standaard? Wat we wel hebben is een 'proxy gouden standaard'. Maar daarbij moeten we een aantal aannames doen.

1. Een feilloos screeningsprogramma vindt alle tumoren groter dan 5 mm. Tussen de screeningsmomenten worden geen (gemiste) tumoren ontdekt. Alleen in dat geval is er sprake van een programmasensitiviteit van 100% en een mammografische sensitiviteit gelijk aan de programmasensitiviteit.
2. Ondanks duidelijke verschillen in

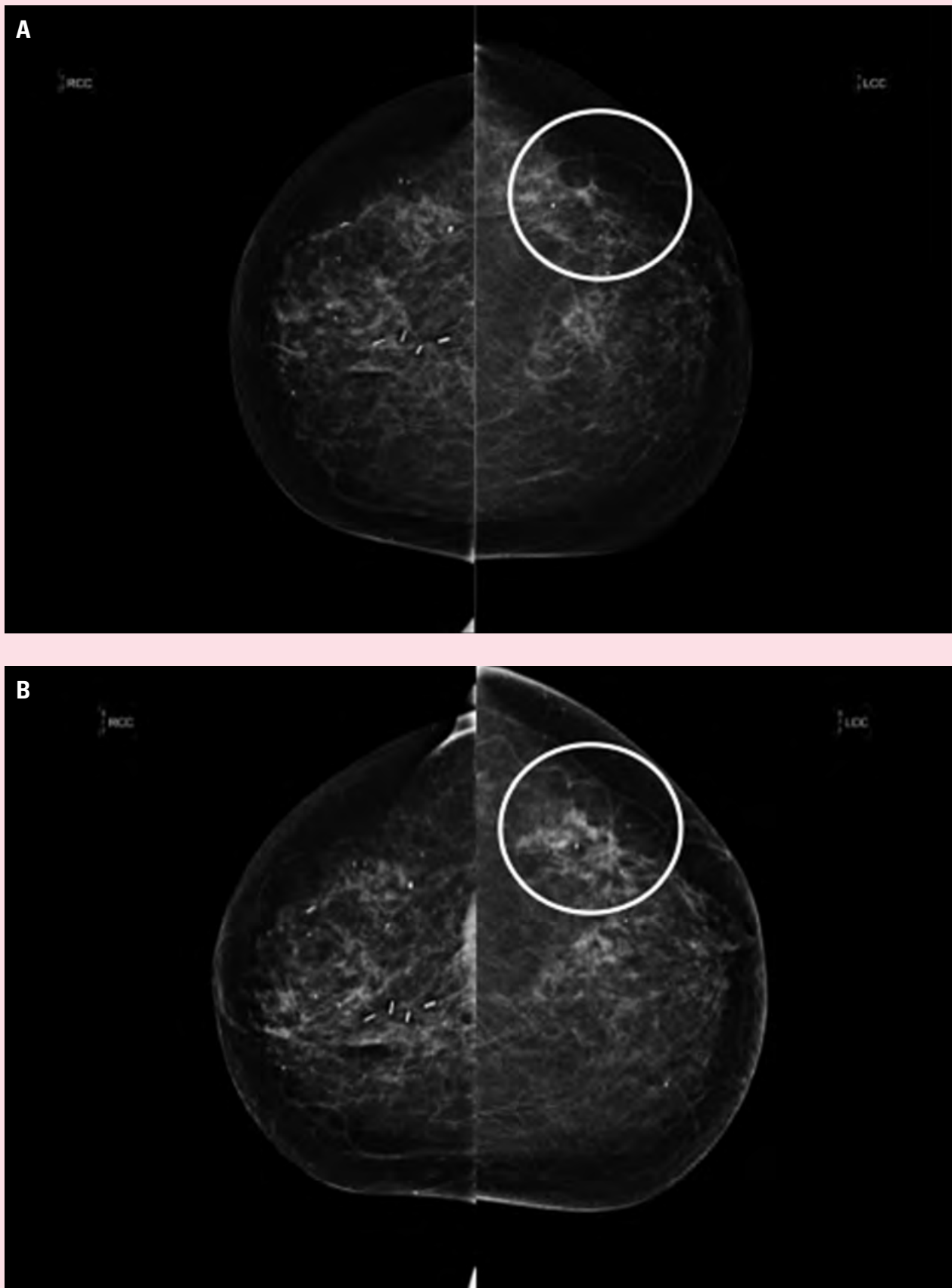
groeisnelheid zullen alle tumoren groter dan 5 mm uiteindelijk symptomatisch worden en een klinische interventie noodzakelijk maken.

3. Als de tumor buiten een screeningsmoment wordt ontdekt bij een vrouw die deelneemt aan de screening, noemen we dat een **intervalcarcinoom**.
4. Het aandeel intervalcarcinomen in relatie tot de bij screening gevonden carcinomen is de beste benadering die we hebben om tot een berekening van de programmasensitiviteit te komen.
5. Het aandeel intervalcarcinomen binnen 1 jaar na de test moet er al hebben gezeten, is dus gemist bij mammografie en kan worden gebruikt om tot een mammografische sensitiviteit te komen. Het aandeel na 1 jaar kan ook in die tussentijd daarna pas boven de detectiegrens zijn gekomen.

HOEVEEL INTERVAL-CARCINOMEN ZIJN ER?

Het heeft ons door allerlei fusieperikelen buiten onze invloedssfeer een aantal jaren ontbroken aan een regelmatige update van intervalcarcinomen. Dit komt gelukkig nu weer op gang en zal uitgebreid worden gerapporteerd in het 13^e evaluatierapport van het LETB.

Het beste wat we op dit moment hebben is het aandeel intervalcarcinomen uit het jaar 2004. In dit jaar was er sprake van een programmasensitiviteit van 71%. De uitspraak 'ze (het systeem) missen 1 op 3' is hiermee niet in overeenstemming.



Figuur 2. T2 tumor. **A.** Voorbeeld van Type II (minimal sign bij screen detected T2 tumor). **B.** Volgende screeningsronde. Screen-detected ST. II carcinoom: dubbelcarcinoom (multicentraal) pleiomorf lobulaircarcinoom (G2) en infiltrerend ductaalcarcinoom (G2) T2 (2,8 cm). SN-, ablatio.

ALLE SCREENS

2004	BrCa+	BrCa-	
Screen +	4.603	7.927	12.530
Screen --	1.890	875.143	877.033
	6.493	883.070	889.563
	<i>Sensitiviteit</i>	<i>Specificiteit</i>	
	70,9%	99,102%	

PWW	36,7%
Verwijscijfer	14,1
Fout-positieve uitslagen	8,9
Borstkankerdetectie	5,2
Intervalkankers	2,1
Prevalentie	7,3

PWW: positief voorspellende waarde

ALLE SCREENS (ALLEEN TYPE 2+3)

2004	BrCa+	BrCa-	
Screen +	4.603	7.927	12.530
Screen --	945	876.088	877.033
	5.548	884.015	889.563
	<i>Sensitiviteit</i>	<i>Specificiteit</i>	
	83,0%	99,103%	

ALLE SCREENS (ALLEEN TYPE 3)

2004	BrCa+	BrCa-	
Screen +	4.603	7.927	12.530
Screen --	473	876.561	877.033
	5.076	884.488	889.563
	<i>Sensitiviteit</i>	<i>Specificiteit</i>	
	90,7%	99,104%	

HOE VERHOUDT ZICH DAT TOT DE MAMMOGRAFISCHE SENSITIVITEIT?

Zoals hierboven al gesteld kan de mammografische sensitiviteit alleen gelijk zijn aan de programmasensitiviteit als die 100% is. De in de twee jaar interval boven de detectiegrens gekomen tumoren kunnen niet aan de mammografie worden toegewezen. Maar helaas weten we natuurlijk niet precies wat het aandeel is van de tumoren die in dit interval precies boven deze detectiegrens zijn gegroeid. Uitgaande van de regel dat een carcinoom boven de detectiegrens gekomen na een negatief screeningsmammogram binnen 1 jaar is gemist door de mammografie, komen we dan op basis van de getallen uit 2004 op een mammografische sensitiviteit van 88%.

Uiteraard is dit slechts een benadering. Dus 'ze (de radiologische test inclusief radiologen) missen 1 op 3' moet dan worden vervangen door 1 op 8.

NO SIGNS, MINIMAL SIGNS, SIGNIFICANT LESIONS (TYPE I, II, III)

Een hieraan gerelateerd punt is hoe de screeningsradiologen in deze keten presteren. Bij visitaties van het LRCB worden intervalcarcinomen en T2-tumoren gescoord op reeds aanwezige afwijkingen.

Ten aanzien van de intervalcarcinomen wordt hier niet gekeken naar het tijdstip van ontdekking na de vorige screening. We gebruiken hierbij de volgende regel:

1. Type I: op het voorgaande screeningsonderzoek niets te zien.
2. Type II: een afwijking zichtbaar waarop niet verwezen had kunnen worden.
3. Type III: significante afwijking die op het vorige screeningsonderzoek verwezen had moeten worden.

Gemiddeld gaan we bij de visitaties uit van de volgende verhouding (zie ook het artikel van

Tanya Geertse): Type I 50%, Type II 25%, Type III 25%. We kunnen dan de volgende berekening maken, waarbij we noodgedwongen de getallen van 2004 zullen aanhouden.

In 2004 werden 900.000 vrouwen gescreend bij wie 4603 mammacarcinomen werden gevonden, waarvan 3912 invasieve tumoren. In totaal werden er bij deze gescreende groep 6493 tumoren vastgesteld. Dus 1890 intervalcarcinomen. Uitgaande van 25% type III hadden er door de radiologen in de ideale situatie 473 tumoren meer doorverwezen kunnen worden. Ten aanzien van de totale groep van tumoren kan dus 'ze (radiologen) missen 1 op 3' niet worden gesteld, maar moet worden vervangen door 1 op 14.

Hierbij moet worden opgeteld dat van de 720 T2-tumoren in 2004 er 216 (3% van alle carcinomen in de gescreende groep) een ronde eerder verwezen hadden kunnen worden.

CONCLUSIE

Er is een verschil tussen mammografische sensitiviteit en programmasensitiviteit. Het verschil daartussen wordt veroorzaakt door het feit dat er tijdens het screeningsinterval nieuwe tumoren boven de detectiegrens groeien.

De programmasensitiviteit kan daardoor ook nooit 100% zijn en was in 2004 71%. Mammografie heeft beperkingen maar kent een (mammografische) screeningssensitiviteit van bijna 90%. Als je de radiologen sec beoordeelt ligt deze sensitiviteit in dezelfde grootte, en rond de 91% als er alleen naar echte intervalcarcinomen wordt gekeken die pas na screening boven de detectiegrens uitgroeien.

'Ze missen 1 op 3' klopt in geen enkel scenario, niet wanneer je het bekijkt vanuit het systeem, maar ook niet wanneer je het vanuit de radiologen bekijkt. Vraag dus altijd bij een dergelijke uitspraak: wat bedoelt u met 'ze'?

Prof.dr. G.J. den Heeten

radioloog, AMC Amsterdam en LRCB Nijmegen

Dr. M.J.M. Broeders

epidemioloog, UMC St Radboud Nijmegen en LRCB Nijmegen

Drs. J. Fracheboud

arts, Erasmus MC Rotterdam

25 Jaar evidence-based screening en het LRCB



ANDRÉ VERBEEK



MIREILLE BROEDERS



ARD DEN HEETEN

Bevolkingsonderzoek naar borstkanker is een complexe onderneming. Om het jaarlijks aantal van 3500 sterftegevallen aan borstkanker omlaag te brengen, zal de diagnose bij 15.000 vrouwen liefst zo vroeg mogelijk gesteld moeten worden, als het kan nog in het asymptomatische ziektestadium. Daarom worden elk jaar weer een miljoen vrouwen voor mammografisch screeningsonderzoek uitgenodigd.

Screeningsmammografie is technisch gezien een gevoelige test, waarmee vele soorten laesies af te beelden zijn: laesies waarbij 'killing' tumoren van non-maligniteiten gedifferentieerd moeten worden. Alles dient goed op elkaar te zijn afgestemd – van organisatie, techniek, laborant, radioloog en mammapoli; anders wordt het einddoel van maximale sterftereductie, afgezet tegen minimale nadelen, zoals fout-positieve bevindingen en overdiagnostiek, niet gehaald.

In 1988 werd het LRCB, het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek, opgericht om deze doelstellingen te behalen en te waarborgen, op basis van de meest recente wetenschappelijke bevindingen. Deze evidentie is beschreven in de European Guidelines for Quality Assurance for Breast Cancer Screening and Diagnosis, een document waaraan het LRCB een substantiele bijdrage leverde [1].

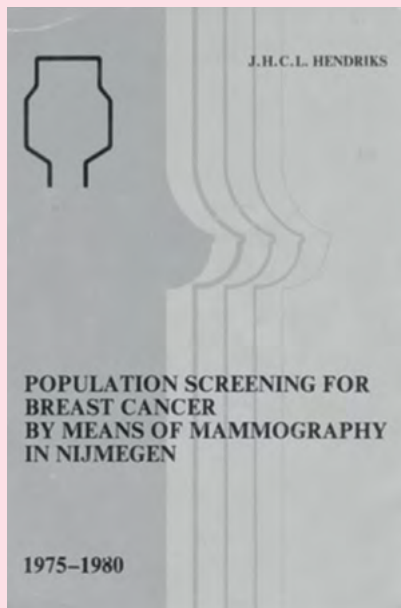
In deze MemoRad-editie willen wij graag de vruchtbare interactie weergeven tussen het LRCB en onderzoekers van verscheidene uni-

versiteiten in binnen- en buitenland, die zich met de effecten van de mammascreening bezighouden. Door vooral epidemiologisch, radiologisch, pathologisch en natuurkundig onderzoek wordt bij voortdurende nieuwe medisch-wetenschappelijke kennis opgedaan die haar weg vindt in wetenschappelijke publicaties en academische promoties, zoals uit het hieronder volgend screeningshistorisch overzicht mag blijken.

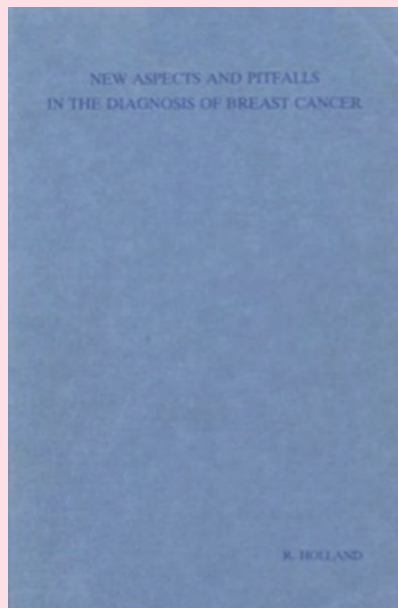
DE AANLOOP

De EORTC, de European Organisation for Research and Treatment of Cancer, komt elke

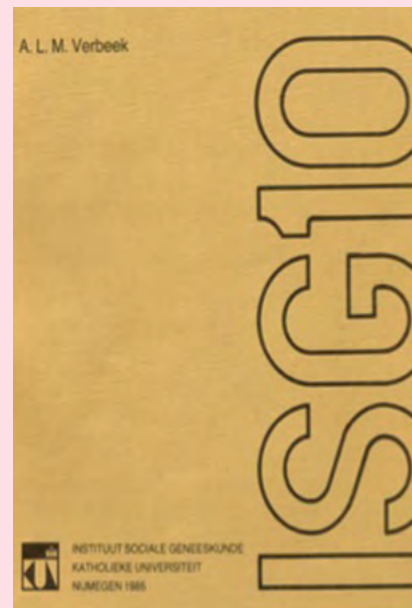
vier jaar in telkens een andere Europese hoofdstad bijeen voor de laatste stand van zaken en ontwikkelingen op het gebied van ontstaan, diagnostiek en behandeling van borstkanker. In april 1983 opende in de RAI in Amsterdam de toenmalige staatssecretaris voor Volksgezondheid, Joop van der Reijden, de 3^e EORTC-conferentie. Voor het eerst was er ook een sessie over borstkankerscreening met een klein contingent van twintig Nederlandse, Engelse en Zweedse artsen, plus een handvol epidemiologen en statistici. Na de succesvolle HIP-trial in de VS met 40% borstkanker-sterftereductie, waren er in ►



Jan Hendriks



Roland Holland



André Verbeek

Zweden en het Verenigd Koninkrijk gerandomiseerde studies gestart ter confirmatie van dit effect. In Nederland liepen er sinds 1975 twee proefbevolkingsonderzoeken in Utrecht en Nijmegen. In de RAI hoopte men nu de Europese effecten van screening op de sterfte te zien (*up-to-date figures will be presented*). Maar niets ervan: het werden voornamelijk kritische opmerkingen over intervalkanker, overdiagnose en fout-positieve screeningsuitslagen [2].

Hoe anders was de situatie vier jaar later in het toen uitzonderlijk zonnige Londen bij de 4^e EORTC-conferentie, juli 1987! Onder leiding van professor Nick E. Day, hoofdstatisticus van het IARC, de International Agency for Research on Cancer, een WHO-instelling te Lyon, werden voor een zaal van meer dan 1000 aanwezigen de laatste resultaten besproken van de Nijmeegse, Utrechtse en Zweedse mass trials die inmiddels in de Lancet waren gepubliceerd:

- 52% borstkankersterftevermindering in de gescreende populatie van Nijmegen. Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography; first results of the Nijmegen project, 1975-1981. Lancet 1984 Jun 2;1(8388):1222-4
- 70% borstkankersterftevermindering in de gescreende populatie van Utrecht. Collette HJ, Day NE, Rombach JJ, de Waard F. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study. Lancet 1984 Jun 2;1(8388):1224-6

- 31% borstkankersterftereductie in de uitgenodigde populatie. Tabár L, Fagerberg G, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. Lancet 1985 Apr 13;1(8433):829-32.

In hetzelfde jaar 1987 als de 4^e EORTC voerde het Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg van de Erasmus Universiteit Rotterdam, samen met de onderzoekers van de proefbevolkingsonderzoeken in Nijmegen en Utrecht, een uitvoerige kosteneffectiviteitsanalyse uit over een te starten landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland [3]. Uitgaande van dezelfde kwaliteit van mamмоgrafisch onderzoek in Zweden en Nederland leek een reductie van de sterfte aan borstkanker van 33% voor de onderzoeksgroep van vrouwen van 50 tot en met 69 jaar een goede schatting. Doorerekend zal met een Nederlands bevolkingsonderzoek rond het jaar 2015 een vermindering van de borstkankersterfte van 16% in de totale bevolking mogelijk zijn. Dit zou betekenen dat dan jaarlijks 700 vrouwen minder aan borstkanker zullen overlijden dan wanneer er geen bevolkingsonderzoek zou worden verricht [4].

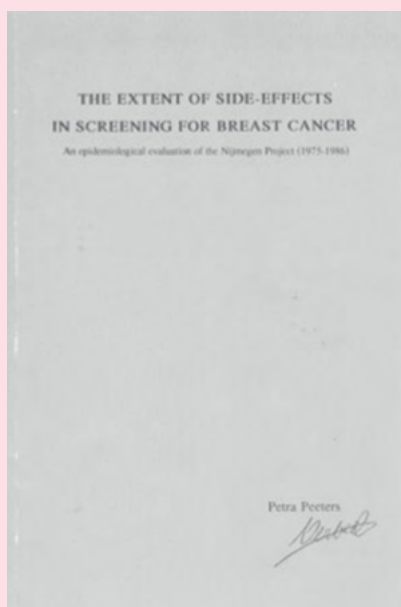
Met deze kosteneffectiviteitsstudie werd de wetenschappelijke basis gelegd voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek, dat na ministeriële besluitvorming eind jaren tachtig geleidelijk aan werd ingevoerd. Voor de medisch-inhoudelijke zaken en kwaliteitsborging werd in 1988 speciaal het Landelijk

Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) opgericht. Het LRCB vestigde zich in Nijmegen, met korte lijnen naar de universiteit, en startte met de opleiding van radiologen tot screeningsradioloog en scholing van röntgenlaboranten speciaal voor de screening. De taakstelling was om de technische kwaliteitsbewaking van uiteindelijk meer dan 10.000 dagelijks uitgevoerde mamмоgrafie-onderzoeken in de meer dan zestig screeningseenheden en de referentiefunctie voor de dertig centrale screeningseenheden te waarborgen en, last but not least, wetenschappelijk onderzoek te verrichten. Hiermee was het takenpakket van het LRCB compleet.

10 JAAR VAN EVALUATIE EN EFFECT-RESEARCH

In 1998, bijna tien jaar na de officiële invoering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, was het hele landelijke netwerk voltooid en zijn alle vrouwen uit de doelgroep ten minste eenmaal uitgenodigd. Van de oorspronkelijke doelgroep, vrouwen van 50 tot 70 jaar, gaf ongeveer 80% gevolg aan de uitnodiging. Professor Van der Maas, voorzitter van het Landelijk Evaluatie Team Borstkanker (LETB), schreef bij die gelegenheid: "Rechtvaardigt het resultaat [van screeningsuitkomsten] de inzet van allen die het bevolkingsonderzoek mogelijk maken, van de bijna 4 miljoen vrouwen die inmiddels hebben deelgenomen en van de 63 miljoen gulden die het onderzoek op dit moment jaarlijks kost?" Hij trok vervolgens enkele lessen uit het toen reeds tien jaar lopende bevolkingsonderzoek [5].

Een eerste les betreft de noodzaak van continue effectevaluatie, ook na de 'evidence-based' invoering van de screening. De discussie



Petra Peeters

sie over de effectiviteit en wenselijkheid van het bevolkingsonderzoek was niet verstomd, ondanks acht belangrijke gerandomiseerde gecontroleerde trials en de beschikbaarheid van informatie uit landelijke en regionale bevolkingsonderzoeken in verschillende landen. Ook al in de aanloopperiode van de tot stand gekomen samenwerking tussen het LRCB en de Radboud Universiteit Nijmegen waren verscheidene proefschriften voortgekomen over de effecten van screening, nl. die van **Jan Hendriks, Roland Holland, André Verbeek** en **Petra Peeters**. De eerste beschreef het door hem gestarte Nijmeegse proefbevolkingsonderzoek in 1975. Aan de hand van de resultaten van de eerste screeningsronden bij 25.000 deelnemers (de jongste 35 jaar, de



Peter Bult

oudste 110) was een duidelijke verschuiving van het ziektestadium waarneembaar, met dus een daling van de borstkankersterfte in het verschiep. Grondig pathohistologisch-mammografisch onderzoek van screeningstumoren en intervalkankers liet een diversiteit in ontstaanswijze, groeisnelheid en multicentriciteit van de carcinomen zien, met consequenties voor de frequentie van screening, diagnosestelling en chirurgische behandeling [6]. Toen jaren later meer follow-up beschikbaar was, kon patholoog **Peter Bult** in zijn dissertatie in 2009 ingaan op de prognose van deze vroeg gevonden en behandelde carcinomen.

Zeven jaren na de start van het Nijmeegse proefbevolkingsonderzoek was de tijd ook rijp om

het effect op de sterfte te bestuderen. Via een patiënt-controleonderzoek (een onderzoeksopzet voor het eerst toegepast bij baarmoederhalskankerscreening) werd halvering van de borstkankersterfte dankzij screening aannemelijk gemaakt. Maar getalsmatig werd eveneens duidelijk dat vroege ontdekking van mammacarcinoom met mammografische screening ontegenzeggelijk gepaard gaat met verwijzing van vrouwen bij wie bij definitieve diagnostiek geen maligniteit aanwezig blijkt te zijn. Anders dan men toentertijd in de kliniek gewend was te zeggen, werd dit een fout-positieve uitkomst genoemd. En tot slot werd uit de vergelijking Nijmegen – Arnhem (in Arnhem werd nog niet gescreend), overdiagnose door screening geopperd: de diagnose van screeningscarinomen die anderszins, dat wil zeggen zonder screening, nimmer klinisch manifest zouden zijn geworden.

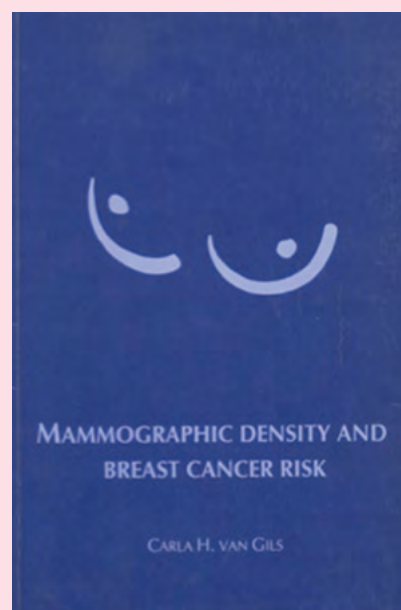
Effectonderzoek ging in de jaren negentig onverminderd voort. Zo schreven in deze periode **Nelly Peer, Jos van Dijk** en **Carla van Gils** hun proefschriften. Dr. Peer ontving een *cum laude* voor haar studies naar preklinische groeisnelheid, de verhouding van intervalkanker en screeningscarcinoom, alsmede het ziektestadium voor de leeftijdsgroepen jonger dan 50 jaar vs. 50-69 jaar. Het zou nog lastig worden om een positief effect op de sterfte van screening van vrouwen jonger dan 50 jaar aan te tonen; dit in tegenstelling tot screening van 70-plussers, volgens Jos van Dijk. Haar promotieonderzoek legde de basis voor de uitbreiding van de leeftijdsgrens van het Nederlandse bevolkingsonderzoek van leeftijd 70 naar 75 tegen het eind van de jaren negentig. ►



Nelly Peer



Jos van Dijk



Carla van Gils

Voor de wisselende effectiviteit van de screening blijkt het mammografische borstpatroon in relatie tot preklinische groeisnelheid van carcinoom van betekenis te zijn. Onder de leeftijd van 50 jaar komt vaak hoge mammografische densiteit voor: dense patronen, in tegenstelling tot meer lucente mammografische patronen op oudere leeftijd. Van Gils behandelt dit fenomeen expliciet in haar dissertatie. Percentages terecht positieve en fout-positieve screeningsuitslagen zijn niet alleen gekoppeld aan leeftijd, maar ook aan mammografische densiteit (MD). Vanwege de relatief kleine aantallen kon zij nog net niet 100% spits krijgen dat MD ook een heuse risicofactor was van borstkanker. Dat was voorbehouden aan de Amerikaan Norman Boyd met een grootschalig patiënt-controleonderzoek bij 1112 patiënten, waarover zijn onderzoeksteam in 2007 in de *New England Journal of Medicine* publiceerde [7].

STUREN OP SCREENINGSUITKOMSTEN EN MAMMOGRAMMEN

Een tweede les die uit de eerste tien jaar landelijk bevolkingsonderzoek, en uit de decennia daarna, werd getrokken, is dat de intensieve kwaliteits- en uitkomstbewaking de moeite waard zijn [5,8]. Via de jaarlijkse rapporten van het LETB en de ervaringen van het LRCB is bekend dat de hoge voorspellende waarde van de verwijzing uit de eerste decade van landelijke screening (ongeveer de helft van alle verwezen vrouwen blijkt inderdaad borstkanker te hebben) een prijs kent, en wel in de vorm van een iets te laag detectiecijfer van vooral kleinere tumoren, wat kan resulteren in te veel intervalcarcinomen en grotere tumoren in vervolgronden. Samen met de waarneming dat sommige regio's hogere detectiecijfers en betere screeningstest-eigenschappen laten zien dan andere, was dit aanleiding tot het opzetten van de zogeheten Optimalisatiestudie, waarvan het doel uit de naamgeving blijkt.

Over de context van de Optimalisatiestudie rapporteert **Hans Otten** in zijn proefschrift en in het Amerikaanse *Journal of the National Cancer Institute* [9]. "Aanvankelijk verwezen Nederlandse radiologen zo'n 1 procent van de gescreende vrouwen door. Ze waren iets te voorzichtig", zegt Otten. In de Optimalisatiestudie in 1999/2001 werd aan ervaren screeningsradiologen een set van vijfhonderd mammogrammen met en zonder verdachte vlekken voorgelegd, met de vraag 'doorverwijzen of niet?' Vergelijkingen met mammogrammen van twee jaar later toonden aan dat sommige verdachte vlekken inderdaad uitgegroeid waren tot een carcinoom. Met een ophoging van de verwijzingsgraad tot 2 procent, zoals dat tot dan toe het geval was, zouden deze vrouwen er bij de eerste screening al tussenuit gehaald zijn. Dat percentage nog ver-

der ophogen heeft geen zin, zo werd berekend. Dat levert meer fout-positieven op, maar nauwelijks minder treffers.

Het LRCB verwerkte het wetenschappelijke resultaat van de Optimalisatiestudie in haar opleidings- en scholingsblok en in de referentietoets. Was het verwijzingspercentage in de periode 1998-2001 een 1,2% van alle screeningsonderzoeken, heden ten dage is het aanzienlijk hoger, nl. 1,9% [10].

Mammografie is ondanks haar beperkingen nog steeds de meest gevoelige en specifieke methode die voorhanden is voor grootschalige toepassing bij screening. Het probleem bij screening is dat uit een zeer grote populatie zonder afwijkingen een kleine groep met afwijkingen geselecteerd moet worden. Het verwijscijfer is van 1 naar 2% gegaan, wat nog steeds laag is in vergelijking met andere landen waar een screeningsprogramma is ingevoerd, zoals het Verenigd Koninkrijk en Zweden. De positief voorspellende waarde ging hiermee van 50 naar 30%.

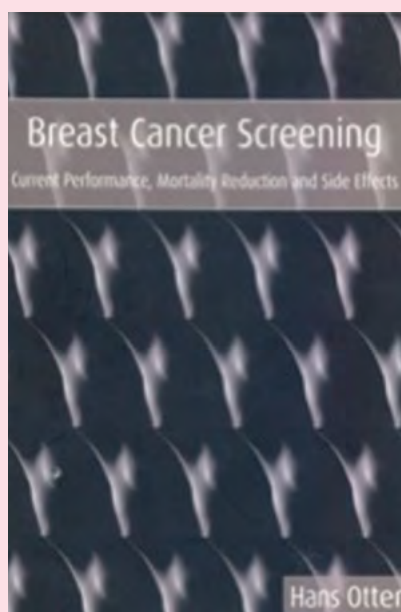
Voor de verbetering van de doeltreffendheid van het bevolkingsonderzoek ging de computerondersteuning een voorname rol spelen bij het maken en lezen van screeningsmammografie; zie het proefschrift van **Nico Karssemeijer** in 1989 over modellen en analyses van medische beelden. Allereerst werd de diagnostische kwaliteit van gedigitaliseerde en conventionele mammogrammen onderling vergeleken. Met een speciaal werkstation voor beelddigitalisatie en beeldverwerking werden optimale contrastweergave en beeldbewerking van mammogrammen mogelijk. De diagnoses die gesteld werden op grond van de op een

monitor weergegeven gedigitaliseerde mammogrammen, waren even goed als de diagnoses die op de conventionele opnamen op film gebaseerd waren [11].

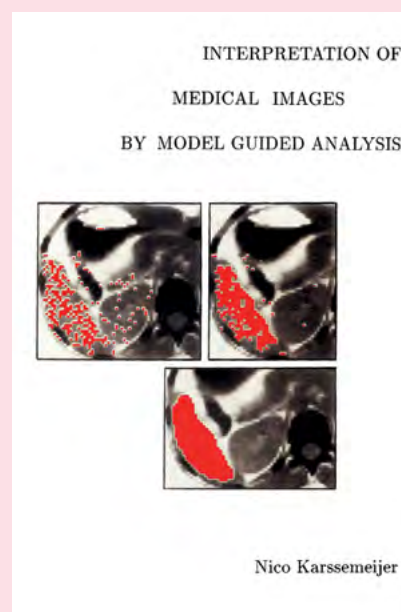
Door digitalisatie van de mammografie werd het ook mogelijk radiologen in het bevolkingsonderzoek te ondersteunen met computertechnologie bij het opsporen van borstkanker [12]. Voor detectie en beoordeling van microcalcificatieclusters heeft de techniek inmiddels zo'n hoge sensitiviteit dat radiologen zich bij het zoeken kunnen richten op een beperkt aantal gebieden die de computer aanwijst; zie de dissertatie van **Wouter Veldkamp** in 2000. Het ontwikkelen van methoden voor herkenning van tumorschaduwen blijkt aanzienlijk moeilijker te zijn, maar ook op dat terrein is de laatste jaren grote vooruitgang geboekt met de studie van **Guido ter Brake**, die zijn proefschrift eveneens in 2000 heeft verdedigd.

ROBUSTE HALVERING VAN DE BORSTKANKERSTERFTE

Naast al deze technische vooruitgang, continue scholing en kwaliteitsbewaking vanuit het LRCB, is ook de monitoring en evaluatie van de bedoelde effecten het afgelopen decennium onverminderd doorgegaan: wetenschappelijk onderzoek naar voorkoming van borstkankeroverlijden. Na internationale commotie werd andermaal de wetenschappelijke basis voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek belicht [13]. Ontegenzeggelijk heeft ook therapieverbetering bijgedragen aan de vermindering van de borstkankersterfte. Een fraaie studie vanuit het LETB, in 2003 gepubliceerd in de *Lancet*, richtte zich op de implementatie van de screening naar



Hans Otten



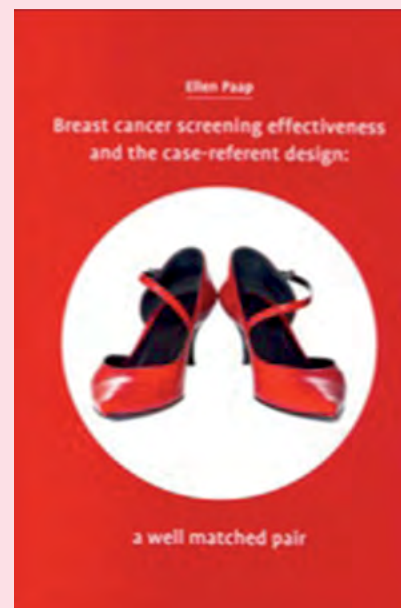
Nico Karssemeijer



Mireille Broeders



Guido van Schoor



Ellen Paap

gemeenteniveau (wat logischerwijs niet 1-op-1 gekoppeld is aan de implementatie van de verbeterde therapiemodaliteiten). De studie laat zien welke impact vroege behandeling heeft dankzij vroege ontdekking door screening [14]. Verder laten de jaarrapporten van het LETB zo rond dezelfde periode ook een duidelijke kentering in de sterftecijfers zien.

Ook de methodologie van het patiëntcontroleonderzoek is inmiddels verfijnd wanneer **Mireille Broeders** dit onderzoeksontwerp toepast in haar proefschrift op het bijgewerkte datamateriaal van het oorspronkelijke Nijmeegse proefbevolkingsonderzoek. Naast confirmatie van eerdere effecten begint nu ook sterftereductie manifest te worden voor vrouwen die zich laten screenen voordat zij 50 jaar zijn. Zij verwoordt dit in de titel van een publicatie in de *Journal of Medical Screening* in 2002: *Repeated mammographic screening reduces breast cancer mortality along the continuum of age* [15].

Een systematische literatuurstudie in PubMed naar alle patiëntcontroleonderzoeken die vanaf 2000 in Nederland en in andere landen zijn verricht (in totaal 10) en die het effect van mammografische screening op borstkankersterfte onderzochten, leverde als conclusie: de kans op overlijden aan borstkanker is bij gescreende vrouwen de helft lager dan bij niet-gescreende vrouwen [10]. Onder deze studies bevinden zich drie Nederlandse, waaronder het promotieonderzoek van **Guido van Schoor** en van **Ellen Paap** uit 2012.

EIND? BALANS

Momenteel worden er jaarlijks in Nederland meer dan 1 miljoen screeningsmammogram-

men gemaakt. Deze zijn inmiddels alle in digitaal formaat. De beelden worden dan bewerkt door verschillende vormen van software voor optimale weergave voor de radiologische beoordeling. Tijdens de continue kwaliteitsbewaking van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker worden per visitatiecyclus ongeveer 1000 intervalcarcinomen en in de screening gevonden T2-tumoren herbeoordeeld. De ervaring van het LRCB en de evidentie uit wetenschappelijk onderzoek leren dat de betrouwbaarheid van mammografie mede door de digitalisering lijkt te zijn verbeterd en in balans staat met een aanvaardbaar aantal fout-positieve uitslagen. Een uiteindelijke uitspraak kunnen we natuurlijk pas doen als we gegevens hebben over de intervalcarcinomen.

Deze meest recente veranderingen in het bevolkingsonderzoek heeft **Janine Timmers** beschreven in het blad *Huisarts & Wetenschap* [16]. Zo vond bijvoorbeeld de BI-RADS zijn plek in de landelijke richtlijn 'Borstkanker' van de NABON, het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland. BI-RADS staat voor Breast Imaging Reporting and Data System en is sinds 2010 operationeel in het bevolkingsonderzoek. Met dit systeem kunnen de screeningsradiologen een risicostratificatie maken voor verdenking op aanwezigheid van kanker, en het is tevens geschikt als instrument voor kwaliteitsbewaking.

Het wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot mammascreening evolueert en richt zich thans nadrukkelijk op risicostratificatie. Naast de zoektocht naar nieuwe, betere screeningstests is het wellicht mogelijk het screeningsprotocol aan te passen aan het kankerrisico van verschillende groepen van de

populatie. Denk hierbij aan de mogelijkheden die digitale screeningsmammografie biedt om automatisch twee- en op termijn zelfs driedimensionaal de mammografische densiteit te bepalen, maar ook de inzet van CAD (computer-aided diagnosis) om subtiele veranderingen op het mammogram in de opvolgende screeningsrondes te detecteren [17]. Lang was leeftijd in feite de enige risicofactor die de definitie van de doelgroep bepaalde: 50 tot 75-jarigen. Vrouwen jonger dan 50 bij wie bepaalde borstpatronen aanwezig zijn, of juist afwezig, kunnen speciale doelgroepen worden voor gedifferentieerd screenen. Dit zijn voorbeelden van wetenschappelijk onderzoek dat ontstaat in het dagelijks werk van het LRCB en waar wij samen met universitaire onderzoeksgroepen en het LETB hard aan werken

Prof.dr. A.L.M. Verbeek
epidemioloog, UMC St Radboud Nijmegen

Dr. M.J.M. Broeders
epidemioloog, UMC St Radboud Nijmegen en LRCB Nijmegen

Prof.dr. G.J. den Heeten
radioloog, AMC Amsterdam en LRCB Nijmegen

Literatuur

- Perry N, Broeders N, Wolf C de, Törnberg S, Holland R, Karsa L van, editors. Technical editor: Puthaar E. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006; ISBN 92-79-01258-4.
- 3rd EORTC Breast Cancer Working Conference. Amsterdam, Abstracts Book, 1983.
- Maas PJ van der, Ineveld BM van, Oortmarssen GJ van, Koning HJ de, Lubbe JT, Habbema ID, et al. De kosten en effecten van bevolkingsonderzoek op borstkanker. Interimrapport + bijlagen. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 1987.
- Koning HJ de, Boer R, Maas PJ van der, Ineveld BM van, Collette HJ, Hendriks JH. Effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar borstkanker; sterftereductie in binnen- en buitenland. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:2240-5.
- Maas PJ van der. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: een tussenbalans. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:1096-9.
- Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al.. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. J Clin Oncology 1990;8:113-8.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007;356:227-36.
- Holland R, Rijken H, Hendriks JH. The Dutch population-based mammography screening: 30-year experience. Breast Care 2007;2:12-8.
- Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek AL, et al. Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. J Natl Cancer Inst 2005;97:748-54.
- Verbeek AL, Broeders MJ, Otto SJ, Fracheboud J, Otten JD, Holland R, et al. Effecten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Ned Tijdschr Geneesk 2013;157:793-9.
- Nab HW, Karssemeijer N, Erning LJ van, Verbeek AL, Hendriks JH. Digitale mammografie is goed bruikbaar in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:2383-7.
- Karssemeijer N, Veldkamp WJ, Brake GM te, Hendriks JH. Beoordeling van screeningsmammogrammen met behulp van neurale netwerken. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2232-6.
- Koning HJ de, Fracheboud J, Verbeek AL, Rutgers EJ, Maas PJ van der. De wetenschappelijke basis van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:1034-41.
- 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.
- Broeders MJ, Verbeek AL, Straatman H, Peer PG, Pasker-de Jong PC, Beex LV, et al. Repeated mammographic screening reduces breast cancer mortality along the continuum of age. J Med Screen 2002;9:163-7.
- Timmers JM, Heeten GJ den, Zonderland HM, Verbeek AL, Broeders MJ. Veranderingen in bevolkingsonderzoek borstkanker. Huisarts & Wetenschap 2012;7:296-300.
- Heeten GJ den, Karssemeijer N. Computerbeoordeling van screeningsmammogrammen. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3035.

DISSERTATIES RADBOUD UNIVERSITEIT NIJMEGEN IN VERBAND MET MAMMASCREENING

Jan H.C.L. Hendriks	Population screening for breast cancer in Nijmegen, 1975-1980	26 november 1982
Roland Holland	New aspects and pitfalls in the diagnosis of breast cancer	20 juni 1984
André L.M. Verbeek	Population screening for breast cancer in Nijmegen; an evaluation of the period 1975-1982	26 april 1985
Petra H.M. Peeters	The extent of side-effects in screening for breast cancer; an epidemiological evaluation of the Nijmegen Project (1975-1986)	6 april 1989
P. Nelly G.M. Peer	Screening for breast cancer in women under age 50: determinants of the effect on breast cancer mortality	30 januari 1996
Jos A.A.M. van Dijck	The efficacy of mammographic screening for breast cancer in elderly women	7 november 1996
Carla H. van Gils	Mammographic density and breast cancer risk	14 oktober 1998
Mireille J.M. Broeders	Impact of breast cancer service screening; facts and uncertainties	19 april 2004
Peter Bult	Prognostic indicators of primary breast cancer in relation to patient's risk profile	5 juni 2009
J. Hans D.M. Otten	Breast cancer screening: current performance, mortality reduction and side effects	1 juli 2010
Guido van Schoor	Increasing benefits and extending scope	2 februari 2012
Ellen Paap	Breast cancer screening effectiveness and the case-referent design	14 februari 2012

Vanuit de Fysische Groep professor N. Karssemeijer

Nico Karssemeijer	Interpretation of medical images by model guided analysis	9 maart 1989
Guido M. te Brake	Computer aided detection of masses in digital mammograms	11 januari 2000
Wouter J. H. Veldkamp	Computer aided characterization of microcalcification clusters in mammograms	4 oktober 2000
Sheila Timp	Analysis of temporal mammogram pairs to detect and characterise mass lesions	6 juni 2006
Saskia van Engeland	Detection of mass lesions in mammograms by using multiple views	18 september 2006
Maurice Samulski	Computer aided detection as a decision aid in medical screening	4 december 2011
Rianne Hupse	Detection of malignant masses in breast cancer screening by computer assisted decision making	18 oktober 2012
Michiel Kallenberg	Quantitative analysis of breast images	9 november 2012

Kwaliteit telt!



TANYA GEERTSE

HET KWALITEITSSYSTEEM VAN HET LRCB

Het LRCB heeft geen politietak, maar wel een referentietak. Samen met de professionals van de screeningsorganisaties stimuleert het de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Dit vereist een kwaliteitssysteem bestaande uit een continu proces van normeren, borgen en optimaliseren.

Stap 1: Normeren

Om te kunnen bepalen wanneer de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker als goed kan worden beoordeeld, moeten er eerst normen / richtlijnen worden gesteld. Deze worden opgesteld door de beroepsgroepen. Het LRCB neemt daarbij een signalerende, vragende en faciliterende rol in en adviseert het RIVM. Uiteindelijk verklaart het RIVM of een norm / richtlijn al dan niet van toepassing wordt voor het bevolkingsonderzoek. Voorbeelden van normen zijn dat minimaal 90% van de opnamen die gemaakt worden door de Medisch Beeldvormings- en Bestralingsdeskundigen (MBB'ers, voorheen laboranten genoemd) voldoet aan de vastgestelde kwaliteitscriteria voor de insteltechniek, dat screeningsradiologen minimaal 3000 onderzoeken per jaar beoordelen en dat een mammograaf beelden moet leveren waarop geen artefacten zichtbaar zijn.

Stap 2: Borgen

Het proces van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is grofweg op te delen in drie groepen:

- de apparatuur die gebruikt wordt bij het screeningsonderzoek;
- de MBB'ers die de screeningsonderzoeken maken;
- de radiologen die de screeningsonderzoeken beoordelen.

Hierna wordt uiteengezet op welke wijze het LRCB de kwaliteit van deze drie groepen borgt.

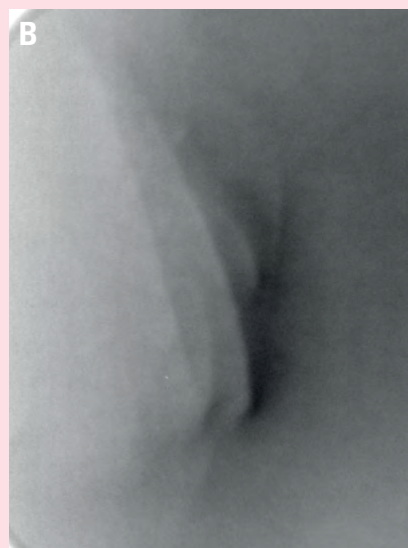
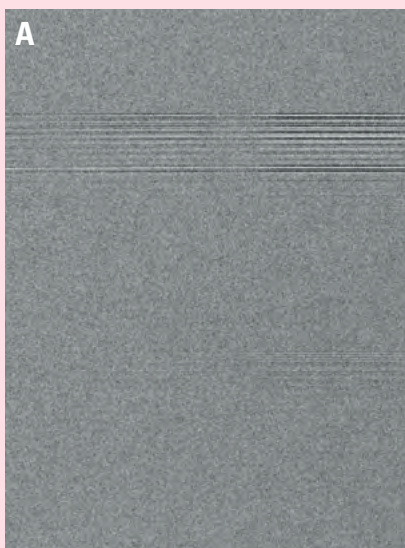
De Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) moet de bevolking zoveel mogelijk beschermen tegen de risico's die verbonden zijn aan een bevolkingsonderzoek. In deze wet staat onder andere dat de screeningsorganisaties een vergunningplicht hebben en dat zij zich moeten houden aan de door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gestelde kwaliteitseisen. In opdracht van het RIVM controleert het in 1988 opgerichte Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) of de screeningsorganisaties zich aan de medisch-inhoudelijke en fysisch-technische kwaliteitseisen houden. In dit artikel kunt u lezen hoe dit is georganiseerd en hoe het kwaliteitssysteem van het LRCB is opgebouwd.

De apparatuur

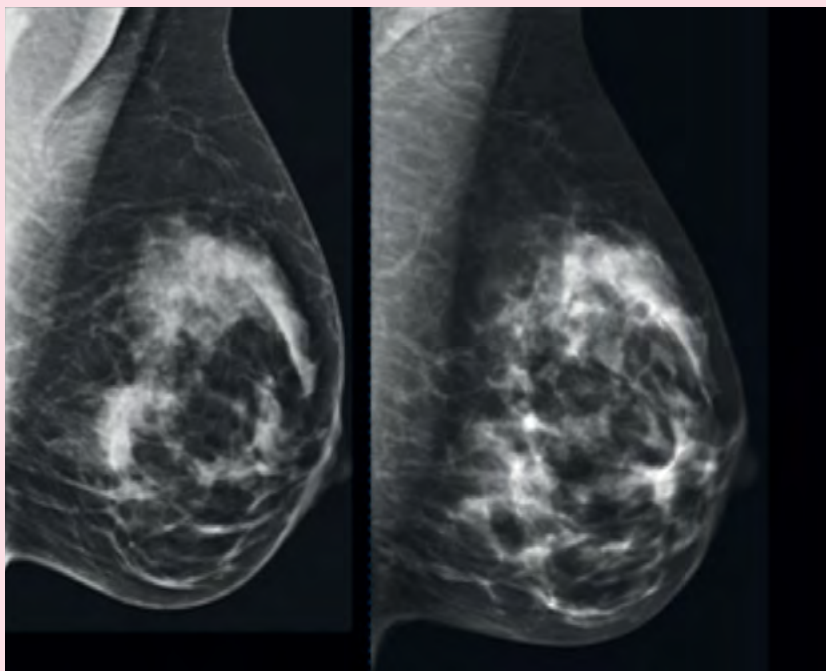
De kwaliteitsborging voor de apparatuur wordt uitgevoerd door de medewerkers van de Fysische Groep binnen het LRCB. Dit begint al voordat de apparatuur in de screening staat. Zodra een fabrikant een nieuw type mammograaf of werkstation op de markt wil brengen, kan deze de Fysische Groep verzoecken een typetest uit te voeren. Deze test moet uitwijzen of de betreffende mammograaf of het werkstation überhaupt aan alle kwaliteitseisen kan voldoen. De screeningsorganisaties zullen uitsluitend apparatuur gebruiken die een typegoedkeuring heeft van het LRCB. Is apparatuur eenmaal aangeschaft en geplaatst in de screening, dan voert de Fysische Groep een acceptatietest uit, gevolgd door ieder halfjaar een periodieke test. Indien uit een test blijkt dat de apparatuur niet aan alle normen voldoet, dan geeft het LRCB advies aan de screeningsorganisatie hoe wel voldaan kan worden. De screeningsorganisaties ondernemen zelf actie om genoemde punten te verbeteren. Om te kunnen borgen dat een mammograaf ook

in de periode tussen twee testen stabiel blijft functioneren, voeren de MBB'ers wekelijks een controle uit. De gegevens sturen zij door naar de Fysische Groep. Indien er problemen zijn, bijvoorbeeld als er een artefact zichtbaar is op de fantoomopname, neemt het LRCB contact op met de screeningseenheid. *Figuur 1* toont twee voorbeelden van artefacten die in de praktijk zijn voorgekomen.

Op het gebied van de apparatuur hebben we gedurende de '25 jaar LRCB' veel ontwikkelingen gezien. Bij de start van de borstkankerscreening werd er gebruik gemaakt van analoge mammografen met ontwikkelmachines. Vooral deze ontwikkelmachines vroegen heel veel zorg en aandacht. De temperatuur moest goed zijn, er moest voldoende water zijn, en natuurlijk een stabiel ontwikkelbad. Om dat allemaal goed in de gaten te houden bestond er destijds een dagelijkse kwaliteitscontrole. Bij een te laag contrast hing het LRCB meteen aan de telefoon. In deze periode werden meer dan 150.000 van deze dagelijkse testen uitgevoerd. ►



Figuur 1. Voorbeelden van artefacten gezien op fantoomopnamen. **A:** Een lijnenartefact. De figuur toont alleen een stukje van de fantoomopname dat is uitvergroet. **B:** Artefact veroorzaakt door een kapot filter in de röntgenbuis.



Figuur 2. Een voorbeeld van twee linker MLO-opnamen van dezelfde borst, niet uniform uitgevoerd.

Een paar jaar geleden is de borstkankerscreening overgegaan op digitale mammografen. Niet dat daar nooit meer iets mee mis is, maar ze zijn in ieder geval wel een stuk stabielere dan de ontwikkelmachines van toen. Vandaar dat tegenwoordig een wekelijkse kwaliteitscontrole voldoende is. Inmiddels zijn we de 10.000ste test gepasseerd.

De MBB'ers in de screening

MBB'ers in de screening zijn verplicht om eerst een opleiding af te ronden voordat ze hun werk als screener mogen uitvoeren. Vroeger volgden zij eerst een opleiding van drie weken bij het LRCB, en daarna liepen zij nog eens drie weken stage in een screeningsunit in Arnhem of in Utrecht. Voor sommigen vormde dit een drempel om aan de opleiding te beginnen. Een periode van zes weken van huis, hoe krijg je dat thuis geregeld? Sinds 2011 wordt de opleiding voor de MBB'ers door de screeningsorganisaties samen met het LRCB uitgevoerd. De MBB'ers komen voor het theoretische gedeelte naar het LRCB. Daarna wordt het praktische gedeelte uitgevoerd bij de screeningsorganisatie waar de MBB'er in dienst komt. De eerste drie weken wordt de MBB'er in opleiding begeleid door een instructielaborant. Na een toetsing door het LRCB wordt er drie weken stage gelopen onder begeleiding van een stagebegeleider. Tot slot wordt het examen afgenomen door het LRCB. Na het behalen van het LRCB-certificaat worden de MBB'ers automatisch geregistreerd in het kwaliteitsregister. Door middel van visitaties (eens per drie jaar) wordt getoetst of de MBB'ers die verbonden zijn aan de screeningsorganisaties voldoen aan de gestelde normen. Zo

ja, dan worden de MBB'ers geherregistreerd. Het kwaliteitsregister wordt beheerd door het LRCB. Gedurende de '25 jaar LRCB' werden een kleine 1000 MBB'ers getraind.

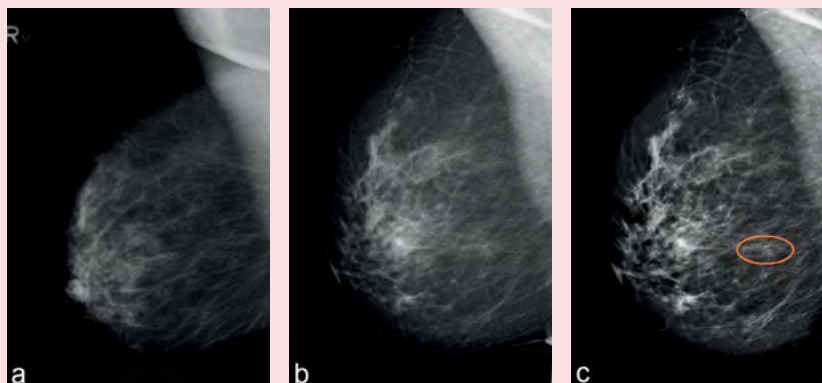
De ervaring heeft geleerd dat het noodzakelijk is de MBB'ers te blijven bijscholen. Bij het maken van mammogrammen is het heel belangrijk dat gewerkt wordt op een uniforme wijze, volgens een vast stappenplan. Bij de borstkankerscreening is het vergelijken van het huidige screeningsonderzoek met het vorige screeningsonderzoek cruciaal. Daarbij is het van belang dat er minstens zoveel van de borst wordt afgebeeld als de vorige keer, maar ook dat de positionering van de borst zoveel mogelijk vergelijkbaar is. Is de borst iets gedraaid, dan ziet de structuur van het klierweefsel er compleet anders uit. Het vergelijken is dan nog moeilijker (*Figuur 2*).

Bij het maken van een mammogram moet de MBB'er op veel punten tegelijk letten. Zij moet haar uiterste best doen om de borst-buikovergang goed afgebeeld te krijgen, zonder dat de spier vervolgens onvoldoende breed en diep is. Vaak gaat het één ten koste van het ander, maar dat is helemaal niet nodig. Voor de visitatie beoordeelt de referentlaborant van het LRCB vier halve dagproducties per screeningseenheid op de insteltechniek. Dat zijn zo'n 120-150 mammogrammen per screeningseenheid. Hiermee ontstaat een goed beeld van de mogelijke verbeterpunten van de betreffende MBB'ers. Op deze wijze kan het LRCB heel gericht feedback geven.

Behalve de naamsverandering van screeningslaborant naar MBB'er in de screening, en de toetreding van mannen in het vak, is er gedurende de '25 jaar LRCB' misschien niet heel veel veranderd. De apparatuur waarmee gewerkt wordt is wel veranderd, maar de wijze waarop een optimaal mammogram gemaakt wordt – het zogenaamde stappenplan – staat nog steeds als een huis.

De screeningsradiologen

Ook de radiologen zijn verplicht om eerst een screeningscertificaat te behalen voordat ze screeningsonderzoeken mogen beoordelen binnen het bevolkingsonderzoek. Voor dit certificaat moeten zij een achtdaagse training volgen bij het LRCB. Gedurende de gehele periode zijn er door het LRCB ongeveer 400 radiologen getraind, waaronder ook een aantal uit landen zoals Duitsland, België en Oostenrijk. Tijdens deze training worden presentaties gegeven over alle relevante onderwerpen, zoals epidemiologie, correlatie radiologie-pathologie, insteltechniek, fysica, enz. Maar de radiologen moeten vooral ook heel veel oefenen met het beoordelen van screeningsonderzoeken. Radiologen die werken in de diagnostiek zijn gewend om in geval van twijfel een aanvullende opname te kunnen bijmaken en/of



Figuur 3. Een studie uitgevoerd binnen het LRCB heeft aangetoond dat lokale contrastoptimalisatie invloed heeft op de perceptie van radiologen. **3a:** een gedigitaliseerde analoge prior. **3b:** een beeld bewerkt met methode A. **3c:** een beeld bewerkt met methode B. In dit voorbeeld werd de gemarkeerde afwijking door vier van zes radiologen alleen waargenomen op het beeld bewerkt met methode B, die gebruik maakt van lokale contrastoptimalisatie.



Figuur 4. Visitatie van een beoordelingseenheid bij het LRCB.

een echo te kunnen maken. Bij de borstkanker-screening hebben zij alleen een mammogram tot hun beschikking, verder geen enkele andere modaliteit. Na het behalen van het LRCB-certificaat kunnen de radiologen zich laten registreren in het kwaliteitsregister, dat wordt beheerd door het LRCB. Door voldoende screenings-onderzoeken te lezen en voldoende bij- en nascholingspunten op het gebied van de mam-madiagnostiek te halen, kunnen zij na vijf jaar geherregistreerd worden. Tijdens de visitaties worden de prestaties van de screeningsradio-logen getoetst. Later meer over deze visitaties.

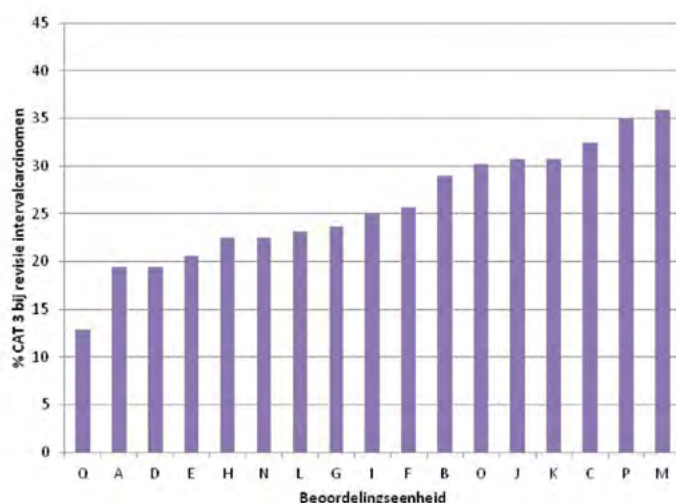
Voor de radiologen was het overgaan op digi-tale mammografie misschien wel het meest ingrijpend. Niet meer achter de vertrouwde lichtkast, maar nu achter de computer met twee hoogresolutie-schermen. Het onontbeerlijke vergrootglas kon in de afvalbak (er bestaan wel mooie anekdotes over radiologen die met hun vergrootglas naar het monitorscherm zaten te kijken!). Radiologen die nog onervaren zijn met digitale mammogrammen, hebben vaak het ge-voel veel meer te zien op de digitale beelden. Daarom werd gevreesd dat de verwijscijfers de pan uit zouden rijzen, na de digitalisering. Dit leek ook nog te worden bevestigd in de pilots die in Nederland werden uitgevoerd. Om dat te voorkomen zijn de radiologen vooraf door het LRCB gericht bijgeschoold, op basis van de er-varingen uit de pilots. Ook al zijn nu alle scree-ningsradiologen in Nederland ervaren met het beoordelen van digitale mammogrammen, het blijft soms toch wennen. Bij digitale mammo-grammen is de beeldbewerking erg bepalend voor hoe structuren in de borst eruitzien. Heeft een fabrikant een nieuwe versie van de beeld-bewerkingssoftware geïmplementeerd, dan kunnen daardoor de beelden bijvoorbeeld veel

harder ogen. Dat maakt het vergelijken met vorige beelden moeilijk (Figuur 3).

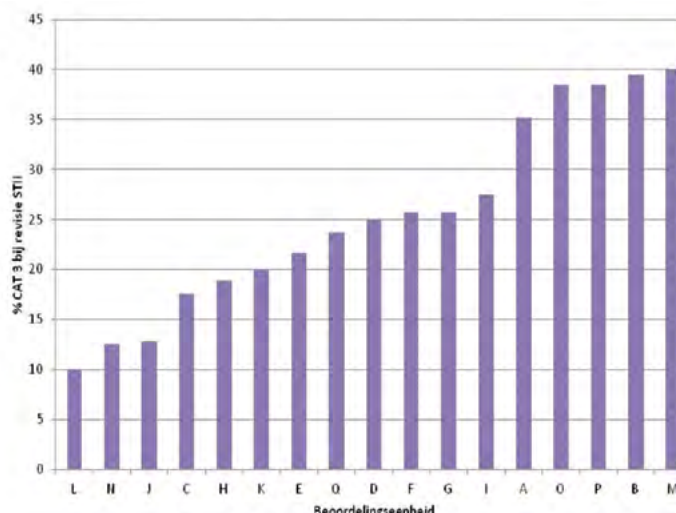
Verder hoefde je in de oude filmscherm-situatie geen fysicus te zijn om te zien of een mammogram goed te beoordelen was of niet. In de digitale situatie wordt menig ra-dioloog wel eens misleid door een mammo-gram dat er ogenschijnlijk prachtig uitziet, maar waarbij bijvoorbeeld de resolutie of de contrastverhoudingen toch niet voldoende blijken om microcalcificaties goed zichtbaar te maken. Dit is één van de redenen dat con-trole van de beeldkwaliteit nog steeds essen-tieel is, ondanks de stabielere apparatuur.

Stap 3: Optimaliseren

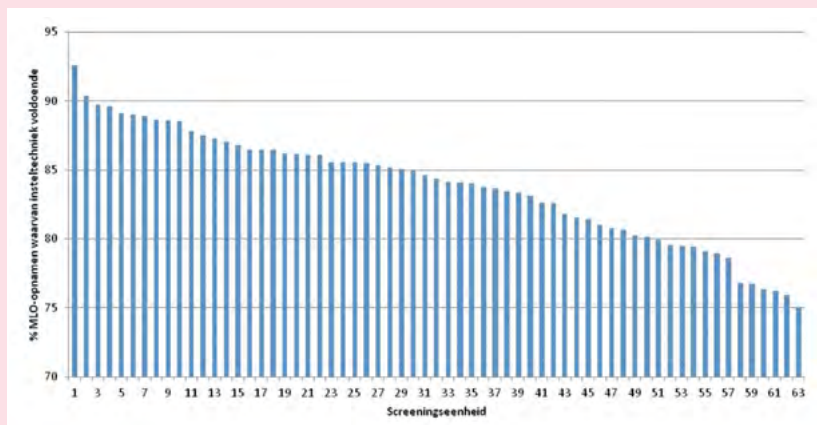
De cirkel van het kwaliteitssysteem wordt rondgemaakt door na het borgen nog een stap te nemen om de kwaliteit nog verder te verbeteren. Na het uitvoeren van een ►



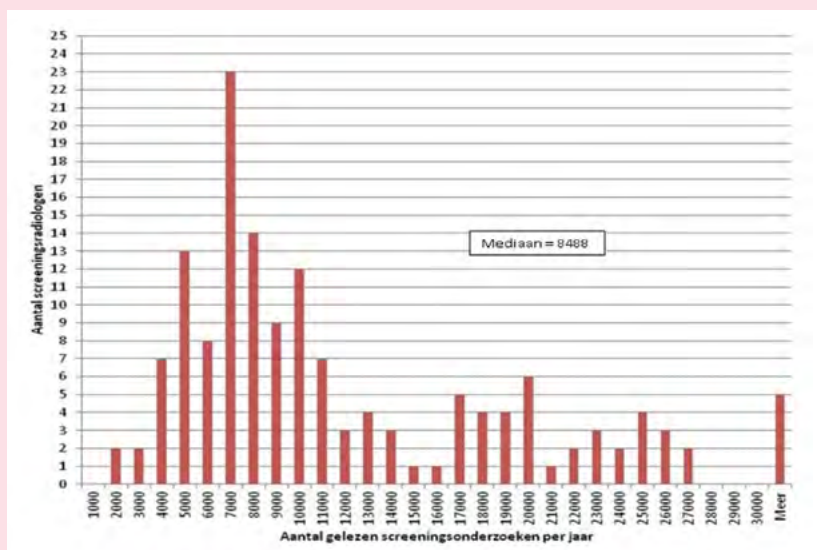
Figuur 5a. De resultaten van de herbeoordelingen van de intervalcarcinomen van de visitaties uitgevoerd in de periode januari 2010 - januari 2013. Van iedere beoordelingseenheid is het percentage casus in categorie 3 weergegeven.



Figuur 5b. De resultaten van de herbeoordelingen van de screen-detected stage II-carcinomen van de visitaties uitgevoerd in de periode januari 2010 - januari 2013. Van iedere beoordelingseenheid is het percentage casus in categorie 3 weergegeven.



Figuur 6. De resultaten van de insteltechniek-beoordelingen, van de visitaties uitgevoerd in de periode januari 2010 – mei 2013. Van iedere screeningseenheid is het percentage voldoende MLO-opnamen weergegeven.



Figuur 7. Een voorbeeld van een kwaliteitsindicator is het aantal gelezen screeningsonderzoeken per jaar door de screeningsradiologen. Het minimale aantal is 3000. Dit histogram toont het aantal gelezen screeningsonderzoeken per jaar van alle screeningsradiologen. Afhankelijk van wanneer de visitatie is uitgevoerd zijn de resultaten over het jaar 2009, 2010 of 2011.

visitatie geeft het LRCB feedback aan de professionals. Indien er bijvoorbeeld veel plooiën op de opnamen zichtbaar waren, zal de referentlaborant aan de MBB'ers vertellen hoe zij deze kunnen voorkomen. De expertradiologen van het visitatieteam zullen bijvoorbeeld de screeningsradiologen adviseren de drempel om te verwijzen iets te verlagen, indien het verwijs- en detectiecijfer van de screeningsradiologen wat achterblijft ten opzichte van het landelijke gemiddelde. Maar ook het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek draagt bij aan het optimaliseren van de kwaliteit. Zo is er bijvoorbeeld een onderzoek uitgevoerd naar welke compressieplaat het beste gebruikt kan worden binnen het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Een ander voorbeeld is een studie die wordt uitgevoerd naar de effecten en kosten van een aangepaste verwijzstrategie. Het komt regelmatig voor dat het screeningsonderzoek voor de screeningsradioloog te weinig informatie geeft om met zekerheid te kunnen zeggen of

verwijzing al dan niet nodig is. Er is dan aanvullend onderzoek nodig. Vaak is een extra opname of een echografie al voldoende. Indien het mogelijk is dit anders te organiseren dan de huidige situatie, kunnen deze vrouwen in de toekomst misschien sneller duidelijkheid krijgen en is een uitgebreid onderzoek in breder verband door een mamteam in het ziekenhuis misschien niet meer nodig.

VISITATIES UITGEVOERD DOOR HET LRCB

In Nederland tellen we momenteel zestien beoordelingseenheden (BE's); groepen radiologen die de screeningsonderzoeken lezen van een aantal screeningseenheden (SE's) die aan hun groep verbonden zijn. Iedere BE wordt eens in de drie jaar gevisiteerd. Dit is al zo sinds 1996. Tegelijkertijd met de invoer van de digitale mammografie zijn er wel een aantal wijzigingen in de visitatie doorgevoerd. Zo bestond voorheen het visitatieteam van het LRCB uit een radioloog, een patholoog en een referentlabo-

rant. Een visitatie werd op locatie uitgevoerd en nam anderhalve dag in beslag. Tijdens deze dagen werden 80 intervalcarcinomen en 40 screen-detected stadium II-tumoren herbeoordeeld, en daarnaast werd door de referentlaborant van elke SE een dagproductie op insteltechniek beoordeeld. Tegenwoordig bestaat het visitatieteam uit twee radiologen, een referentlaborant, een fysicus en een coördinator. De visitatiedag duurt nog maar een dag en vindt over het algemeen plaats bij het LRCB. Daar staan voldoende werkstations om alle deelnemers te laten meekijken met de herbeoordelingen van de mammogrammen (Figuur 4).

Tijdens de visitatiedag worden 40 intervalcarcinomen, 40 screen-detected T2+ tumoren en 40 opeenvolgend verwezen cliënten herbeoordeeld. Het zijn eigenlijk volledige radiologische reviews geworden; de pathologie is wat meer op de achtergrond gekomen. Bij de herbeoordelingen worden de voorafgaande screeningsmammogrammen in drie categorieën ingedeeld: er is geen afwijking zichtbaar (categorie 1), er is een 'minimal sign' zichtbaar dat echter geen reden voor verwijzing geeft (categorie 2), en er is een significante afwijking zichtbaar waarvoor verwijzing had moeten plaatsvinden (categorie 3, [Figuur 5a, 5b]).

Zoals eerder beschreven wordt de insteltechniek van de MBB'ers voorafgaande aan de visitatiedag beoordeeld door de referentlaborant van het LRCB. Tijdens de visitatiedag worden de resultaten besproken met de leidinggevende van de MBB'ers (Figuur 6).

Ook voorafgaande aan de visitatiedag wordt er door de screeningsorganisatie een vragenlijst ingevuld. Aan de hand van deze aangeleverde gegevens worden een aantal indicatoren berekend (Figuur 7).

Omdat er tegenwoordig een coördinator bij de visitaties aanwezig is, worden de resultaten van de herbeoordeling al tijdens de visitatie verwerkt. De visitatiedag wordt afgesloten met een eindbespreking, waarbij de resultaten worden gepresenteerd en feedback wordt gegeven. De gegevens worden daarbij, indien mogelijk, als benchmark ten opzichte van de anonieme landelijke gegevens gepresenteerd. Binnen een maand na de visitatie is het (concept)verslag klaar. De screeningsorganisaties kunnen dan aan de slag met een verbeterplan.

Ing. T.D. Geertse

coördinator visitatie en opleiding LRCB Nijmegen

Met dank aan Cary van Landsveld, Wouter Veldkamp en Hans Lelivelt voor het aanleveren van de voorbeelden.

Bevolkingsonderzoek borstkanker: feiten en fabels



ARD DEN HEETEN



MIREILLE BROEDERS

Discussies over het nut en de noodzaak van bevolkingsonderzoek bestaan al zo lang het begrip werd uitgevonden, dat is niets nieuws. Maar in de afgelopen jaren belanden we steeds opnieuw in deze discussie, aangewakkerd door een reeks artikelen van een beperkte groep wetenschappers uit vooral Scandinavische landen. Zij weten elke keer de aandacht te trekken met een zeer eenvoudige boodschap: 'mammografische screening op borstkanker met behulp van een georganiseerd bevolkingsonderzoek heeft geen zin'. Voor de mensen die zich dagelijks bezighouden met de wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek borstkanker een ware kwelling; elke keer weer in de verdediging moeten gaan voor iets dat onzes inziens evident zijn nut heeft bewezen.

Zelfs in *Radiology*, het radiologenblad bij uitstek, weten de belangrijkste vertegenwoordigers van deze boodschap, werkzaam bij het Nordic Cochrane Centre in Kopenhagen, hun standpunten naar voren te brengen: 'Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality?' [1]. Maar ook in Nederland zien we regelmatig dezelfde discussie opduiken, vooral gevoerd door Luc Bonneux met columns in *Medisch Contact*, en een enkele keer met een artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [2]. De veelgehoorde argumenten die de tegenstanders van de screening inbrengen, zijn vaak direct terug te voeren op een pamflet van het eerder genoemde Nordic Cochrane Centre (zie: www.cochrane.dk/screening/mammography-leaflet.pdf). En ook nog eens bijna letterlijk weergegeven door een radioloog in een uitzending van *Nieuwsuur* op 1 augustus 2012. In het Verenigd Koninkrijk, waar een soortgelijke discussie wordt gevoerd, vooral via de *British Medical Journal*, heeft het debat aanleiding gegeven tot de installatie van een onafhankelijke commissie die de argumenten van voor- en tegenstanders op hun wetenschappelijke waarde moest schatten [3].

In de discussies over het bevolkingsonderzoek borstkanker wordt vaak verwezen naar de cijfers die worden geproduceerd door het Nordic Cochrane Centre. Veel minder vaak wordt melding gemaakt van de uitkomsten van de uitgebreide Europese literatuur die beschikbaar is. Reden voor een groep epidemiologen, de zogenaamde Euroscreen Working Group, om nu eens alle Europese studies op een rijtje te zetten in een reeks artikelen, in september 2012 gepubliceerd als supplement door de *Journal of Medical Screening* [4]. In de artikelen wordt gekeken naar het effect van screening op de borstkankersterfte, maar wordt ook uitvoerig ingegaan op de vaak ingebrachte nadelen van de screening, te weten overdiagnostiek en overbehandeling. Op deze punten is ook

Nederlands onderzoek voorhanden dat meegenomen is in de Europese schattingen.

Het is uiteraard niet zo dat elk mammacarcinoom dat wordt gevonden in de screening ook daadwerkelijk betekent dat de vrouw niet overlijdt aan borstkanker. De eerder genoemde Euroscreen groep heeft voor Europa de getallen op een rij gezet, uitgaande van een scenario waarin 1000 vrouwen van hun 50^e tot hun 69^e jaar deelnemen aan screening (tien onderzoeken) en tot hun 79^e gevolgd worden. Bij 8 van de 71 vrouwen bij wie in deze twintig jaar borstkanker gevonden wordt is daadwerkelijk sprake van een levensreddende interventie. Daar staat tegenover dat 4 van de 71 vrouwen onnodig worden behandeld omdat – achteraf gezien – de borstkanker die bij screening is gevonden in hun leven niet zou zijn opgemerkt.

Zoals eerder gesteld is er ook uitgebreid Nederlands onderzoek voorhanden. Er zijn verschillende onderzoeksgroepen actief in het evalueren van het hele Nederlandse screeningsprogramma, maar ook deelgebieden daarvan. Om de cijfers goed te interpreteren is het belangrijk te beseffen dat er vaak getallen worden gebruikt die gelden op populatieniveau. Dat wil zeggen dat het gaat om de vrouwen die uitgenodigd worden; in deze groep zitten dus zowel gescreende als niet gescreende vrouwen. Op het punt van sterfte wordt onder andere gebruik gemaakt van het microsimulatiemodel MISCAN, dat de borstkankersterfte voorspelt in een populatie met screening en deze vergelijkt met een populatie waarin geen screening wordt aangeboden. Volgens dit model is de borstkankersterfte nu 30% lager dan voordat het programma werd ingevoerd (1986-88) [5]. Deze bevinding wordt ondersteund door gegevens uit trendstudies. Zo zagen wij voor de introductie van de screening een jaarlijkse stijging in de borstkankersterfte van 0,3%; daarna een jaarlijkse daling van 1,7% [6]. Een voorzichtige schatting leert ons dat het in Neder-

land dan gaat om 775 vrouwen per jaar die niet komen te overlijden aan borstkanker. Uiteraard is de mortaliteitsreductie niet alleen toe te schrijven aan vroege ontdekking bij screening, maar ook aan de sterk verbeterde behandeling van borstkanker, vooral door chemo- en endocriene therapie.

Cijfers op populatieniveau zijn vooral van belang voor de politiek. Voor vrouwen die moeten besluiten of ze wel of niet mee gaan doen met het bevolkingsonderzoek, is het vooral belangrijk te weten hoe de cijfers op individueel niveau liggen. Daarbij is het van belang onderscheid te kunnen maken in het risico om te sterven aan borstkanker in de gescreende en de niet-gescreende groep. Op dit punt geven zowel de Nederlandse als internationale studies een consistente boodschap: de sterftereductie bij de gescreende vrouwen ligt rond 50% [7-9]. Met andere woorden, vrouwen die een aantal keer hebben meegedaan aan het bevolkingsonderzoek lopen de helft minder kans te overlijden aan de ziekte. De resultaten van deze studies geven regelmatig aanleiding tot discussies over zelfselectie: er wordt gesteld dat vrouwen die zich niet laten screenen een veel hoger basisrisico hebben om te sterven aan borstkanker dan vrouwen die deelnemen. Je zou deelnemers en niet-deelnemers dus niet zomaar met elkaar mogen vergelijken. De vergelijking werd door Luc Bonneux zelfs pervers genoemd. In vrijwel alle studies wordt echter rekening gehouden met de mogelijke verschillen in onderliggend basisrisico, en voor Nederland blijkt dat niet-gescreende vrouwen eenzelfde basiskans hebben aan borstkanker te overlijden als gescreende vrouwen [10]. Dat wil zeggen dat het ondergaan van screening tot de sterftereductie leidt, en dit onderstreept het belang om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek. ►

Veel kritiek op het bevolkingsonderzoek gaat over overdiagnostiek en de daaraan gerelateerde overbehandeling. Het begrip overdiagnostiek betreft het behandelen van afwijkingen waar een persoon zonder deelname aan screening nooit last van zou hebben gehad. Zoals we allemaal weten is dit een probleem dat veel breder getrokken kan worden dan screening. In heel veel gebieden binnen de geneeskunde worden ziektes niet alleen behandeld vanwege de symptomen die ze met zich meebrengen, maar ook vanwege de risico's die patiënten daarmee lopen. Het bijzondere van deze discussie ten aanzien van screening is uiteraard dat de personen in kwestie geen symptomen hebben en tot deelname worden uitgenodigd. Toch is deze grens enigszins kunstmatig, omdat de afwijkingen die binnen het bevolkingsonderzoek worden gedetecteerd een bijzonder groot risico met zich meebrengen dat ze bij steeds latere ontdekking steeds gevaarlijker worden. Het is een vorm van risicomanagement zoals we die elke dag tegenkomen in ons dagelijks leven.

Bijzonder in de literatuur over overdiagnostiek is dat de schattingen van de mate van overdiagnose extreem ver uiteenlopen, bijvoorbeeld tussen de 1,7 en 54% voor vrouwen tussen de 50 en 59 jaar [11]. De reden daarvoor ligt vooral in het feit dat regelmatig cijfers van screeningsprogramma's worden gebruikt waarin nog onvoldoende follow-up is. Op basis van het eerder genoemde MISCAN-model is berekend dat het in Nederland om ongeveer 3% van alle verwachte carcinomen gaat (hele populatie) en 9% van alle carcinomen in de doelgroep voor screening. Ook in de eerder genoemde review in de Journal of Medical Screening worden als meest geloofwaardige schattingen voor overdiagnostiek percentages tussen de 1 en de 10% genoemd [12].

Heel veel praktische consequenties hebben deze cijfers vooralsnog niet, omdat de meeste betrokkenen het liefst van een hoog-risico afwijking af willen en zich zullen laten behandelen. We zijn nog niet in staat te voorspellen wat het uiteindelijke individuele gevaar is van een kwaadaardige tumor in de borst. De nieuwe ontwikkelingen op het punt van de genetische diagnostiek zouden hier wellicht verbetering in kunnen brengen. Een andere manier om dit probleem te reduceren is afwijkingen waarvan nu reeds bekend is dat ze geen hoge maligniteitsgraad hebben minder agressief te behandelen. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld locale ablatie van kleine invasieve tumoren door middel van 'high focussed ultrasound'. Verder zijn er ontwikkelingen gaande om de goed gedif-

ferentieerde intraductale carcinomen *in situ* niet meer te opereren maar te vervolgen [13].

Een ander bekend kritiekpunt ten aanzien van de screening zijn de fout-positieve uitslagen: vrouwen die verwezen worden maar waar bij vervolgonderzoek geen borstkanker gevonden wordt. Fout-positieve uitslagen zijn inherent aan de screening; in feite is de screeningstest een eerste triage tot verwijzing. In de meerderheid van de verwezen populatie blijkt er dan achteraf niets aan de hand. Recente berekeningen van het LETB in 2011 laten zien dat voor een vrouw die op 50-jarige leeftijd met screening begint, er over een periode van twintig jaar een kans is van 3,5 % dat zij wordt verwezen voor invasieve diagnostiek met een benigne diagnose [14]. De kans dat zij in die twintig jaar wordt verwezen uitsluitend

voor aanvullende foto's en een echo is in diezelfde periode 8%. Uiteraard is dit een serieus probleem, zeker omdat het tot stressverschijnselen kan leiden en de daaraan gekoppelde psychische klachten zoals depressiviteit. Onderzoek heeft aangetoond dat dergelijke verschijnselen vooral kunnen voorkomen indien de periode van onzekerheid over de uitslag langer duurt [15]; een extra aanmoediging voor iedereen die bij de screening betrokken is om de periode na verwijzing zo kort mogelijk te laten duren. Zo is er inmiddels onderzoek gedaan naar de mogelijkheden om de verwezen vrouwen met een lage verdenking op maligniteit (BIRADS-0 uitslagen) direct naar de radioloog te verwijzen. Gebleken is dat ruim 60% van deze groep na aanvullende foto's en/of echografie gerustgesteld kan worden met een zeer hoog negatief voorspellende waarde.

Tot slot, nog een aantal feiten en fabels op een rij gezet.

FEITEN:

- Vrouwen die meedoen aan het bevolkingsonderzoek hebben 50% minder kans te overlijden aan borstkanker dan vrouwen die niet meedoen.
- Door screening op borstkanker overlijden jaarlijks 775 vrouwen minder aan borstkanker in Nederland.
- Sommige vrouwen overlijden toch, ook al wordt er tijdens het bevolkingsonderzoek borstkanker ontdekt.
- Het percentage vrouwen van 50-75 jaar dat binnen het bevolkingsonderzoek wordt opgespoord en overbehandeld, wordt door MISCAN geschat op 9%.
- Het aantal vrouwen van 50-75 jaar dat binnen het bevolkingsonderzoek achteraf onjuist werd doorverwezen ligt op 14 per 1000. Dit is 1,4%.

FABELS:

- De daling aan sterfte is te wijten aan een betere behandeling en niet aan screening, omdat in landen zonder screening de sterftedaling vergelijkbaar is.
- Voor de overleving maakt het niet uit of je een tumor van 3 mm vindt d.m.v. screening of een tumor van 2 cm vindt d.m.v. zelfonderzoek: dit is nog steeds vroeg genoeg om te behandelen. Het resultaat van de behandeling zal afhangen van de aard van de tumor.
- DCIS (ductal carcinoma *in situ*) is helemaal geen voorstadium van kanker, omdat het zich slechts in 30% van de gevallen tot kanker ontwikkelt en dus de statistieken vertroebelt.
- Het belangrijkste nadeel van het bevolkingsonderzoek is dat heel veel mensen ongerust worden gemaakt door een verkeerde (fout-positieve) uitslag. Degenen die zo'n uitslag hebben gekregen, hebben nog heel lang last van angst en depressieve gevoelens. Dit nadeel wordt genegeerd door de organisatie van het bevolkingsonderzoek.
- Het bevolkingsonderzoek is kostbaar: je kunt het geld beter besteden aan onderzoek naar betere behandeling dan aan screening.

CONCLUSIE

Er is een zorgvuldige afweging nodig tussen het nut en de noodzaak versus de nadelen van een bevolkingsonderzoek. Elk land dat dit aanbiedt heeft de plicht de grootste zorgvuldigheid na te streven. In Nederland zal op vraag van de minister van VWS opnieuw een advies van de Gezondheidsraad uitkomen over de voors en tegens van screening op borstkanker, maar ook over toekomstige ontwikkelingen die het bevolkingsonderzoek mogelijk kunnen verbeteren. Dit advies zal uiterlijk eind 2013 worden gepubliceerd. De manier waarop de tegenstanders van screening in de wetenschappelijke literatuur en daarbuiten hun punt willen maken is contraproductief voor een goede discussie.

Prof.dr. G.J. den Heeten

radioloog, AMC Amsterdam en LRCB Nijmegen

Dr. M.J.M. Broeders

epidemioloog, UMC St Radboud Nijmegen en LRCB Nijmegen

Literatuur

1. Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology* 2011;260:621-7.
2. Giard RWM, Bonneux LGA. Borstkankerscreening onvoldoende effectief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2205-8.
3. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778-86.
4. Paci E, EUROSREEN working group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012;19(Suppl 1):5-13.
5. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. NETB report 2012. Main results 2010 breast cancer screening programme in the Netherlands. 2012. Rotterdam, Dept. of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam.
6. 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.
7. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012;19(Suppl 1):14-25.
8. Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD, et al. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:66-73.
9. Paap E, Holland R, den Heeten GJ, van Schoor G, Botterweck AA, Verbeek AL, et al. A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened vs unscreened women: a case-referent study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1569-73.
10. Paap E, Verbeek AL, Puliti D, Broeders MJ, Paci E. Minor influence of self-selection bias on the effectiveness of breast cancer screening in case-control studies in the Netherlands. *J Med Screen* 2011;18:142-6.
11. Biesheuvel C, Barrat A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer detection with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007;8:1129-38.
12. Puliti D, Duffy S, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012;19(Suppl 1):42-56.
13. Fallowfield L, Francis A, Catt S, Mackenzie M, Jenkins V. Time for a low-risk DCIS trial: harnessing public and patient involvement. *Lancet Oncol* 2012;13:1183-5.
14. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. NETB Interim report 2011. Main results 2008-2009 breast cancer screening programme in the Netherlands. 2011. Rotterdam, Dept. of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam.
15. Lang EV, Berbaum KS, Lutgendorf SK. Large-core breast biopsy: abnormal salivary cortisol profiles associated with uncertainty of diagnosis. *Radiology* 2009;250:631-7.

Publicaties

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties waarvan LRCB-medewerkers coauteur zijn geweest. De publicaties hebben voornamelijk betrekking op het bevolkingsonderzoek naar borstkanker en zijn gepubliceerd in de periode 2010 tot heden. De vetgedrukte namen zijn medewerkers van het LRCB.

Asadzadeh Vostakolaei F, **Broeders MJ**, Mousavi SM, Kiemeny IA, Verbeek AL. The effect of demographic and lifestyle changes on the burden of breast cancer in Iranian women: a projection to 2030. *Breast* 2013;22:277-81.

Asadzadeh VF, **Broeders MJ**, Kiemeny IA, Verbeek AL. Opportunity for breast cancer screening in limited resource countries: a literature review and implications for Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:2467-75.

Barentsz MW, Dalen T van, Gobardhan PD, Bongers V, Perre CI, **Pijnappel RM**, et al.. Intraoperative ultrasound guidance for excision of non-palpable invasive breast cancer: a hospital-based series and an overview of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:209-19.

Barentsz MW, Bosch MA van den, Veldhuis WB, Diest PJ van, **Pijnappel RM**, Witkamp AJ, et al. Radioactive seed localization for non-palpable breast cancer. *Br J Surg* 2013;100:582-8.

Bijker N, Donker M, Wesseling J, **Heeten GJ den**, Rutgers EJ. Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:75-87.

Bluekens AM, Karssemeijer N, Beijerinck D, Deurenberg JJ, **Engen RE van**, **Broeders MJ**, **Heeten GJ den**. Consequences of digital mammography in population-based breast cancer screening: initial changes and long term impact on referral rates. *Eur Radiol* 2010;20:2067-73.

Bluekens AM, **Holland R**, Karssemeijer N, **Broeders MJ**, **Heeten GJ den**. Comparison of digital screening mammography and screen-film mammography in the early detection of clinically relevant cancers: a multicenter study. *Radiology* 2012;265:707-14.

Bluekens AM, **Broeders MJ**, **Heeten GJ den**. Mammography in breast cancer screening: a step forward? *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:505-7. ►



Nanny Bluekens



Ramona Bouwman



Mireille Broeders



Ruben van Engen



Ard den Heeten



Roland Holland



Ellen Paap



Ruud Pijnappel



Klaas Schuur



Janine Timmers



Wouter Veldkamp



Roelant Visser

Bouwman R, Visser R, Young K, Dance D, Lazzari B, Burght R van der, Heid P, Engen R van. Daily quality control for breast tomosynthesis. In: J. Hsieh, E. Samei (ed). Medical imaging. 2010. The physics of medical imaging.

Bouwman RW, Diaz O, Young KC, Engen RE van, Veldkamp WJ, Dance DR. Phantoms for quality control procedures of digital breast tomosynthesis. In: Maidment AD (ed). Breast imaging. Proceedings IWDIM. 2012;322-9.

Cox B, Ballard-Barbash R, **Broeders M**, Dowling E, Malila N, Shumak R, et al., for the International Cancer Screening Network. Recording of hormone therapy and breast density in breast screening programs: summary and recommendations of the International Cancer Screening Network. Breast Cancer Res Treat 2010;124:793-800.

Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, **Paap E**, et al. EUROSCREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. J Med Screen 2012;19(Suppl 1):14-25.

Cox B, Ballard-Barbash R, **Broeders M**, Dowling E, Malila N, Shumak R, et al., for the International Cancer Screening Network. Recording of hormone therapy and breast density in breast screening programs: summary and recommendations of the International Cancer Screening Network. Breast Cancer Res Treat 2010;124:793-800.

Dance DR, Young KC, **Engen RE van.** Estimation of mean glandular dose for breast tomosynthesis: factors for use with the UK, European and IAEA breast dosimetry protocols. Phys Med Biol 2011;56:453-71.

Gelder R de, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, **Heeten G den**, Verbeek AL, **Broeders MJ**, et al. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. Prev Med 2011;53:134-40.

Heeten GJ den, Karssemeijer N. Computerbeoordeling van screeningsmammogrammen. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3035.

Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, **Broeders M**, et al. EUNICE Project and Euroscreen Working Groups. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. J Med Screen 2012;19:57-66.

Dorrius MD, **Pijnappel RM**, Jansen-van der Weide MC, Jansen L, Kappert P, et al. The added value of quantitative multi-voxel MR spectroscopy in breast magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2012;22:915-22.

Dorrius MD, **Pijnappel RM**, Jansen-van der Weide MC, Jansen L, Kappert P, Oudkerk M, Sijens PE. Determination of choline concentration in breast lesions: quantitative multivoxel proton MR spectroscopy as a promising noninvasive assessment tool to exclude benign lesions. Radiology 2011;259:695-703.

Dorrius MD, Jansen-van der Weide MC, Ooijen PM van, **Pijnappel RM**, Oudkerk M. Computer-aided detection in breast MRI: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2011;21:1600-8.

Dorrius MD, **Pijnappel RM**, Sijens PE, Weide MC van der, Oudkerk M. The negative predictive value of breast magnetic resonance imaging in noncalcified BIRADS 3 lesions. Eur J Radiol 2012;81:209-13.

Dorrius MD, **Pijnappel RM**, Jansen-van der Weide MC, Oudkerk M. Breast magnetic resonance imaging as a problem-solving modality in mammographic BI-RADS 3 lesions. *Cancer Imaging* 2010;10Spec.no.A:S54-8.

Hupse R, Samulski M, Lobbes MB, Mann RM, Mus R, **Heeten GJ den**, Beijerinck D, **Pijnappel RM**, et al. Computer-aided detection of masses at mammography: interactive decision support versus prompts. *Radiology* 2013;266:123-9.

Hupse R, Samulski M, Lobbes M, Heeten A den, Imhoflas MW, Beijerinck D, **Pijnappel R**, et al. Standalone computer-aided detection compared to radiologists' performance for the detection of mammographic masses. *Eur Radiol* 2013;23:93-100.

Jacobs J, Marshall N, Cockmartin L, Zanca F, **Engen R van**, Young K, et al. Towards an international consensus strategy for periodic quality control of digital 40 breast tomosynthesis systems. In: Hsieh J, Samei E (ed). *Medical Imaging*. 2010. The physics of medical imaging.

Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JC, **Pijnappel RM**, de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010;2547-56.

Kallenberg MG, Gils CH van, Lokate M, **Heeten GJ den**, Karssemeijer N. Effect of compression paddle tilt correction on volumetric breast density estimation. *Phys Med Biol* 2012;57:5155-68.

Kierkels JJM, **Veldkamp WJ**, **Bouwman RW**, **Engen RE van**. Power-law, beta, and (slight) chaos in automated mammography breast structure characterization. In: Maidment AD (ed). *Breast imaging. proceedings IWDM*. 2012;537-44.

Moss SM, Nyström L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, **Broeders M**; Euroscreen Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen* 2012;19:26-32.

Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, **Broeders M**, Segnan N, Lynge E; Euroscreen Working Group. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 2012;19:33-41.

Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD, **Broeders MJ**, et al.; National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:66-73.

Otten JDM, **Broeders MJ**, **Heeten GJ den**, **Holland R**, Fracheboud J, Koning HJ de, et al. Life expectancy of screen detected invasive breast cancer patients compared to women invited to the Nijmegen screening program. *Cancer* 2010;116:586-91.

Paap E, **Holland R**, **Heeten GJ den**, Schoor G van, Botterweck AA, Verbeek AL, **Broeders MJ**. A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened versus unscreened women: a case-referent study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1569-73.

Paap E, Verbeek ALM, Puliti D, **Broeders MJ**, Paci E. Minor Influence of self-selection bias on the effectiveness of breast cancer screening in case-control studies in the Netherlands. *J Med Screen* 2011;18:142-6.

Paap E, Verbeek ALM, Puliti D, Paci E, **Broeders MJ**. Breast cancer screening casecontrol study design: impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol* 2011;22:863-9.

Samulski M, Hupse R, Boetes C, Mus RD, **Heeten GJ den**, Karssemeijer N. Using computeraided detection in mammography as a decision support. *Eur Radiol* 2010;20:2323-30.

Sijens PE, Dorrius MD, Kappert P, Baron P, **Pijnappel RM**, Oudkerk M. Quantitative multivoxel proton chemical shift imaging of the breast. *Magn Reson Imaging* 2010;28:314-9.

Timmers JM, Doorne-Nagtegaal HJ van, Verbeek AL, **Heeten GJ den**, **Broeders MJ**. A dedicated BI-RADS training programme: effect on the inter-observer variation among screening radiologists. *Eur J Radiol* 2012;81:2184-8.

Timmers JM, Doorne-Nagtegaal HJ van, Zonderland HM, Tinteren H van, Visser O, Verbeek ALM, **Heeten GJ den**, **Broeders MJ**. The Breast Imaging and Reporting and Data System (BI-RADS) in the Dutch breast cancer screening programme: its role as an assessment and stratification tool. *Eur Radiol* 2012;22:1717-23.

Timmers JM, **Heeten GJ den**, Adang EM, Otten JD, Verbeek AL, **Broeders MJ**. Dutch digital breast cancer screening: implications for breast cancer care. *Eur J Public Health* 2012;22:925-9.

Timmers JM, Verbeek AL, Inthout J, **Pijnappel RM**, **Broeders MJ**, **Heeten GJ den**. Breast cancer risk prediction model: a nomogram based on common mammographic screening findings. *Eur Radiol* 2013;Apr18. [Epub ahead of print].

Timmers JM, **Heeten GJ den**, Zonderland HM, Verbeek AL, **Broeders MJ**. Veranderingen in bevolkingsonderzoek borstkanker. *Huisarts & Wetenschap* 2012(7):296-300.

Breest Smalenburg V van, Duijm LE, **Heeten GJ den**, Groenewoud JH, Jansen FH, Fracheboud J, Plaisier ML, van Doorne-Nagtegaal HJ, **Broeders MJ**. Two-view versus single-view mammography at subsequent screening in a region of the Dutch breast screening programme. *Eur J Radiol* 2012;81:2189-94.

Wetering G van de, Woertman WH, Verbeek AL, **Broeders MJ**, Adang EM. Quantifying short run cost-effectiveness during a gradual implementation process. *Eur J Health Econ* 2012;27. [Epub ahead of print].

Vegt B van der, Wesseling J, **Pijnappel RM**, Dorrius MD, **Heeten GJ den**, Roos MA de, Bock GH de. Aggressiveness of 'true' interval invasive ductal carcinomas of the breast in postmenopausal women. *Mod Pathol* 2010;23:629-36.

Dijck JA van, **Broeders MJ**, Vegt F de, Verbeek ALM. Levenslang (?) screenen naar kanker. In: Wymenga AN, Coebergh JW, Maas HA, Schouten HC, eds. *Handboek Kanker bij ouderen*. Utrecht: De Tijdstroom, Utrecht; 2011.

Engen RE van, Young KC, Bosmans H, Lazzari B, Schopphoven S, Heid P, Thijssen MA. Supplement to the European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. In: Marti J (ed). *Digital mammography*. 2010:643-50.

Engen R van, Bosmans H, Dance D, Heid P, Lazzari B, Marshall N, et al. Digital mammography update. European protocol for the quality control of the physical and technical aspects of mammography screening. S1, Part 1: Acceptance and constancy testing. In: *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition, Supplements.

Perry N, **Broeders M**, Wolf C de, Törnberg S, **Holland R**, von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 1-54, in press 2013.

Schoor G van, Moss SM, Otten JD, Donders R, **Paap E**, **Heeten GJ den**, **Holland R**, **Broeders MJ**, et al. Effective biennial mammographic screening in women aged 40-49. *Eur J Cancer* 2010;46:3137-40.

Schoor G van, **Paap E**, **Broeders MJ**, Verbeek AL. Residual confounding after adjustment for age: a minor issue in breast cancer screening effectiveness. *Eur J Epidemiol* 2011;26:585-8.

Schoor G van, Moss SM, Otten JD, Donders R, **Paap E**, **Heeten GJ den**, **Holland R**, **Broeders MJ**, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer* 2011;104:910-4.

Schoor G van, Otten JD, **Heeten GJ den**, **Holland R**, **Broeders MJ**, Verbeek AL. Breast cancer among women over 75 years: an important public health problem? *Eur J Public Health* 2012;22:422-4.

Schoor G van, **Heeten GJ den**, **Broeders MJ**, Verbeek AL. Improving mammographic screening test sensitivity. *J Med Screen* 2012;19:105-6.

Verbeek AL, **Broeders MJ**. Evaluation of cancer service screening: case referent studies recommended. *Stat Methods Med Res* 2010;19:487-505.

Verbeek AL, Dijck JA van, Kiemeny LA, **Broeders MJ**. Verantwoord screenen op kanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3934.

Verbeek AL, Broeders MJ, Otto SJ, Fracheboud J, Otten JD, Holland R, **Heeten GJ den**, et al. Effecten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5218.

Visser R, Veldkamp WJ, Beijerinck D, Bun PA, Deurenberg JJ, Imhof Tas MW, **Schuur KH**, Snoeren MM, **Heeten GJ den**, Karssemeijer N, **Broeders MJ**. Increase in perceived case suspiciousness due to local contrast optimisation in digital screening mammography. *Eur Radiol* 2012;22:908-14.

Vostakolaei FA, **Broeders MJ**, Rostami N, Dijck JA van, Feuth T, Kiemeny LA, Verbeek AL. Age at diagnosis and breast cancer survival in Iran. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:517976.



Borstkankerscreening – een wereld vol dynamiek!

Een dubbelinterview met radioloog en LRCB-bestuurder prof.dr. G.J. den Heeten en zijn toekomstige medisch-inhoudelijke opvolger, radioloog dr. R.M. Pijnappel, op 5 februari 2013 te Nijmegen.

Prof.dr. G.J. (Ard) den Heeten

Samen met drs. P.J.E. (Piet) van Kalken vormt Ard den Heeten de Raad van Bestuur van het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) (www.lrcb.nl). Hiernaast is hij als radioloog verbonden aan het AMC te Amsterdam, waar hij een aantal jaren voorzitter was van het onderwijsinstituut Medische Informatiekunde. Deze functie ruilde hij voor die van chief science officer (CSO) van Sigmascreening, een spin-off bedrijf van het AMC. Dit bedrijf heeft als doelstelling nieuwe medische hulpmiddelen te ontwikkelen op het gebied van borstkankerscreening.

Dr. R.M. (Ruud) Pijnappel

Ruud Pijnappel is radioloog in het UMC Utrecht en is sinds 1993 actief als screeningsradioloog. Recent is hij ook een dag in de week verbonden aan het LRCB. Hij is voorzitter van de Sectie Mammadiagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie en tevens lid van het International Committee van de European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Hij zal in de toekomst in de voetsporen van Ard treden.

MAMMADIAGNOSTIEK

Hoe zijn jullie eigenlijk in de mammadiagnostiek terechtgekomen?

Den Heeten vertelt dat hij tijdens zijn vroege radiologenjaren al deelnam aan de borstkankerscreening in het St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg. Ten tijde van zijn aanstelling als hoogleraar in het AMC koos hij de mammadiagnostiek reeds als zijn klinisch aandachtsgebied, “mede omdat dit belangrijke onderwerp toen nog een wat ondergeschoven kindje was. Ik zag een aantal mogelijkheden om de mammadiagnostiek in het AMC verder te ontwikkelen.”

Pijnappel is in 2002 gepromoveerd op *Diagnosis of non-palpable breast lesions* en heeft al tijdens zijn tijd als aios in het OLVG veel ervaring opgedaan met de mammadiagnostiek. “Toen werden alle bevindingen bij screeningsverwijzingen plenair met de staf en de assistenten besproken”, vertelt hij. Zijn huidige kennis heeft hij verder uitgebouwd in het toenmalige AZU in Utrecht, waar hij samen met prof.dr. W.P.Th.M. Mali en Bert van Dalen de eerste stereotaxietafel van Nederland introduceerde. Vervolgens kwam hij in 1993 terecht in het Martini Ziekenhuis in Groningen, waar men behoefte had aan een radioloog met specifieke belangstelling op het gebied van de mammadiagnostiek. Daar startte hij zijn screeningscarrière.

Zowel Den Heeten als Pijnappel heeft dus van meet af aan een zekere voorliefde voor

de mammadiagnostiek en de screening gekoesterd. Vanaf het moment dat de echografie haar intrede in het diagnostisch landschap deed, waren ze allebei op slag verkocht. Den Heeten: “Het was prachtig dat er een *near-field echo probe* van ALOKA ontwikkeld werd. Dr. Julien Puylaert gebruikte die techniek voor de visualisatie en beoordeling van de appendix. “Je kon, hiermee vergelijkbaar, de borst op palpabele afwijkingen die niet op het mammogram zichtbaar waren, fysisch-diagnostisch beoordelen. De sensitiviteit van de klinische mammadiagnostiek verschoof van ongeveer 85% naar wel 97-99%. Dat was fantastisch!”

Kunnen de screening en klinische mammadiagnostiek tegenwoordig nog door algemene radiologen worden gedaan? Of verdienen mammadiagnosten de voorkeur?

Den Heeten merkt op dat hij in eerste instantie een voorkeur had voor maatschappen vanwege de continuïteit, maar dat intussen, onder andere uit Amerikaans onderzoek, wel is gebleken dat de kwaliteit van de screening toeneemt als *dedicated* mammadiagnosten, naast de klinische mammadiagnostiek, ook de mammascreefing doen. “We hadden recent een positieve ervaring met een onlangs samengestelde groep van *dedicated* mammadiagnosten, waarbij in ieder geval bleek dat het allocatieprobleem geen issue is”.

De overgang van analoge naar digitale screening is volgens Den Heeten de grootste automatisering in de Nederlandse gezondheidszorg

geweest en een belangrijke reden dat hij zijn bestuursfunctie bij het LRCB is gaan vervullen. Door de digitalisering zijn de werkzaamheden niet langer meer tijd- en plaatsgebonden. Tevens creëert het papierloos werken nieuwe mogelijkheden en is het kwalitatief aantrekkelijker. Bovendien komt de voor screeningsradiologen essentiële feedback steeds sneller beschikbaar.

Den Heeten: “Er is ook plaats voor BI-RADS 0-klinieken binnen of buiten het ziekenhuis, omdat men hier laagdrempelig kan werken door middel van aanvullende foto's en echografie, en op deze manier snel angst en onzekerheid bij de meerderheid van de verwezen vrouwen kan wegnemen. Het betreft een snelle en adequate afhandeling van de onvermijdelijke foutpositieven. Cliënten die na deze eerste work-up toch verder geëvalueerd dienen te worden, net als zij die in eerste instantie al een BI-RADS 4 (B4) of BI-RADS 5 (B5) verwijzing kregen, worden dan terecht verwezen naar een mammateam, waar ze de juiste zorg kunnen ontvangen. De nadelen van de screening nemen dan af en de voordelen nemen toe.”

Volgens Pijnappel is van oudsher geen plaats voor een work-up van bevindingen binnen de screening, omdat de keten van zorg in het verleden (eigenlijk heel kunstmatig) losgekoppeld is. Pijnappel: “De chirurg is niet direct betrokken bij de screening. Het verdient daarom de voorkeur dat men doorverwezen wordt naar een gespecialiseerd mammateam, indien de screening twijfel geeft of een verdenking op aanwezigheid van een maligniteit. Hierbij verdient de radioloog een prominente rol. ►

De work-up dient wel binnen zeer afzienbare tijd na de uitslag van het bevolkingsonderzoek te worden verricht, omdat de wachttijd en onzekerheid bewezen nadelige invloed hebben op de psyche van de betrokken vrouwen. Dit is gebleken uit wetenschappelijk onderzoek.”

Pijnappel vervolgt zijn betoog: “Jaarlijks worden meer dan 12.000 vrouwen verwezen met een BI-RADS 0 (B0). Dit is ongeveer 60% van de in totaal 21.000 verwezen vrouwen. Bij circa 85% van alle B0-verwijzingen blijkt het om normale of benigne bevindingen te gaan. Het is dus een grote subgroep gezonde vrouwen die achteraf onterecht aan stress wordt blootgesteld. Omdat deze vrouwen allen op dezelfde manier door de mammapoli worden gezien, blijkt er totaal geen verschil in stress of angstbeleving te zijn tussen vrouwen die een B0-verwijzing hebben of een B4- of B5-verwijzing; terwijl bij de

B0-verwijzingen in ongeveer 14% borstkanker wordt gevonden en bij de andere groep een veel hogere kans op borstkanker bestaat, namelijk 40% bij de B4-verwijzingen en 95% bij de B5-verwijzingen. De tijd tot diagnose blijkt het meest stressvol te zijn, onafhankelijk van de uitslag.” Om die reden pleit Pijnappel dan ook voor een *one-stop-shop* benadering in de toekomst, waarbij het liefst binnen een dag na verwijzing vanuit het BOB de door radiologen snel te realiseren aanvullende diagnostiek wordt verricht.

Den Heeten: “Binnen de groep B4- en B5-verwijzingen zal er vaak pas duidelijkheid ontstaan over de definitieve uitslag door middel van histologie, wat een overleg binnen een mammateam noodzakelijk maakt. Het zo snel mogelijk afhandelen van de groep B0-verwijzingen, waarbij je eigenlijk vrijwel altijd in eer-

ste instantie aanvullende beeldvormende diagnostiek nodig hebt om überhaupt tot een verwijzing te komen, levert snel voor een aanzienlijke groep van cliënten (uiteindelijk 40% van alle verwezen vrouwen) soelaas. Het niet meer verwijzen van B0-afwijkingen is geen optie. Weet wel dat het om een groep gaat met ongeveer 25% van alle gevonden mammatumoren, met vaak een gunstiger prognose vanwege de grootte. Een speciale workflow is voor deze groep dus belangrijk. Je wilt deze vrouwen het liefst zonder te veel psychische en lichamelijke belasting screenen”, aldus Den Heeten.

Wat is de plek van MRI in screeningsverband? En wat zijn de verwachtingen daaromtrent?

Den Heeten: “De dames met de *dense breasts* (ACR 3-4 [American College of Radiology]) zullen de groep vormen die (waarschijnlijk) baat heeft bij deze vorm van diagnostiek. We zagen reeds een positief effect van digitale mammografie, en nu zijn er ook gegevens van onderzoeken waarbij tomosynthese onderzocht is. Er zullen vast veel extra afwijkingen gevonden worden. De vraag is alleen of je er dan ook echt veel extra levens mee redt. Het duurt meestal jaren voordat de toegevoegde waarde van een bepaalde ingreep in de mammografische screening duidelijk wordt. We moeten niet alleen focussen op de detectie, maar ook vooral op outcome.” Ook volgens Pijnappel zijn detectie en outcome twee nogal verschillende zaken. Hij refereert in dit verband aan de resultaten van onderzoek dat prof.dr. H.J. de Koning verricht naar het ultieme doel van de screening: sterftereductie. “Dit moet gespiegeld worden aan angstbeleving van de screeningspopulatie, de kosten en het noodzakelijke klinische onderzoek”, aldus Pijnappel.

Wat is nu het grootste nut van de screening?

Den Heeten: “Uiteindelijk dus sterftereductie door middel van een kosteneffectief en niet al te belastende test. Onderzoek via een mammogram neemt weinig tijd in beslag (eens in de twee jaar slechts vijf minuten), en het maken en beoordelen van een mammogram is relatief goedkoop. De ‘vangkans’ is hoog (ook bij dense breasts is dit nog 50-60%). Je verliest echter *power* als je gaat werken met allerlei uitzonderingen, zoals bij vrouwen met mammaprothesen, of vrouwen met dense breasts, etc.”



Ard den Heeten, MemoRad-redactielid Annemarie Fioole-Bruining en Ruud Pijnappel

Wat is de toegevoegde waarde van tomosynthese?

Pijnappel: "Uit de tussenevaluatie van grote screeningsstudies in Europa blijkt dat tomosynthese een betere negatief voorspellende waarde heeft en meer carcinomen detecteert. Groot nadeel is dat het aanzienlijk meer tijd en data in beslag neemt. Vragen voor de komende jaren zijn: welke tumoren vind je er beter mee? De killers of juist de non-killers? De mogelijkheid van tomosynthese zal in de toekomst wel op alle mammografen beschikbaar zijn, maar wellicht niet standaard gebruikt worden. Een voordeel is dat de verschillen in beoordeling van verschillende beoordelaars kleiner zijn; het is dus een goed reproduceerbaar onderzoek. Als LRCB zijn we zeer benieuwd naar de definitieve resultaten van de genoemde studies."

Is er plaats voor de mammaprint?

Den Heeten en Pijnappel zijn eensgezind over de rol van de mammaprint. Voor de mammaprint is, wat het screeningsonderzoek betreft, vooralsnog geen rol weggelegd. "Maar de toegevoegde waarde van de mammaprint bij de behandeling van patiënten met borstkanker is natuurlijk onmiskenbaar!", aldus Den Heeten.

Pijnappel: "Er zijn allerlei andere ontwikkelingen die mogelijk in het voortraject van screening een plaats kunnen krijgen, in de vorm van een ademtest of bloedtest om eventueel aan preselectie te kunnen doen en om de verhoogd-risicopatiënten (met uitzondering van de genetisch belaste patiënten: BRCA 1 en 2) te kunnen identificeren. De grote vraag blijft natuurlijk of het bijdraagt aan de outcome, dus aan de mortaliteitsreductie. Voor de toevoeging van DNA-materiaal aan screening valt vanuit researchoogpunt een hoop te zeggen. Als je risico's in een vroeg stadium identificeert, kun je mogelijk beter screening op maat gaan uitvoeren. Het grote probleem in de westerse geneeskunde is echter dat we aan

overdiagnostiek doen, omdat de gang naar de dokter vaak bepaald wordt door de angst voor een ziekte. Screening draagt in verhouding tot de rest van de geconsumeerde zorg maar voor een heel klein deel bij aan deze omvangrijke overdiagnostiek. We moeten bij de screening de hoofdlijnen in de gaten houden: het doel enerzijds en de kostenefficiëntie anderzijds. Daarom is terughoudendheid geboden als het gaat om het toevoegen van nieuwe diagnostiek aan de screening."

Den Heeten wijst erop dat het belang van het individu niet noodzakelijkerwijs overeenkomt met dat van de gemeenschap. "Het individu gaat per definitie voor het beste. Als de groep dit zou doen, is het onbetaalbaar. In een poging dit dilemma op te lossen zijn allerlei wetenschappelijke methodieken ontwikkeld. We hebben er niet alles voor over, maar willen wel alles weten. Alles heeft een prijs. Dat verklaart inderdaad ook de terughoudendheid ten aanzien van het gebruik van nieuwe modaliteiten in de screening."

LRCB

Wat zijn jullie LRCB-wensen voor de toekomst?

Pijnappel pleit voor een betere aansluiting tussen het kwaliteitsbeleid van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) en het LRCB. Hij betreurt het dat dit eigenlijk nog niet het geval is en denkt dat iedereen hier beter van zou kunnen worden. Pijnappel vertelt dat de EUSOBI een intentieverklaring heeft onderschreven ten behoeve van (onder meer) de Europese harmonisering van de opleidingseisen (eenvormige Europese screeningsopleiding en certificering). Die intentieverklaring zal nu verder uitgewerkt worden. Naar het zich nu laat aanzien zal het LRCB een prominente plek krijgen binnen de Europese opleiding en diplomering van screeningsradiologen. Hieraan zal dan een examen worden gekoppeld dat tijdens de ECR of de EUSOBI kan worden afgelegd, nadat men bijvoorbeeld de cursus bij het LRCB in Nijmegen heeft gevolgd.

Pijnappel: "Er is veel internationale belangstelling voor het Nederlandse screeningsmodel en de rol van het LRCB in het bijzonder. Vooral in landen waar borstkankerscreening moet worden opgestart (bijvoorbeeld Brazilië of het Midden Oosten) vraagt men vaak bij ons advies over de opstart en het kwaliteitsbeleid. De screening volgens Nederlands model is een beetje een vreemde eend in de bijt, want we hebben een erg laag verwijscijfer in tegenstelling tot andere landen, maar met vergelijkbare detectiecijfers. Dat is natuurlijk best iets om trots op te zijn, en dat onderstreept tegelijkertijd het belang van het (verder) ontwikkelen van het niveau van de screeningsradiologen. Daarom zijn kwaliteitsborging en terugkoppeling van essentieel belang."

Den Heeten: "De radiologie is door de jaren heen geweldig veranderd. Het is een schoolser vak geworden. Er is meer aandacht voor regionale opleidingsclusters. Er zijn voortgangstoetsen. Kortom, het ouderwetse meester-gelzelpincipe, zoals wij vroeger werden opgeleid (en waarbij de meester vaak de assistent boven je was), lijkt minder sterk aanwezig. Misschien moet de oudere garde daar nog steeds wat aan wennen, maar de jonge garde vindt dit heel normaal en heeft er totaal geen moeite mee. Dit fenomeen zien we ook binnen de opleiding tot screeningsradioloog. Hier hebben we ons onderwijs regelmatig geëvalueerd. Daaruit bleek dat er een duidelijk generatieverschil was in de effecten van het onderwijs. Uniformering van verslaglegging, ook in de mammadiagnostiek en screening, is voor verbetering van de kwaliteit absoluut noodzakelijk. Een onduidelijk radiologisch verslag kan ronduit negatieve gevolgen hebben, zonder dat we ons dat altijd realiseren. De radiologie is daarom geëvolueerd van een 'praatje-bij-een-plaatje' tot het vak Medische Besliskunde."

Ard den Heeten en Ruud Pijnappel werden geïnterviewd door MemoRad-redactielid Annemarie Fioole-Bruining.

De DENSE trial: borstkankerscreening op maat



CARLA VAN GILS

Carla van Gils is in 1998 aan de Radboud Universiteit Nijmegen gepromoveerd op het proefschrift 'Mammographic density and breast cancer risk'. Professor dr. Roland Holland en dr. Jan Hendriks, grondleggers van het LRCB, maakten, samen met professor dr. André Verbeek, deel uit van haar begeleidingsteam.

Vijftien jaar later werkt zij weer nauw samen met onderzoekers en radiologen van het LRCB om de hieronder beschreven DENSE trial te kunnen uitvoeren.



MARIJE BAKKER



MARLEEN EMAUS



WOUTER VELDHIJS

Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker leidt tot minder sterfte aan borstkanker. Toch wordt nog altijd 30% van de borsttumoren niet bij het screeningsonderzoek ontdekt, maar tussen twee screeningsonderzoeken in, de zogenaamde intervaltumoren. Deze tumoren zijn vaak al verder gevorderd bij diagnose en laten een slechtere overleving zien dan tumoren die door het bevolkingsonderzoek worden ontdekt.

Een van de problemen van het huidige bevolkingsonderzoek is dat het een zogenaamde 'one-size-fits-all' strategie kent. Alle vrouwen tussen 50 en 75 jaar worden iedere twee jaar uitgenodigd voor mammo-graphisch onderzoek, onafhankelijk van hun persoonlijke risicofactoren. Een uitzondering hierop vormen vrouwen met BRCA1- of BRCA2-mutaties of een sterk belaste familie-anamnese. Toch is bekend dat binnen het bevolkingsonderzoek sommige vrouwen een grotere kans hebben om borstkanker te ontwikkelen en dat de sensitiviteit van de mammo-graphische screening per vrouw sterk kan verschillen. Een meer gepersonaliseerde screening, waarbij de intensiteit van de screening (frequentie en/of verschillende beeldvormingstechnieken) afhankelijk is van het borstkankerrisico van de vrouw, kan daarom de resultaten van het bevolkingsonderzoek mogelijk verbeteren.

Een van de risicofactoren die zich bij uitstek leent voor gepersonaliseerde screening, is de 'borstweefseldichtheid' of 'borstdensiteit'. Vrouwen met dicht borstweefsel hebben een relatief grote hoeveelheid klier- en bindweefsel in de borst. Zij hebben een 3-6 keer grotere kans borstkanker te ontwikkelen dan vrouwen met heel weinig klier- en bindweefsel, maar veel vetweefsel in de borst [1]. Een bijkomend nadeel van hoge borstweefseldensiteit is dat een tumor gemakkelijker wordt gemist, omdat die in het dichte borstweefsel op een mammogram minder opvalt.

Intervaltumoren komen dan ook relatief vaker voor bij deze vrouwen [2,3]. Deze twee gevolgen van hoge borstdensiteit maken dat de betreffende vrouwen mogelijk meer baat hebben bij onderzoek met een aanvullende beeldtechniek, naast het mammo-graphisch onderzoek.

De kennis over de gevolgen van hoge borstdensiteit is niet nieuw, maar kreeg recentelijk veel extra aandacht nadat in de VS de organisatie 'Are You Dense Advocacy' zorgde voor een wet die voorschrijft dat vrouwen na mammo-graphie geïnformeerd dienen te worden over hun borstweefseldensiteit, en bij hoge densiteit aanvullend beeldvormend onderzoek, zoals echografie of MRI, vergoed krijgen [4]. De onrust die hierdoor ontstond waaide ook over naar Nederland. Minister Schippers moest de Tweede Kamer uitleggen waarom in Nederland vrouwen niet worden geïnformeerd over hun borstweefseldensiteit en waarom vrouwen met een hoge borstweefseldensiteit geen aanvullend onderzoek krijgen aangeboden [5]. Het probleem is dat er geen (wetenschappelijk) bewijs is om een dergelijk beleid op te baseren: er zijn geen afgeronde gerandomiseerde studies op basis waarvan een uitspraak gedaan kan worden over de effectiviteit van nieuwe screeningsstrategieën, in termen van sterftereductie en van gewonnen levensjaren gecorrigeerd voor kwaliteit (zie ook [6]). De schaarse studies die er zijn laten zien dat bij vrouwen met dicht borstweefsel meer borsttumoren worden ontdekt met echografie en MRI. Geen van deze studies heeft echter een gerandomiseerde controlegroep. Hierdoor is

het niet mogelijk te bestuderen of de verbeterde detectie ook leidt tot een kleiner aantal intervaltumoren. Een vermindering van het aantal intervaltumoren benadert de gewenste uitkomstmaat 'verlaging van de borstkankersterfte' het beste. Door het ontbreken van een controlegroep weten we niet of de extra door MRI of echografie gedetecteerde tumoren intervaltumoren zijn, of andere, mogelijk indolente tumoren die niet bijdragen aan de borstkankersterfte en helemaal niet tot klachten zouden hebben geleid. In dat geval zou het inzetten van deze technieken slechts bijdragen aan overdiagnostiek. Randomisatie, resulterend in een groep met aanvullende beeldvorming en een vergelijkingsgroep met alleen mammo-graphische screening, is nodig om dit te kunnen onderzoeken.

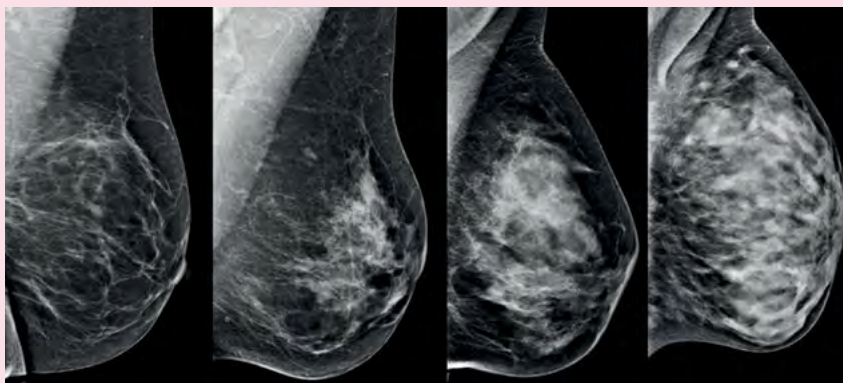
In Nederland loopt op dit moment een grote multicentrische gerandomiseerde studie die binnen het bevolkingsonderzoek onderzoekt of MRI aanvullende diagnostische waarde heeft bij vrouwen met zeer hoge borstdensiteit. De doelgroep hiervoor betreft 5-10% van de vrouwen in de screeningsleeftijd. Deze 'Dense tissue and Early breast Neoplasm ScRening' (DENSE) trial moet de volgende vragen beantwoorden:

1. Wat is de effectiviteit van tweejaarlijkse screening met mammo-graphie gecombineerd met MRI, in vergelijking met uitsluitend mammo-graphie, in het terugbrengen van het aantal intervaltumoren (als proxy voor borstkankermortaliteit) bij vrouwen met zeer hoge mammo-graphische borstdensiteit?

2. Wat is de kosteneffectiviteit van deze strategie?
3. Hoeveel vrouwen worden onnodig verwezen voor nadere diagnostiek?
4. Wat is de invloed van het MRI-onderzoek op de kwaliteit van leven van de deelnemende vrouwen?
5. Wat is de deelnamegraad aan het MRI-onderzoek?

De DENSE trial wordt gecoördineerd vanuit het UMC Utrecht (Divisies Julius Centrum en Beeld). Er wordt samengewerkt met de screeningsorganisaties, het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB), en het Landelijk Referentie Centrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB). De MRI-onderzoeken worden uitgevoerd door een aantal ziekenhuizen verspreid door het land (Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, UMC St Radboud, Maastricht UMC, Jeroen Bosch Ziekenhuis en UMC Utrecht). Gesprekken zijn gaande om nog twee tot drie ziekenhuizen in andere regio's bij de studie te betrekken).

De trial is geïntegreerd in de infrastructuur van het Nederlands bevolkingsonderzoek, dat sinds een aantal jaren volledig digitaal is. Vrouwen met zeer dicht borstweefsel (BIRADS density categorie 4, >75% dense weefsel) en een negatief screeningsmammogram die binnen een straal van 40-60 km van de deelnemende MRI-centra wonen, komen in aanmerking voor het onderzoek. In de screeningseenheden van de betreffende regio's wordt met behulp van voor deze studie op de mammografen geïnstalleerde software (Volpara, Matakina) automatisch bepaald of screeningsdeelnemers zeer dicht borstweefsel hebben. Als het weefsel zeer dicht is, en er is op basis van het mammogram geen aanleiding om de deelnemer te verwijzen voor aanvullende diagnostiek, wordt ze geselecteerd voor randomisatie tussen screening volgens het gebruikelijke schema, of met daaraan toegevoegd MRI. Ongeveer 7000 vrouwen worden gerandomiseerd in de MRI-groep en 28.000 vrouwen in de controlegroep. Alleen de vrouwen die gerandomiseerd zijn in de MRI-groep worden vervolgens door de screeningsorganisaties geattendeerd op de DENSE trial en uitgenodigd voor deelname. We rekenen op deelname van ongeveer 4700 vrouwen. Dit zogenaamde prerandomisatie-design, waarbij alleen de MRI-groep wordt geïnformeerd en informed consent wordt afgenomen na randomisatie, wordt gehanteerd om te voorkomen dat vrouwen met hoge borstdensiteit in de controlegroep ongerust worden gemaakt



Digitale mammogrammen densiteit.

en vervolgens op eigen initiatief aanvullend onderzoek aanvragen waarvan het effect nog niet vaststaat. Dit zou de bewijskracht van het onderzoek sterk in gevaar brengen. De controlegroep krijgt de gebruikelijke screening en zorg en wordt uitsluitend gevolgd door koppeling met de kankerregistratie, die al routinematig plaatsvindt voor de evaluatie van het reguliere bevolkingsonderzoek. De minister van VWS verleende eind 2011 een vergunning krachtens de Wet Bevolkingsonderzoek voor het uitvoeren van deze studie voor acht jaar. Zij werd hierin geadviseerd door de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad [7].

In de afgelopen jaren zijn we vooral bezig geweest met voorbereiden en uitwerken van deze omvangrijke studie. Sinds het begin van dit jaar hebben we de mogelijkheid om de borstdensiteit automatisch te bepalen, en vanaf dat moment worden bij twee van de deelnemende ziekenhuizen vrouwen met MRI onderzocht. Inmiddels zijn 2600 vrouwen gerandomiseerd: 520 in de MRI-groep en 2080 in de controlegroep. In de komende maanden sluiten de andere ziekenhuizen aan en wordt de snelheid van inclusie opgevoerd. De verwachting is dat halverwege 2015 de inclusie is afgerond.

DENSE is een groot, kostbaar en langdurig onderzoek, maar één dat hard nodig is. Sinds de vernieuwde wetgeving in de VS is een overvloed aan echografieën uitgevoerd, zo werd gerapporteerd op het jaarlijkse congres van de RSNA 2011. In de VS is het effect van echografie op intervaltumoren of borstkankersterfte hierdoor niet meer te onderzoeken. Als screening met MRI of echografie door overwaaiende onrust vanuit de VS voortijdig in het bevolkingsonderzoek wordt ingevoerd, is het voorstelbaar dat Nederland wordt opgezaaid met een dure aanvulling op het screeningsprogramma, die moeilijk is terug te draaien en niet meer gerandomiseerd is te onderzoeken. De tijd om dit onderzoek te doen is dus nu.

Namens de DENSE onderzoekers:

Dr. W.B. Veldhuis, stafid Radiologie, projectcoördinator Radiologie

Dr. M.F. Bakker, postdoc Klinische Epidemiologie, projectcoördinator Epidemiologie

Drs. M.J. Emaus, arts

Dr. C.H. van Gils, universitair hoofddocent Klinische Epidemiologie

Universitair Medisch Centrum Utrecht

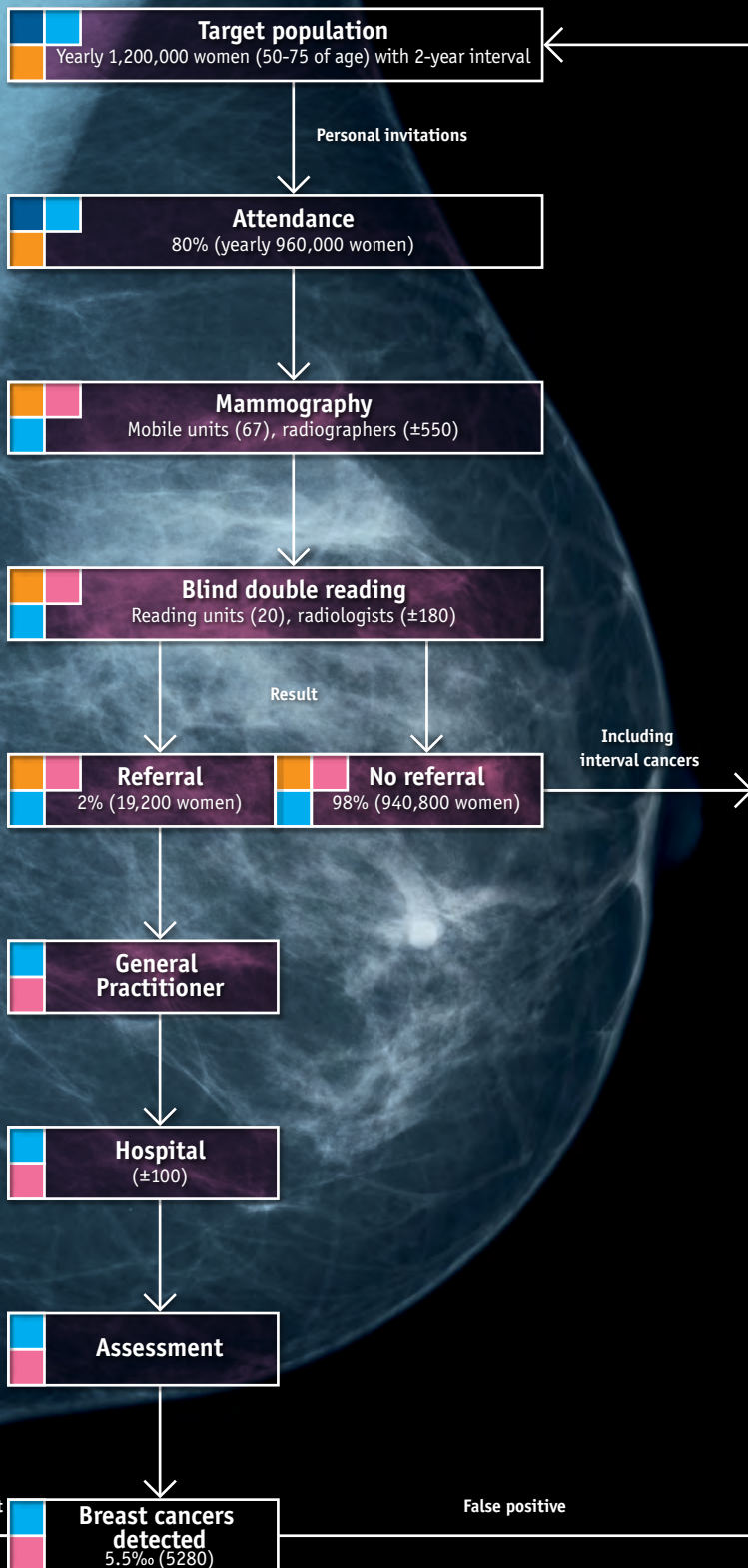
DENSE wordt mogelijk gemaakt met behulp van financiering door KWF Kankerbestrijding, Pink Ribbon, A Sisters Hope, ZonMW Preventie, Stichting Kankerpreventie Midden-West, Bayer Health Care, Matakina Ltd, Landelijke Bebeer-organisatie Bevolkingsonderzoek, UMC Utrecht. Meer informatie over de DENSE trial is te vinden op de studiewebsite: www.juliuscenter.com/dense.

Literatuur

- 1 McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-69.
- 2 Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:227-36.
- 3 Kerlikowske K. The mammogram that cried Wolfe, *N Engl J Med* 2007;356:297-300.
- 4 www.aryoudenseadvocacy.org.
- 5 www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2011/06/14/antwoord-op-kamervragen-over-risicofactoren-borstkanker.html.
- 6 Brower V. Breast density legislation fueling controversy. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2013)doi: 10.1093/jnci/djt086.
- 7 www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/preventie/wet-bevolkingsonderzoek-aanvullende-mri-screening-bij-vrouwen-met-hoge-borstdensiteit#a-downloads.

Breast Cancer Screening

Systematic overview of the Dutch approach



Responsibility



National Institute for Public Health and the Environment

- Coordination of screening programme
- Availability of population and cancer registry
- Influencing attendance

Execution

bevolkingsonderzoek



Regional Screening Organisations (5)

- Communication with target population (personal invitation and results of the screening test)
- Performing mammography in mobile units
- Responsible for blind double reading of screening mammograms

Monitoring and evaluation

LETB

National Evaluation Team for Breast Cancer Screening

- Key performance indicators: attendance, referrals, biopsies, breast cancers detected, interval cancers and mortality
- Requires linkage of screening information (iBOB) to the population registry (GBA), hospitals (exchange patient information), pathology registry (PALGA), cancer registry (NCR) and the causes of death registry (CBS)

Quality assurance



National Expert and Training Centre for Breast Cancer Screening

- Training of certified radiologists & radiographers
- Continuous medical education
- Audit radiologists and radiographers (reviewing screen-detected cancers, interval cancers and positioning technique)
- Quality control of mammography equipment (type testing, acceptance test per unit, weekly quality control by phantom images)
- Quality control of viewing station (acceptance test)
- Research, innovation and new developments
- Consultancy

