



Rapportage over een eventuele verlaging van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op borstkanker

**Een analyse van de literatuur en vertaling van de
bevindingen naar de Nederlandse situatie**

Landelijk Referentiecentrum voor het Bevolkingsonderzoek op Borstkanker & Afd.
Epidemiologie, Biostatistiek en HTA, UMC St Radboud, Nijmegen

Eindrapportage
Definitieve versie december 2009

Een studie in opdracht van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

M.J.M. Broeders
G. van Schoor
A. Bluekens
R. Visser
J.D.M. Otten
E. Paap
A.L.M. Verbeek
G.J. den Heeten

Landelijk Referentiecentrum voor het Bevolkingsonderzoek op Borstkanker & Afd.
Epidemiologie, Biostatistiek en HTA, UMC St Radboud, Nijmegen

Eindrapportage
Definitieve versie december 2009

Inhoudsopgave

Samenvatting		7
Hoofdstuk 1	Inleiding	9
Hoofdstuk 2	Bevolkingsonderzoek op borstkanker	10
Hoofdstuk 3	Analoge screening voor vrouwen jonger dan 50 jaar	15
Hoofdstuk 4	Digitale screening voor vrouwen jonger dan 50 jaar	20
Hoofdstuk 5	De nadelen van screening voor vrouwen jonger dan 50 jaar	25
Hoofdstuk 6	Conclusie en mogelijke scenario's	31
Bijlagen		
Bijlage I	Literatuuronderzoek	35
Bijlage II	Literatuurlijst en tabel Hoofdstuk 2	40
Bijlage III	Literatuurlijst en tabel Hoofdstuk 3	45
Bijlage IV	Literatuurlijst en tabel Hoofdstuk 4 en 5	68
Bijlage V	Formulier 1: Beoordeling abstract	82
	Formulier 2: Beoordeling artikel	84

Samenvatting

In opdracht van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB), in samenwerking met de afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA, UMC St Radboud, de voor- en nadelen in kaart gebracht van het verlagen van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op borstkanker.

De voorliggende rapportage bestaat uit een **literatuuronderzoek** dat een overzicht geeft van de recent gepubliceerde internationale wetenschappelijke literatuur, ten aanzien van mogelijke argumenten die aanleiding geven om de instapleeftijd voor het bevolkingsonderzoek te herzien.

In sommige landen is recent een daling in de borstkankerincidentie geconstateerd, die vaak in verband wordt gebracht met een daling in hormoongebruik rond de menopauze. De **borstkankerincidentie** in Nederland laat daarentegen een duidelijke toename zien van het aantal nieuwe diagnoses in de leeftijdsgroep 45 tot 49 jaar. Borstkanker is daarmee ook in deze leeftijdsgroep een belangrijk gezondheidsprobleem geworden.

Internationale cijfers ten aanzien van startleeftijd en screeningsinterval geven weinig aanknopingspunten om een screeningsbeleid voor jonge vrouwen te formuleren dat optimaal is voor de Nederlandse situatie. Verder blijkt uit een recente modelstudie dat de keuze voor een screeningsscenario vanaf 40 of 50 jaar afhangt van de gekozen uitkomstmaat (Mandelblatt 2009). Wanneer de borstkankersterfte als eindpunt wordt gekozen is screening vanaf 50 jaar het meest efficiënt; als het aantal gewonnen levensjaren de belangrijkste uitkomstmaat is, verdient screening vanaf 40 jaar de voorkeur.

Sinds de start van de gerandomiseerde trials met **analoge mammografie** in de jaren '70 en '80 is periodiek gerapporteerd over de follow-up in deze trials, met speciale aandacht voor de resultaten in **vrouwen onder de 50 jaar**. Meta-analyses laten zien dat, met een langere follow-up, de mortaliteitsreductie ook in jongere vrouwen statistisch significant wordt, maar minder groot is dan voor vrouwen boven de 50 jaar. Op basis van deze gegevens is er dan ook weinig reden om het tot nu toe gevolgde beleid in het Nederlandse bevolkingsonderzoek ter discussie te stellen.

Voor jongere vrouwen wordt veel verwacht van de introductie van **digitale mammografie**. Verschillende studies, waaronder de Amerikaanse DMIST trial, hebben laten zien dat de diagnostische waarde van digitale mammografie niet onderdoet voor analoge mammografie en in bepaalde subgroepen, namelijk jonge vrouwen en vrouwen met een dicht borstpatroon, beter presteert. Extrapolatie van de resultaten uit deze voornamelijk Amerikaanse studies naar de Nederlandse situatie is niet eenvoudig, aangezien de uitgangssituatie in veel opzichten verschilt (bijvoorbeeld een veel hogere dosis in de Amerikaanse situatie). De introductie van digitale mammografie in Europese screeningsprogramma's geeft uiteenlopende resultaten (Skaane, 2009; Vinnicombe, 2009) en geen aparte informatie over vrouwen jonger dan 50 jaar. Resultaten van de eerste Nederlandse digitale pilots laten een hogere detectie zien bij een verhoogd verwijscijfer (Karssemeijer 2009, LETB XII). Of de hogere detectie ook zal leiden tot een hogere reductie in de borstkankersterfte is nog niet bekend. Daarnaast kan evaluatie van de digitale pilots in Nederland alleen een indicatie geven van de digitale screeningsperformance in de huidige doelgroep. Extrapolatie van deze gegevens naar vrouwen onder de 50 jaar is niet eenvoudig, aangezien digitale mammografie juist in jonge vrouwen, en vrouwen met een dicht borstpatroon, betere resultaten laat zien.

Naast de nog onduidelijke reductie in borstkankersterfte die digitale screening in vrouwen tussen de 45 en 49 jaar zou kunnen bewerkstelligen, moet ook rekening gehouden worden met de **nadelen** die screening van deze leeftijdsgroep mogelijk met zich meebrengt. Recente literatuuroverzichten laten zien dat de verhouding tussen de positieve en negatieve effecten (zoals de kans op een fout-positieve verwijzing) in analoge screening voor vrouwen tussen de 40 en 49 jaar minder gunstig is dan voor vrouwen boven de 50 jaar. In deze overzichten wordt geen onderscheid gemaakt binnen de leeftijdsgroep (Armstrong 2007,

Nelson 2009), hoewel het aannemelijk is dat verschillen in effecten geleidelijk veranderen met de leeftijd. De nadelen van digitale screening in vrouwen onder de 50 jaar zijn nog onvoldoende uitgekristalliseerd.

Voor analoge screening lijkt het tot nu toe gehanteerde **screeningsinterval** gerechtvaardigd. Het is nog onduidelijk in hoeverre het optimale screeningsinterval voor analoge screening verschilt van digitale screening, zowel voor vrouwen onder als boven de 50 jaar. Uitgaand van een recente modelstudie, gebaseerd op analoge screening, lijkt er veel voor te zeggen om bij leeftijdverlaging een 2-jarig screeningsinterval te blijven hanteren. (Mandelblatt 2009)

De discussie rondom **overdiagnostiek** wordt gehinderd door de verschillen in methodologie, studieopzet en uitkomstmaten tussen de betreffende studies. De schattingen van het percentage overdiagnose lopen zeer uiteen. Het opnieuw gevalideerde MISCAN model voorspelt echter een relatief geringe toename van de overdiagnose voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek door de overgang naar digitale screening. Voor jonge vrouwen speelt de discussie over overdiagnostiek en overbehandeling een minder belangrijke rol, aangezien de kans op overdiagnose toeneemt met de leeftijd. Een specifiek punt ten aanzien van de digitale screening is de toename van in situ carcinomen. Gezien het gebrek aan kennis over het natuurlijk beloop van DCIS, ook in jonge vrouwen, kan de mate van overdiagnose in deze groep moeilijk worden geschat.

De **stralingsbelasting** in Nederland bevindt zich zowel in de analoge als in de digitale situatie op een zeer laag niveau. In een debat rondom de startleeftijd voor screening zal de stralingsbelasting geen beslissende factor zijn.

De informatie die in het kader van de literatuurstudie bijeen is gebracht, kan leiden tot verschillende **scenario's**. Indien het wetenschappelijk bewijs op dit moment onvoldoende wordt geacht, is het wachten op een update van de gerandomiseerde trials ten aanzien van de sterftereductie met digitale mammografie bij jonge vrouwen. Wanneer voldoende informatie beschikbaar is, kan eventueel in tweede instantie een onderzoek in de Nederlandse setting worden uitgevoerd. Als echter duidelijk is het wetenschappelijk bewijs ten aanzien van de borstkankersterfte onvoldoende is om voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek een goede afweging te maken, kan nu al gestart worden met het verzamelen van aanvullende gegevens. Daarbij kan gekozen worden voor een demonstratieproject in een gedeelte van Nederland of voor een gefaseerde leeftijdsverlaging die voor heel Nederland geldt. Op basis van dit materiaal, aangevuld met een simulatiestudie, kunnen beleidsbeslissingen over eventuele uitbreiding van het bevolkingsonderzoek worden onderbouwd. Het is duidelijk dat bij een mogelijke verlaging van de leeftijdsgrens niet alleen inhoudelijke aspecten een rol spelen, maar ook uitvoeringsconsequenties en maatschappelijke acceptatie van belang zijn.

Hoofdstuk 1 Inleiding

In de recent ingevoerde richtlijn van het CBO 'Screening en diagnostiek van het mammacarcinoom' wordt de volgende aanbeveling gedaan:

“Als de digitalisering van het bevolkingsonderzoek borstkanker is afgerond, wordt door de werkgroep aanbevolen te starten met een studie, waarin de mogelijkheden en de beleidsconsequenties worden onderzocht van jaarlijkse screening van vrouwen uit de algemene populatie van 45-49 jaar.”

De digitalisering van het bevolkingsonderzoek borstkanker zal in de loop van 2009 worden voltooid.

In aansluiting op bovenstaande aanbeveling heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in oktober 2008 opdracht gegeven aan het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) om, in samenwerking met de afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA, UMC St Radboud, de voor- en nadelen in kaart te brengen van een eventuele verlaging van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op borstkanker.

De wetenschappelijke rapportage waarin de mogelijkheden in kaart worden gebracht om screening aan te bieden aan Nederlandse vrouwen uit de algemene populatie tussen de 45 en 49 jaar, bestaat uit twee delen:

I Een **literatuuronderzoek**, dat een overzicht geeft van de internationale wetenschappelijke literatuur, ten aanzien van mogelijke argumenten die aanleiding kunnen geven om de instapleeftijd voor het bevolkingsonderzoek te herzien. Gezien de beschikbare tijd is het literatuuroverzicht niet uitputtend.

Het literatuuronderzoek geeft antwoord op de vraag of er argumenten zijn om de onderste leeftijdsgrens voor het bevolkingsonderzoek op borstkanker te verlagen, rekening houdend met:

- de invoer van de digitalisering, met name het gebruik van DR-systemen, in de screening;
- de mogelijk gunstiger stralingsbalans bij het gebruik van digitale mammografie;
- de testkarakteristieken van digitale screening in vergelijking met analoge screening;
- de naar verwachting hogere diagnostische opbrengst van digitale mammografie, met name bij vrouwen onder de 50 en vrouwen met dense klierweefsel (hetgeen vooral DCIS betreft);
- de gestegen incidentie van borstkanker in de leeftijdsgroep 45-50 jaar.

II Een **schets van mogelijke scenario's** op basis van de uitkomsten van het literatuuronderzoek en ter ondersteuning van een eventuele beleidsbeslissing.

Hoofdstuk 2 Bevolkingsonderzoek op borstkanker

Inleiding

Borstkanker is een kwaadaardig gezwel dat ontstaat uit het klierweefsel van de borst. Wanneer het gezwel zich beperkt tot de plaats van ontstaan, meestal in de afvoergangen van het borstklierweefsel maar nog binnen de basaal membraan, spreken we van een 'in situ' carcinoom. Het grootste deel van de tumoren zijn reeds 'invasief' op het moment van de diagnose. Dat betekent dat de kanker zich verder kan uitzaaien en moeilijker te genezen is. De oorzaak van borstkanker is niet goed bekend. Bij het ontstaan van deze aandoening spelen waarschijnlijk zowel hormonale, genetische als omgevingsfactoren een rol.

In 2006 werd in Nederland bij 13.800 vrouwen de diagnose borstkanker gesteld (www.vikc.nl). Het is daarmee de meest voorkomende vorm van kanker. Bij 90% was de tumor invasief ten tijde van de diagnose. Ruim 3.300 Nederlandse vrouwen overlijden jaarlijks aan borstkanker (ongeveer 2% van de totale sterfte). Bij vrouwen van 35 tot 50 jaar is borstkanker in 2008 de meest voorkomende doodsoorzaak. Onder vrouwen van 50 tot 75 jaar is longkanker de belangrijkste doodsoorzaak, op de voet gevolgd door borstkanker (www.cbs.nl). Door een complex aan maatregelen waaronder screening, een betere organisatie van de zorg en betere behandelingen is de 10 jaar overleving sinds 1988 gestegen van 62% naar 78%. De 5 jaaroverleving van ongeveer 75 naar 85% (www.ikcnet.nl).

Bevolkingsonderzoek op borstkanker

Het bevolkingsonderzoek op borstkanker wordt door de overheid georganiseerd voor gezonde, niet symptomatische vrouwen tussen de 50 en 75 jaar. De aangeboden test, mammografie, heeft als doel door middel van vroege detectie van borstkanker een reductie in de borstkankersterfte te bewerkstelligen. In het buitenland zijn er in de jaren '70 en '80 een aantal prospectief gerandomiseerde trials uitgevoerd met als uitpunt de borstkankersterfte. De gunstige resultaten van deze trials en van een tweetal pilots in Utrecht en Nijmegen vormden, samen met een kosteneffectiviteitsanalyse, de grondslag voor de invoering van screening in Nederland voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar (Collette 1984; Feig 1984; Verbeek 1984; Verbeek 1985).

Naast mortaliteitsreductie worden alle andere indicatoren die het succes van een screeningsprogramma zouden kunnen aangeven surrogaat indicatoren genoemd. Deze surrogaat indicatoren, zoals het aantal interval kankers, de stagering van bij screening ontdekte tumoren, het aantal tumoren kleiner dan 1 cm, de verhouding in situ/invasieve tumoren, en het aantal tumoren met positieve lymfklieren, blijken de mortaliteitsdaling goed te voorspellen (Autier 2009).

Sinds de start van het bevolkingsonderzoek in 1989 zijn in Nederland meer dan 50.000 vrouwen met borstkanker door middel van de screening gevonden. De hierboven genoemde surrogaat indicatoren bleken vanaf het begin van de screening goed overeen te komen met de voorspellingen die door het MISCAN model waren berekend voor de Nederlandse situatie. De borstkankersterfte laat in Nederland sinds de introductie van de screening op landelijk, maar ook op gemeente niveau, een continue daling zien. Hoewel de doelgroep van het bevolkingsonderzoek vrouwen van 50-69 jaar betreft, is het gebruikelijk de sterfte aan borstkanker te evalueren als de vrouwen enkele jaren, bijvoorbeeld 5 jaar, ouder zijn, omdat het effect van het bevolkingsonderzoek niet onmiddellijk te zien is. De sterfte reductie voor de leeftijdsgroep 55 tot 75 jaar bedroeg in 2008 24,5% (zie LETB XII).

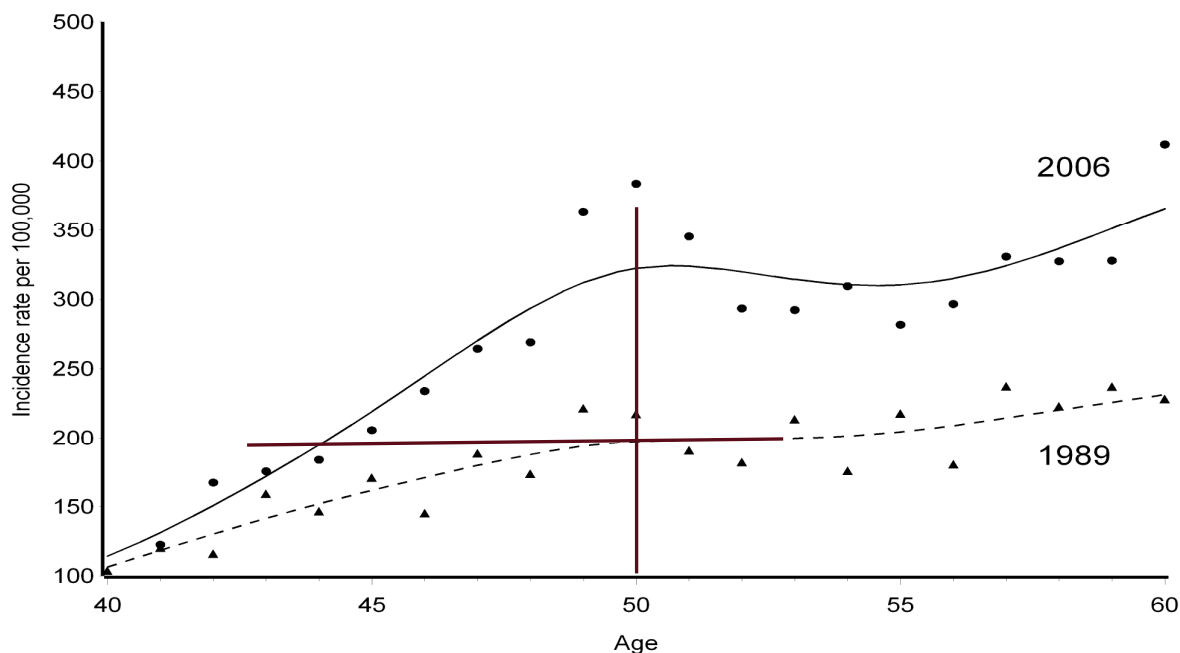
Leeftijdsspecifieke incidentie

Leeftijd is de belangrijkste risicofactor voor borstkanker. In Nederland is in 1989 gekozen om screening voor borstkanker aan te bieden aan vrouwen in de leeftijd van 50 tot 69 jaar. Vanaf 1998 krijgen ook vrouwen van 70 tot 75 jaar een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek.

Met enige regelmaat wordt in de media de onderste leeftijdsgrens van 50 jaar ter discussie gesteld. Het voorkomen van borstkanker naar leeftijd bij diagnose, de leeftijdsspecifieke incidentie, speelt daarbij een belangrijke rol. In veel landen wordt bij jonge vrouwen namelijk een toename in de incidentie van borstkanker gezien (zie bijlage II voor een overzicht van de recente literatuur). Voor Nederland wordt een toename van 16.9% tussen 1990 en 2002 gerapporteerd voor de leeftijdsgroep 35-49 jaar (127). Slechts in drie landen neemt de incidentie af bij jonge vrouwen: Israël, de Verenigde Staten en Canada.

Verschillen tussen landen in de veranderingen in de incidentie naar leeftijdsgroep worden vaak in verband gebracht met de beschikbaarheid en intensiteit van mammografische screening en het gebruik van hormonen rondom de menopauze. Aangezien er in Nederland bij vrouwen onder de 50 jaar niet gescreend wordt, kan aan de eerste factor geen directe invloed worden toegeschreven. Het is wel voorstelbaar dat de bewustwording van het probleem borstkanker er voor zorgt dat jonge vrouwen tegenwoordig vaker via hun huisarts een mammogram laten maken, maar gegevens hierover zijn niet beschikbaar. In Amerika wordt de recente daling in de borstkankerincidentie voornamelijk toegeschreven aan een dalend gebruik van hormoontherapie na publicatie van de resultaten uit Women's Health Initiative studie. In Nederland is het gebruik van hormoontherapie in Nederland echter heel laag (rond de 3%) en daarmee speelt deze factor in ons land geen rol van betekenis.

Drie recente Nederlandse studies bevestigen dat het aantal nieuwe diagnoses van borstkanker bij vrouwen onder de 50 jaar in de afgelopen jaren is toegenomen (101-103). Vooral de toename in de leeftijdsgroep 45-49 is substantieel en procentueel hoger dan die van de leeftijdsgroepen 65-69 en 70-74 jaar (zie ook figuur 1). Ter illustratie: de huidige incidentie voor vrouwen van 44 jaar bevindt zich op hetzelfde niveau als de incidentie voor vrouwen van 50 jaar bij de start van het bevolkingsonderzoek in 1989. Borstkanker is daarmee ook in de leeftijdsgroep 45-49 jaar een belangrijk gezondheidsprobleem geworden.



Figuur 1: Borstkankerincidentiecijfers voor Nederland in 1989 en 2006.

Uit het twaalfde evaluatierapport van het LETB blijkt dat de stijging bij jonge vrouwen deels toe te schrijven is aan een toename van tumoren in een gevorderd ziektestadium. Bij vrouwen jonger dan 50 jaar was tot 1998 nauwelijks enige verandering waar te nemen in deze groep tumoren. Maar vanaf 1998 is de frequentie van gevorderde ziektestadia sterk toegenomen tot een circa 38% hogere ziektefrequentie in 2002. De oorzaak van deze toename is vooralsnog onduidelijk. Gezien de sterke relatie tussen ziektestadium en sterfte, is er dus winst te behalen als deze tumoren in een vroeger stadium via screening opgespoord zouden kunnen worden. (Autier 2009)

Internationaal perspectief

De meeste screeningsprogramma's in Europa nodigen vrouwen uit vanaf leeftijd 50. (zie tabel 1, gebaseerd op: Klabunde 2007). In Portugal en Spanje wordt vanaf 45 jaar gestart met screening; IJsland en ongeveer de helft van de Zweedse landsdelen richten zich op vrouwen vanaf 40 jaar. Ook in andere werelddelen is 50 jaar de meest voorkomende startleeftijd (Canada, Israël, Australië, Japan, Nieuw Zeeland). In de Verenigde Staten vindt geen georganiseerde screening plaats. Richtlijnen van toonaangevende organisaties, zoals de American Cancer Society en het National Cancer Institute, bevelen jaarlijkse screening aan met mammografie vanaf 40 jaar.

Tabel 1: Karakteristieken van screening programma's voor borstkanker in het International Cancer Screening Network (gebaseerd op: Klabunde 2007)

Regio/Land	Start van programma	Detectie methoden ¹	Leeftijds-grenzen	Screenings interval - jaren	
				Leeftijd 40-49	Leeftijd 50+
Europa					
Denemarken	1991	M	50-69	NVT	2
Frankrijk	1989	M; KBO	50-74	NVT	2
IJsland	1987	M; KBO	40-69	2	2
Italië	2000	M	50-69	NVT	2
Luxemburg	1992	M	50-69	NVT	2
Nederland	1989	M	50-74	NVT	2
Noorwegen	1996	M	50-69	NVT	2
Portugal	1990	M; KBO; BZO	45-64	2	2
Spanje	1990	M	45-69	2	2
Zweden	1986	M	40-74 ²	1.7	2
Zwitserland	1999	M	50-69	NVT	2
Verenigd Koninkrijk	1988	M	50-64 ³	NVT	3
Noord Amerika					
Canada	1988	M; KBO ⁴	50-69	NVT	2
Verenigde Staten	1995	M; KBO	40+	1-2	1-2
Zuid Amerika					
Uruguay	1990	M; KBO; BZO	40-64	1	1
Midden Oosten					
Israël	1997	M	50-74	NVT	2
Azië/Oceanië					
Australië	1991	M	50-69	NVT	2
Japan	2002	M; KBO	50-69	NVT	2
Nieuw Zeeland	1998	M	50-64	NVT	2

¹ mammografie (M), klinisch borstonderzoek (KBO), borstzelfonderzoek (BZO)

² In de helft van de Zweedse landsdelen is de onderste leeftijdsgrens 40 jaar; in de ander helft 50 jaar.

³ De leeftijdsgrenzen zijn momenteel 50-70 en worden binnenkort verder uitgebreid tot 47-73.

⁴ In 5 van de 12 programma's.

Ten opzichte van tabel 1 zijn er recente ontwikkelingen te melden ten aanzien van de gehanteerde leeftijdsgrenzen in het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

In het Verenigd Koninkrijk is recent gestart met een gefaseerde verlaging van de onderste leeftijdsgrens naar 47 jaar, zoals aanbevolen in de NHS Cancer Reform Strategy 2007 (screeningsinterval blijft 3 jaar). De belangrijkste aanleiding voor deze beleidsbeslissing lijkt de ongunstige overleving bij (borst)kanker ten opzicht van andere Europese landen. Om daar verbetering in te brengen worden, onder andere, de huidige screeningsprogramma's op borst-, baarmoederhals- en dikkedarmkanker uitgebreid. Voor borstkanker is op basis van de Amerikaanse DMIST trial besloten dat digitaal screening een verlaging tot 47 jaar mogelijk maakt (www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/#under50). Naar verwachting zal de uitbreiding van het programma in 2010 afgerond zijn.

Zeer recent, in november 2009, is de aanbeveling voor screening op borstkanker door de US Preventive Services Task Force herzien. Op basis van een literatuurstudie (Nelson 2009) en modelstudie (Mandelblatt 2009) concludeert deze adviesgroep dat de effectiviteit van screening in vrouwen tussen de 40 en 49 jaar gering is. Vrouwen onder de 50 jaar zou dan ook niet geadviseerd moeten worden om zich te laten screenen, maar zij dienen zelf een afweging te maken tussen de voor- en nadelen van screening. (US Preventive Services Task Force 2009) Overigens is in 2001 precies dezelfde aanbeveling geformuleerd door Ringash et al ten behoeve van de Canadian Task Force on Preventive Health Care. (S63) Een tweede conclusie van de adviesgroep is dat in de Amerikaanse setting gekozen zou moeten worden voor een 2-jaarlijks in plaats van een jaarlijks interval. De modelscenario's die daartoe zijn doorgerekend geven aan dat met een screeningsinterval van 2 jaar 81% van de mortaliteitsreductie met jaarlijkse screening wordt gerealiseerd tegen een reductie in fout-positieve resultaten van 50%. (Mandelblatt 2009) Andere toonaangevende organisaties in de Verenigde Staten, zoals de American Cancer Society en het National Cancer Institute, nemen de conclusies van de US Preventive Services Task Force niet zonder meer over.

Betekenis voor de Nederlandse situatie

Wanneer de studies van Nelson (2009) en Mandelblatt (2009) beoordeeld worden op hun betekenis voor de Nederlandse situatie zijn de volgende overwegingen van belang. De Amerikaanse studies concentreren zich op analoge mammografische screening en doen geen uitspraak over de mogelijke implicaties van digitale mammografie omdat daar nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor beschikbaar is. Verder blijkt uit de analyses van Nelson dat de relatieve mortaliteitsreductie voor vrouwen tussen de 40 en 49 jaar hetzelfde is als voor vrouwen tussen de 50 en 59 jaar, namelijk 15% versus 14%. (Nelson 2009) De incidentie van jonge vrouwen is in de Verenigde Staten echter lager voor jongere vrouwen en dat maakt dat de balans tussen voor- en nadelen voor deze groep minder gunstig uitvalt. Daarin verschilt de Verenigde Staten van Nederland waar de incidentie voor vrouwen tussen de 45 en 49 inmiddels op een vergelijkbaar niveau is als voor vrouwen tussen de 50 en 54 jaar. De keuze voor een screeningsscenario vanaf 40 of 50 jaar blijkt verder af te hangen van de gekozen uitkomstmaat. (Mandelblatt 2009) Wanneer de borstkankersterfte als eindpunt wordt gekozen is screening vanaf 50 jaar het meest efficiënt. Dit is niet het geval als gekeken wordt naar het aantal gewonnen levensjaren. Bij jonge vrouwen is de te verwachte winst in levensjaren groter en in dat geval verdienen scenario's waarin 2-jaarlijkse screening wordt aangeboden vanaf leeftijd 40 jaar de voorkeur. Verder zijn er ook ten aanzien van de mogelijke nadelen van screening verschillen tussen de Amerikaanse screeningspraktijk en het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Het verwijscijfer is in de Verenigde Staten bijvoorbeeld bijna 5 keer zo hoog als in Nederland bij een redelijk vergelijkbaar detectiecijfer. (Nelson 2009) Dat resulteert uiteraard in een veel hoger aantal fout-positieve screeningsonderzoeken in de VS vergeleken met ons land. De uiteindelijke balans tussen de voor- en nadelen van de screening kan hierdoor in beide landen anders uitvallen.

Conclusie

De borstkankerincidentie in Nederland laat een duidelijke toename zien van het aantal nieuwe diagnoses in de leeftijdsgroep 45 tot 49 jaar. Borstkanker is daarmee ook in deze leeftijdsgroep een belangrijk gezondheidsprobleem geworden. Op basis van de incidentie drempel die bij het begin van de screening in 1989 is gekozen, ligt het niet voor de hand om voor een startleeftijd lager dan 45 jaar te kiezen.

Internationale cijfers ten aanzien van startleeftijd en screeningsinterval geven weinig aanknopingspunten om een screeningsbeleid voor jonge vrouwen te formuleren dat optimaal is voor de Nederlandse situatie. In dit verband is wel interessant dat de introductie van digitale mammografie in de screening aanleiding is geweest voor het Verenigd Koninkrijk om over te gaan tot een verlaging van de startleeftijd naar 47 jaar.

Verder lijkt de studie van Mandelblatt et al (2009) een goede onderbouwing om vast te blijven houden aan een 2-jaarlijks screeningsinterval, ook voor vrouwen onder de 50 jaar. De keuze voor een screeningsscenario vanaf 40 of 50 jaar blijkt verder af te hangen van de gekozen uitkomstmaat. Wanneer de borstkankersterfte als eindpunt wordt gekozen is screening vanaf 50 jaar het meest efficiënt; als het aantal gewonnen levensjaren de belangrijkste uitkomstmaat is, verdient screening vanaf 40 jaar de voorkeur.

Referenties

- Autier P, Héry C, Haukka J, Boniol M, Byrnes G. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J Clin Oncol* 2009 Nov 2. [Epub ahead of print]
- Collette HJA, Rombach JJ, Day NE, 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;1:1224-6.
- Feig SA. Benefits and risks of mammography. *Recent Results Cancer Res* 1984;90:11-27.
- Klabunde CN, Ballard-Barbash R, for the International Breast Cancer Screening Network. Evaluating population-based screening mammography programs internationally. *Semin Breast Dis* 2007;10:102-7.
- Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout KA, van Ravesteyn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ, or the Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151:738-47.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37.
- NHS Cancer Reform Strategy. Department of Health 2007. Available from: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/dh_081006 [accessed November 11, 2009].
- US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-26.
- Verbeek ALM, Holland R, Sturmans F, Hendriks JHCL, Mravunac M, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen Project, 1975-1981. *Lancet* 1984;1:1222-4.
- Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F. Mammographic screening and breast cancer mortality: age-specific effects in Nijmegen Project, 1975-82. *Lancet* 1985;1:865-6.

Hoofdstuk 3 Analoge screening voor vrouwen jonger dan 50 jaar

Inleiding

Zoals in hoofdstuk 2 beschreven, is borstkanker in Nederland nog steeds de meest voorkomende vorm van kanker en de belangrijkste doodsoorzaak voor vrouwen tussen de 35 en 50 jaar. Tot dusver zijn onderzoekers er niet in geslaagd een methode te vinden waarmee het ontstaan van een carcinoom in de borst kan worden voorkomen, dat wil zeggen dat primaire preventie (nog) niet tot de mogelijkheden behoort. Vroege ontdekking van borstkanker, ofwel secundaire preventie, blijft daarmee de belangrijkste strategie om de sterfte ten gevolge van borstkanker omlaag te brengen.

In de jaren '70 en '80 hebben verschillende gerandomiseerde studies aangetoond dat mammografische screening bij vrouwen tussen de 50 en 65 jaar de sterfte aan borstkanker aanzienlijk kan verlagen. Sindsdien is in een groot aantal landen een periodiek bevolkingsonderzoek naar borstkanker ingevoerd als gezondheidszorgvoorziening. Periodiek is daarbij de vraag naar voren gekomen, zowel in de wetenschappelijke literatuur als in de media, of vrouwen jonger dan 50 jaar uitgenodigd zouden moeten worden voor het bevolkingsonderzoek. In dit hoofdstuk vatten we het wetenschappelijk bewijs samen ten aanzien van analoge mammografische screening bij jonge vrouwen (zie bijlage III voor een overzicht van de literatuur).

Gerandomiseerde trials

Sinds de start van de gerandomiseerde trials met analoge mammografie is periodiek gerapporteerd over de follow-up in deze trials, met speciale aandacht voor de resultaten in vrouwen onder de 50 jaar. De meeste trials waren echter niet opgezet met het doel om de effectiviteit van screening bij vrouwen in deze leeftijdsgroep te bepalen. Mede daardoor is lang getwijfeld of mammografische screening wel in staat was om de borstkankersterfte ook bij jonge vrouwen te verlagen.

Tabel 2 geeft een overzicht van de effectschattingen van alle gerandomiseerde trials bij vrouwen onder de 50 jaar op basis van de meest recente publicatie. Alleen de Malmö II-studie laat een significante verlaging van de sterfte zien. De UK Age Trial is de meest recent uitgevoerde trial en werd opgezet in 1991 met het doel om het effect van jaarlijkse screening op de borstkankersterfte bij vrouwen tussen de 40 en 49 jaar te bepalen. In deze trial werden 8 of 9 jaarlijkse screeningsonderzoeken aangeboden aan 53,000 vrouwen op leeftijd 40 of 41 jaar. De controlegroep van 106,000 vrouwen ontvingen geen uitnodiging voor screening, maar werden gedurende de studieperiode gemonitord. Na 10 jaar rapporteerden de onderzoekers een niet significante sterftereductie van 17% (RR = 0.83, 95% BI 0.66 – 1.04). Bij vrouwen die daadwerkelijk deelnamen aan de screening werd een bijna significante mortaliteitsreductie van 24% (RR=0.76, 95% BI 0.51 – 1.01) gevonden.

Kritiek op de gerandomiseerde trials

In de afgelopen jaren is door verschillende wetenschappers kritiek geuit op de gerandomiseerde trials als wetenschappelijke basis van het bevolkingsonderzoek op borstkanker. Vooral de Cochrane review in 2001 (Olsen & Gøtzsche) deed veel stof opwaaien. In de Lancet werden ingezonden brieven gepubliceerd van een groot aantal onderzoekers op het gebied van borstkankerscreening, die de argumenten van de reviewers trachtten te relativieren of te weerleggen. Ook in Nederland werd serieus aandacht besteed aan deze discussie. In een advies van de Gezondheidsraad aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport werd de conclusie van de Cochrane review evenwel

onvoldoende onderbouwd bevonden (van Veen 2002). De Gezondheidsraad sloot echter niet uit dat uiteindelijk de winst van screening achter zal blijven bij hetgeen in 1990 werd verwacht. De UK Age Trial is echter zeer waarschijnlijk de laatste gerandomiseerde trial die op het gebied van het bevolkingsonderzoek op borstkanker heeft plaatsgevonden. Om die reden werd geadviseerd om het huidige bevolkingsonderzoek te blijven monitoren en evalueren via observationeel onderzoek.

Tabel 2: Overzicht gerandomiseerde trials bij vrouwen onder de 50 jaar

Trial (publicatie)	Screenings periode	Test; interval	Follow up (jaar)	Studie groep	Controle groep	RR (95% BI)*
HIP (S75, 1997)	1963 – 1970	KBO + M; 12 m	18	14 432	14 701	0.75 (0.53 – 1.11)
Malmö II (S103, 1997)	1976 – 1990	M; 18 - 24 m	10 – 15.5	13 528	12 242	0.64 (0.45 – 0.89)
Two county (S25, 1999)	1977 – 1985	M; 24 m	18	19 844	15 604	0.91 (0.60 – 1.36)
Edinburgh # (S26, 1999)	1978 – 1988	KBO + M; 24 m	14	11 479	10 267	0.83 (0.54 – 1.27)
CNBSS-1 (S88, 2002)	1980 – 1988	KBO + M; 12 m	11 - 16	25 214	25 216	1.06 (0.80 – 1.40)
Stockholm (S49, 1997)	1981 – 1985	M; 28 m	11.4	14 842	7 108	1.08 (0.54 – 2.17)
Gothenburg # (S60, 2003)	1982 – 1992	M; 18 m	10	5 157	5 995	0.51 (0.24 – 1.08)
UK Age Trial (S10, 2006)	1991 - 2004	M; 12 m	10.7	53 914	107 007	0.83 (0.66 – 1.04)

Gebaseerd op Ringash et al (S63, 2001), tabel 2; aangevuld met recente updates en de UK Age Trial.

* RR = relatief risico, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

uitsluitend vrouwen 45-49 bij start van de trial

M= mammografie, KBO = klinisch borstonderzoek, CNBSS = Canadian National Breast Screening Study

Meta-analyses op basis van de gerandomiseerde trials

Het is lastig om op basis van de individuele trials uit tabel 2 een uitspraak te doen over de effectiviteit van analoge mammografische screening in vrouwen onder de 50 jaar. Omdat de meeste trials niet vooraf tot doel hadden om deze subgroep apart te analyseren, is het aantal jonge vrouwen binnen één trial te klein om voldoende precisie te realiseren in de effectschatting (dit verklaart ook de brede betrouwbaarheidsintervallen). Een middel om de precisie te vergroten is het uitbreiden van de omvang van de onderzoekspopulatie door de resultaten van meerdere trials samen te vatten in een meta-analyse. Daarmee wordt de kans op het vinden van een verband, als dat er in werkelijkheid is, groter. In tabel 3 staan de resultaten weergegeven van diverse meta-analyses die tot doel hadden om op basis van grotere aantallen met meer zekerheid een effectschatting te kunnen maken voor het effect van analoge screening in vrouwen onder de 50 jaar.

De meta-analyses in tabel 3 laten allereerst zien dat niet elke meta-analyse gebruik heeft gemaakt van alle individuele trials. Welke trials meegenomen worden in de meta-analyse wordt bepaald door de onderzoekers, die daarvoor elk hun eigen inclusiecriteria hebben geformuleerd. Sommige onderzoekers hebben op basis van een kwaliteitsoordeel ervoor gekozen om trials, die in hun beoordeling niet goed waren uitgevoerd, uit de analyse te laten. Het meeste extreme voorbeeld daarvan is de meta-analyse van Olsen en Gøtzsche (Cochrane 2001). Deze onderzoekers namen

slechts twee trials, van in hun ogen matige kwaliteit, mee en concludeerden op grond van hun analyse dat screening niet effectief is. Door de meeste onderzoeksgroepen wordt daarentegen gebruik gemaakt van data uit alle trials, al wordt onderkend dat er verschillen bestaan in de uitvoering van de verschillende trials. Interpretatie van de verschillen in borstkankersterftereducties tussen de trial kunnen dus alleen op waarde worden geschat als ook factoren als opkomstcijfer, detectiecijfer, technische kwaliteit en verwijscijfer, klinische uitgangssituatie en screeningsinterval in oenschouw worden genomen. (de Koning 2000) In de meest recente trial, de UK Age Trial, is bij de publicatie van de trial meteen ook een meta-analyse uitgevoerd, waarin alle trials zijn meegenomen. Ook in de laatst gepubliceerde meta-analyse, uitgevoerd in opdracht van de US Preventive Task Force, worden alle trials gecombineerd. (Nelson 2009) In een aparte sensitiviteitsanalyse concluderen de onderzoekers dat het uitsluiten van de twee meest bekritiseerde trials (HIP en CNBSS) niet tot een andere uitkomst leidt.

Tabel 3: Overzicht meta-analyses bij vrouwen onder de 50 jaar

Meta-analyse	Aantal trials	Follow up (jaren)	RR (95% BI)*
Nyström et al (S37, 1993)	4, Zweedse trials	5 - 13	0.87 (0.63 – 1.20)
Glasziou et al (S79, 1995)	7	7 - 9	0.95 (0.77 – 1.18)
Smart et al (S40, 1995)	7	10.4	0.84 (0.69 – 1.02)
Tabar (S50, 1996)	7	7 - 18	0.85 (0.71 – 1.01)
Glasziou et al (S48, 1997)	7	13.1	0.85 (0.71 – 1.01)
Hendrick et al (S72, 1997)	7	12.7	0.82 (0.71 – 0.95)
Kerlikowske (S95, 1997)	7	12	0.84 (0.71 – 0.99)
Larsson et al (S73, 1997)	4, Zweedse trials	12.8	0.77 (0.59 – 1.01)
Olsen & Gøtzsche (Cochrane, 2001)	2, Malmö en CNBSS	13	1.03 (0.77 – 1.38)
Humphrey et al (S101, 2002)	6, Edinburgh uitgesloten	14	0.85 (0.73 – 0.99)
Nyström et al (2002)	4, Zweedse trials &	14.8	0.80 (0.63 – 1.01)
Gøtzsche & Nielsen (Cochrane update, 2006)	6, Edinburgh uitgesloten	13	0.84 (0.72 – 0.99)
Moss et al (S10, 2006)	8, inclusief UK Age Trial	10- 19	0.84 (0.74 – 0.95)
Nelson et al (2009)	8, Inclusief UK Age Trial	11-20	0.85 (0.75 – 0.96)

Gebaseerd op Ringash et al (S63, 2001), tabel 4; aangevuld met recente artikelen en updates.
NB De Two county trial is als één trial geteld

* RR = relatief risico, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

& Exclusief het Kopperberg deel van de Two county trial, inclusief Malmö II

Uit tabel 3 blijkt dat, met een langere follow-up, de reductie in borstkankersterfte ook in jongere vrouwen statistisch significant wordt. Hierbij is het opvallend dat de schatting van het effect van de eerste tot de meest recent gepubliceerde meta-analyse in dezelfde orde van grootte ligt, namelijk een afname van de sterfte met circa 15%. Het effect van screening met analoge mammografie in vrouwen onder de 50 jaar is daarmee veel minder groot dan voor vrouwen boven de 50 jaar, waar een sterftereductie tussen de 25 en 30% wordt gevonden. Op basis van de gegevens uit de gerandomiseerde trials is er dan ook weinig reden om het tot nu toe gevolgde beleid in het Nederlandse bevolkingsonderzoek ter discussie te stellen.

Observationele studies

Nu in veel landen screening op borstkanker wordt aangeboden als een gezondheidszorgvoorziening, is nieuwe informatie ten aanzien van de effecten van het bevolkingsonderzoek uitsluitend nog afkomstig uit observationele studies. De bewijskracht van deze observationele studies is minder sterk dan gegevens uit gerandomiseerde trials. Maar gezien de ontwikkelingen in de mammografische techniek en de introductie van nieuwe therapieën, is het aannemelijk dat vooral recent uitgevoerde studies een betere indicatie geven van de winst die heden ten dage door screening wordt behaald. In de afgelopen jaren zijn al tientallen studies met verschillende onderzoeksdesigns en diverse uitkomstmaten uitgevoerd (zie Bijlage III.2).

In de studies die screeningsperformance voor vrouwen onder de 50 jaar vergelijken met oudere vrouwen komt bij herhaling naar voren dat er feitelijk sprake is van een geleidelijke stijging of daling van de uitkomsten van verschillende indicatoren naar de leeftijd. (S13, S20, S24, S27, S29, S30, S38) Het splitsen van de doelgroep bij leeftijd 50 creëert een afkappunt dat de werkelijke screeningsperformance niet optimaal weergeeft. Ook in de gegevens van het Nijmeegse screeningsprogramma zien we dat er eerder sprake is van een continuüm dan van een soort breukpunt bij leeftijd 50. (I02)

Circa de helft van de studies die beoordeeld zijn werden uitgevoerd in de Verenigde Staten. Amerikaanse vrouwen worden over het algemeen niet uitgenodigd voor deelname aan screening, maar maken zelf een afspraak voor een mammogram op een door hun gewenst moment. Dit maakt de vergelijkbaarheid van deze studies met de Europese setting lastig. In de meeste gevallen is de uitkomstmaat in deze studies niet borstkankersterfte, maar het stadium van borstkanker bij diagnose. Het reduceren van de kans op een borstkanker in een gevorderd stadium (meestal stadium II of hoger) wordt gezien als een voorloper van een lagere borstkankersterfte. (Autier 2009) Op basis van de overzichtstabel kan geconcludeerd worden dat vrijwel alle Amerikaanse studies een bescheiden effect vinden van screening onder de 50 jaar. (S05, S08, S16, S19, S27, S29) Het absolute voordeel voor vrouwen onder de 50 jaar is in verschillende studies kleiner dan in oudere vrouwen, maar er zijn ook studies waar geen verschillen naar de leeftijd worden gevonden. (S07, S15, S53)

Europese observationele studies hebben vaker borstkankersterfte als uitkomstmaat. Vooral uit Zweden komen publicaties waarin grotere, en statistische significante, sterftereducties voor vrouwen tussen de 40 en 49 jaar worden gerapporteerd. (S04, S09, S18) Een voorbeeld is het onderzoek van Jonsson et al (S09), waar de sterfte reductie voor deze groep op 36% wordt geschat. Ook het onderzoek van Tabar et al (S18), waarin overleden borstkanker cases uit de periode voorafgaand aan de screening werden vergeleken met overleden borstkankercases uit de periode na introductie voor screening, vindt voor gescreende vrouwen een 48% lagere borstkankersterfte. Daartegenover staat een groot aantal studies waarin een meer bescheiden effect of geen effect van de screening voor jongere vrouwen wordt beschreven. (S03, S23, S28, S35, S38, S51) Een studie van Jonsson et al (S23), waar Zweedse landsdelen die screening aanbieden vanaf leeftijd 40 worden vergeleken met

landsdelen die beginnen vanaf leeftijd 50, geeft bijvoorbeeld slechts een 8% reductie in borstkankersterfte als belangrijkste resultaat.

Conclusie

De literatuur over borstkankerscreening met analoge mammografie voor vrouwen onder de 50 jaar is uitgebreid en van voldoende kwaliteit om het tot nu toe gevolgde beleid binnen het Nederlandse programma ten aanzien van de onderste leeftijdsgrens te rechtvaardigen.

Referential

Autier P, Héry C, Haukka J, Boniol M, Byrnes G. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. J Clin Oncol 2009 Nov 2. [Epub ahead of print]

de Koning HJ. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. Lancet 2000;355:80-1.

Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;151:727-37.

van Veen W, Knottnerus JA. Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker; een advies van de Gezondheidsraad. NTVG 2002;146:1023-6.

Hoofdstuk 4 Digitale screening voor vrouwen jonger dan 50 jaar

Inleiding

In de laatste jaren zijn vrijwel alle radiologische afdelingen in ziekenhuizen overgegaan op digitale beeldvorming. Het digitale mammogram wordt op een digitale detector opgenomen en op een beeldscherm afgebeeld waarop ook de beoordeling kan worden gedaan. Digitale mammogrammen kunnen makkelijker worden getransporteerd en nemen beduidend minder opslagruimte in beslag. Daarnaast wordt er gewerkt aan de ontwikkeling van software voor automatische patroonherkenning op mammogrammen (computer aided diagnosis, CAD). Deze software zal als aanvulling op en ondersteuning van het beoordelingsproces door de radioloog kunnen dienen.

De digitale mammografie kan voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker grote voordelen hebben, maar de invoering heeft ook grote gevolgen voor de logistiek van de screening en vraagt aanzienlijke investeringen. De overgang van analoge naar digitale screening kan gerust aangeduid worden als het grootste automatiseringsproject binnen de Nederlandse gezondheidszorg. In de loop van 2010 moet het hele bevolkingsonderzoek gedigitaliseerd zijn. Op inhoudelijk gebied zijn er gespannen verwachtingen ten aanzien van het effect van de digitale werkwijze, wanneer deze eenmaal routine is geworden. In dit hoofdstuk vatten we het wetenschappelijk bewijs samen ten aanzien van digitale mammografische screening bij jonge vrouwen (zie bijlage IV voor een overzicht van de recente literatuur).

Gerandomiseerde trials

Er is tot op heden slechts één gerandomiseerde trial uitgevoerd. Het betreft een studie in de context van het Noorse bevolkingsonderzoek op borstkanker: de Oslo II trial (D41). Aan deze trial hebben 24,908 Noorse vrouwen tussen de 45 en 69 jaar deelgenomen. Deze vrouwen waren uitgenodigd voor screening en kregen random een analoge (17,911 vrouwen) of digitaal (6,997 vrouwen) onderzoek aangeboden. Het screeningsinterval verschilde met de leeftijd; vrouwen tussen de 45 en 49 jaar kregen jaarlijks een uitnodiging, vrouwen tussen de 50 en 69 jaar elke 2 jaar.

In de groep 50 tot 69 jaar werden 56 borstkankers ontdekt met analoge mammografie (detectiecijfer = 5,4 per 1000), vergeleken met 33 borstkankers in de digitale groep (detectiecijfer = 8,3 per 1000). Digitale screening leidt dus tot een hogere detectie, al is het verschil net niet statistisch significant ($p = 0.053$), maar om dit resultaat te bereiken worden meer vrouwen verwezen (2,5% analoge vs 3,8% digitaal, $p < 0.05$). Wanneer de gegevens van vrouwen tussen de 45 en 49 jaar apart worden bekeken, blijkt er geen verschil in detectiecijfer tussen de analoge en digitale mammografie (analoge 2,2 per 1000 vs digitaal 2,7 per 1000, $p = 0.68$). Het verwijscijfer in de groep digitaal gescreende vrouwen is opnieuw hoger, maar niet significant verschillend van de analoge groep (3,0% analoge vs 3,7% digitaal, $p =$ niet gespecificeerd). Het is belangrijk om bij deze resultaten in het achterhoofd te houden dat het in deze leeftijdsgroep om kleine aantallen gaat: 17 borstkankers in de analoge groep versus 8 borstkankers in de digitale groep.

Op basis van deze trial kan geconcludeerd worden dat de screeningsuitkomsten in de digitaal gescreende groep (zowel boven als onder de 50 jaar) niet onderdoen voor de resultaten in de analoge screeningsgroep. De detectie lijkt hoger in digitale screening, maar dit heeft een keerzijde in een hoger aantal verwezen vrouwen (en daarmee in een hoger aantal vrouwen met een fout-positieve screeningsuitslag). Het effect van digitale screening op de borstkankersterfte zal pas duidelijk worden met een langere follow up van deze studie.

Observationele studies

Aangezien er slechts één gerandomiseerde trial is uitgevoerd, zal aanvullend wetenschappelijk bewijs gezocht moeten worden in observationele studies. De studies die tot nu toe zijn uitgevoerd kunnen in twee groepen worden verdeeld. Drie studies hebben een gepaarde onderzoeksopzet, dat wil zeggen dat de vrouwen in de studie zowel een analoog als een digitaal mammogram aangeboden hebben gekregen: de DMIST studie (D07, D34), de Colorado studie (D45, D49), en de Oslo I studie (D33, D42). De eerste twee studies hebben ook gegevens over vrouwen onder de 50 jaar. Daarnaast hebben een aantal Europese onderzoeksgroepen gerapporteerd over hun ervaringen met digitale mammografie in de screeningssetting (D13, D19, D23, D72, Karssemeijer 2009). In deze groep omvat alleen de studie uit Helsingborg (D23) vrouwen jonger dan 50 jaar.

Studies met een gepaard design

De DMIST trial (D07, D34) is de grootste van de studies met een gepaard design en werd uitgevoerd in 33 onderzoekscentra in de Verenigde Staten en Canada (totaal 42,760 vrouwen). Om de diagnostische waarde van analoge en digitale mammografie te kunnen vergelijken is gebruik gemaakt van een zogenaamde ROC curve. De oppervlakte onder deze curve (area under the curve = AUC) geeft de mate aan waarin de test gemiddeld in staat is de zieken van de niet-zieken te onderscheiden. Hoe groter de oppervlakte onder de curve, des te meer de curve in de linkerbovenhoek ligt, en des te beter de test is. De gegevens uit de DMIST trial laten zien dat digitale mammografie beter presteert dan analoge mammografie voor vrouwen onder de 50 jaar (verschil AUC 0.15; $p=0.002$), vrouwen met een dens borstpatroon (verschil AUC 0.11; $p=0.003$), en pre- en perimenopausale vrouwen (verschil AUC 0.15; $p=0.002$). In een vervolgstudie laten Tosteson et al zien dat voor de Amerikaanse situatie de overgang van analoog naar digitaal alleen kosteneffectief is voor vrouwen onder de 50 jaar (D55).

De Colorado studie (D45, D49) is één van de eerste studies naar het effect van digitale mammografie wat onder meer blijkt uit het gebruik van een prototype FDDM unit. De studie beschrijft gegevens van 6,736 Amerikaanse vrouwen die een screeningsmammogram lieten maken in één van de twee deelnemende ziekenhuizen. In deze studie werd geen verschil gevonden in de diagnostische waarde van digitale en analoge mammografie (verschil AUC 0.06; $p=0.18$). Er werd geen significant verschil gevonden in detectiecijfer (analoog 4,9 vs digitaal 4,0 per 1000), maar wel een lager verwijscijfer bij digitale mammografie (analoog 14,9% vs digitaal 11,8%; $p<0.05$). De studiepopulatie betreft vrouwen van 40 jaar en ouder, maar in de artikelen worden geen leeftijdsspecifieke resultaten gepresenteerd. In de Oslo I studie (D33, D42) is aan vrouwen tussen de 50 en 69 jaar die uitgenodigd waren voor het Noorse bevolkingsonderzoek gevraagd of zij ook een digitaal mammogram wilden laten maken naast het analoge onderzoek. In totaal gaven 3,683 vrouwen hiervoor toestemming. Het detectiecijfer voor analoge screening was hoger maar verschilde niet significant van digitaal (analoog 7,6 vs digitaal 4,6 per 1000; $p=0.23$). In tegenstelling tot de Colorado studie werd in deze studie een hoger verwijscijfer gevonden bij digitale mammografie (analoog 3,5% vs digitaal 4,6%; p =niet vermeld).

Studies in de screeningssetting

In verschillende Europese screeningsprogramma's is een start gemaakt met de introductie van digitale mammografie (D13, D19, D23, D72, Karssemeijer 2009). De uitgangssituatie in deze programma's verschilt onderling qua leeftijd van de doelgroep en het niveau van het verwijscijfer in de analoge setting. Een samenvatting van de resultaten met betrekking tot de belangrijkste screeningsuitkomsten, verwijscijfer en detectiecijfer, wordt gegeven in tabel 4. Een recente Nederlandse publicatie over de eerste 5 jaar digitale screening in Utrecht is toegevoegd (Karssemeijer 2009). Waar mogelijk zijn de resultaten apart gepresenteerd voor eerste en vervolgscreeningsonderzoeken.

Het niveau van het verwijscijfer in de analoge situatie varieert van 1,2% (Utrecht, vervolgonderzoeken) tot 11,5% (Barcelona, eerste onderzoeken). In de meeste programma's blijft het verwijscijfer bij introductie van digitale screening ongeveer gelijk of gaat omhoog. Voor Nederland is zowel bij eerste als vervolgonderzoeken een stijging geconstateerd. Dit zou samen kunnen hangen met een initieel laag verwijscijfer ten opzicht van de andere landen. Echter in Helsingborg is het analoge verwijscijfer vergelijkbaar met Nederland en toch wordt daar een daling in de verwijzingen geconstateerd met digitale screening. De variatie in de detectiecijfers is minder uitgesproken. Met uitzondering van de eerste onderzoeken in Florence en de vervolgonderzoeken in Barcelona, wordt in alle screeningsprogramma's een toename van het detectiecijfer met digitale mammografie gerapporteerd. De enige studie waar vrouwen onder de 50 jaar aan hebben deelgenomen presenteert geen leeftijdsspecifieke resultaten (D23).

Tabel 4: Overzicht digitale screening in Europese programma's

Studie (publicatie)	Periode	Leeftijd	Onderzoeken	Verwijscijfer (%)		Detectiecijfer (%)	
				analoog	digitaal	analoog	digitaal
Helsingborg, Zweden (D23, 2007)	2000-05	46-74	Vervolg	1,4	1,0	0,31	0,49
Florence, Italië (D13, 2008)	2004-05	50-69	Eerste	7,8	7,5	0,82	0,74
			Vervolg	3,4	4,2	0,55	0,72
Vestfold, Noorwegen (D19, 2008)	2004-05	50-69	Eerste	4,2	4,1	0,65	0,77
Londen, Ver. Koninkrijk (D71, 2009)	2006-07	50-70	Eerste + vervolg	4,4	4,8	0,65	0,68
Barcelona, Spanje (Sala, 2009)	2002-07	50-69	Eerste	11,5	11,1	0,4	1,1
			Vervolg	3,6	2,4	0,4	0,2
Utrecht, Nederland (Karssemeijer, 2009)	2003-08	50-75	Eerste	2,3	4,4	0,62	0,77
			Vervolg	1,2	1,7	0,49	0,55

Meta-analyses

Uit het voorgaande wordt duidelijk dat de meeste artikelen, zowel gerandomiseerde studies als observationele studies, laten zien dat de diagnostische waarde van digitale mammografie in de screening minstens even goed is als analoge mammografie en in subgroepen mogelijk beter zal presteren (D07, D34). Dit beeld wordt bevestigd in twee recent gepubliceerde overzichten van de literatuur (D71, D72).

In de publicatie van Vinnicombe (D71) worden de resultaten van een studie naar digitale screening in Londen gecombineerd met een meta-analyse van reeds gepubliceerde studies (D7, D13, D16, D19, D33, D34, D40, D45, D72). De meta-analyse laat zien dat het detectiecijfer in digitale screening licht verhoogd is ten opzicht van de analoge screening. De gepoolde schatting geeft aan dat er met digitale mammografie 4 extra borstkankers ontdekt worden per 10.000 screeningsonderzoeken (verschil digitaal – analoog: 0.04 [-0.03 – 0.11]). Dit verschil is groter bij vrouwen van 60 jaar en jonger, namelijk 11 extra borstkankers per 10.000 screeningsonderzoeken (verschil digitaal - analoog: 0.11 [4 – 18]). In de meta-analyse zijn geen resultaten gepresenteerd ten aanzien van mogelijke

verschillen in verwijscijfer of positief voorspellende waarde van de screeningstest. De studies die opgenomen zijn in de meta-analyse verschillen daarvoor volgens de auteurs onderling te veel in de uitgangswaarde en definitie van het verwijscijfer.

Skaane (D72) presenteert een beschrijving en resultaten van 10 studies in de context van een screeningsprogramma (7 gepubliceerd, 3 abstracts), waarin analoge mammografie wordt vergeleken met digitale mammografie (geen meta-analyse). De auteur concludeert dat er verschillende en soms tegengestelde resultaten worden gevonden ten aanzien van de diagnostische waarde van digitale mammografie in de screening. Voor een gedeelte kan dit verklaard worden door verschillen tussen de Amerikaanse en Europese screeningspraktijk, verschillen in ervaring met digitale screening voor deelnemende radiologen en verschillen in leesomstandigheden. De resultaten met betrekking tot het detectiecijfer laten zien dat alleen in de eerste twee studies, Colorado en Oslo I, het detectiecijfer lager is bij digitale screening; de overige studies laten een toename in detectie zien met digitale mammografie. In vijf van de acht studies met een hoger detectiecijfer wordt ook een hoger verwijscijfer gerapporteerd. Een opvallende bevinding is verder een hoge detectie van in situ carcinomen met digitale mammografie. Vijf studies melden een hoger aandeel van in situ carcinomen in de door screening ontdekte carcinomen (range 27%-33%). In drie van de vijf studies is het detectiecijfer voor DCIS statistisch significant hoger met digitale screening. Of, en in welke mate, deze hogere detectie bij zal dragen aan een verdere reductie van de borstkankersterfte is nog niet duidelijk (zie ook hoofdstuk 5).

Betekenis voor de Nederlandse situatie

Extrapolatie van de gegevens uit de gepubliceerde studies naar de Nederlandse situatie is lastig, aangezien de uitgangssituatie in Nederland verschilt van zowel de Amerikaanse setting als de Europese screeningsprogramma's. Ten opzichte van andere landen heeft Nederland nog altijd een lager verwijscijfer (<2%) dan gebruikelijk in Amerika (10%) en andere Europese landen (3-4%). Om een inschatting te kunnen maken van de mogelijke effecten van digitale screening in Nederland, zijn al in 2004 drie pilot studies gestart. De eerste resultaten lieten zien dat rekening gehouden moest worden met een (tijdelijke) sterke stijging van het verwijscijfer (LETB XI). Het twaalfde LETB rapport laat de uitkomsten zien van een vijftal digitale screeningseenheden die in de periode 2004-2007 digitale screeningsonderzoeken hebben verricht. Bij vergelijking met de analoge screeningsonderzoeken die in dezelfde periode door deze eenheden waren beoordeeld is er sprake van een toename van het verwijscijfer met ruim 50% en van het totale detectiecijfer met 22%. Uit verdere analyse van de digitale screeningsonderzoeken blijkt dat het detectiecijfer van zowel invasieve als van in situ carcinomen met resp. 16% en 64% significant hoger is. Recent zijn ook de 5-jaarsresultaten van de digitale pilot in Utrecht (Preventicon) gepubliceerd (Karssemeijer 2009). Ook uit deze analyse blijkt dat het verwijscijfer toeneemt, zowel in eerste als vervolgonderzoeken, met een daaraan gekoppelde hoger detectiecijfer (echter niet statistisch significant). De toegenomen detectie betreft ook hier vooral in situ carcinomen en kan grotendeels toegeschreven worden aan een betere detectie van microcalcificaties. Ook bij invasieve carcinomen speelt dit fenomeen een rol: met digitale mammografie wordt 16% van de invasieve carcinomen gevonden op basis van microkalk alleen tegenover 8% in de analoge screening. De verbeterde detectie van microcalcificaties wordt bevestigd in diverse observer studies (D11, D44, D60, D62, D67). Ook voor vrouwen onder de 50 jaar is de verbeterde detectie van microkalk van belang. Weliswaar komt DCIS in absolute zin minder vaak voor op jonge leeftijd, maar het in situ carcinoom maakt wel een groter deel uit van de ontdekte carcinomen. Een Amerikaanse studie rapporteert 28% DCIS bij vrouwen 40-49 versus 16% bij vrouwen 70-84 jaar (Ernster 2002).

Conclusie

De literatuur over borstkankerscreening met digitale mammografie laat zien dat de diagnostische waarde van deze techniek minstens even goed is als analoge mammografie en in subgroepen, waaronder jonge vrouwen, mogelijk beter zal presteren. Of de hogere detectie met digitale mammografie ook zal leiden tot een hogere reductie in de borstkankersterfte is nog niet bekend. Over de impact van digitale screening in jonge vrouwen is nog minder bekend. In Europa is slechts één studie uitgevoerd in de screeningscontext waar vrouwen onder de 50 jaar aan hebben deelgenomen; deze studie heeft (nog) geen leeftijdsspecifieke resultaten gerapporteerd. Echter, ook wanneer deze informatie op termijn beschikbaar komt, zal aanvullend onderzoek voor de specifieke Nederlandse situatie noodzakelijk zijn. De Nederlandse setting verschilt namelijk op een aantal essentiële punten van andere screeningsprogramma's in de wereld. Evaluatie van de digitale pilots in Nederland geeft alleen een indicatie van de digitale screeningsperformance in de huidige doelgroep. Extrapolatie van deze gegevens naar vrouwen onder de 50 jaar is niet eenvoudig, aangezien digitale mammografie juist in jonge vrouwen, en vrouwen met een dicht borstpatroon, beter presteert.

Referenties

- Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, Yankaskas BC, Rosenberg R, Carney PA, Kerlikowske K, Taplin SH, Urban N, Geller BM. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *JNCI* 2002;94:1564-54.
- Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Beekman M, Visser R, van Engen R, Bartels-Kortland A, Broeders MJ. Breast cancer screening results 5 years after introduction of digital mammography in a population-based screening program. *Radiology* 2009;253:353-8.
- Sala M, Comas M, Macia F, Martinez J, Casamitjana M, Castells X. Implementation of digital mammography in a population-based breast cancer screening program: effect of screening round on recall rate and cancer detection. *Radiology* 2009;252:31-9.

Hoofdstuk 5 De nadelen van screening voor vrouwen jonger dan 50 jaar

Inleiding

Uiteraard is in de afweging rondom de keuze van de startleeftijd voor screening niet alleen het beoogde effect van screening op de borstkankersterfte van belang. Het aanbieden van een screeningsonderzoek aan asymptomatische (jonge) vrouwen brengt ook onbedoelde en nadelige effecten met zich mee. Zo wordt de diagnose borstkanker door screening weliswaar vervroegd, maar daar staat niet altijd levensverlenging tegenover. Dit betekent dat de betrokken vrouw dan langer met de ziekte, en alles wat ermee gepaard gaat zoals extra controles, moet leven. Bij een aantal vrouwen zou borstkanker zonder screening nooit gediagnosticeerd zijn gedurende hun leven (overdiagnose); zij worden onnodig behandeld voor de ziekte. Vrouwen die, achteraf gezien, ten onrechte van borstkanker verdacht worden (fout-positieven) krijgen te maken met onnodig medisch onderzoek met alle psychische en lichamelijke gevolgen vandien. Ook kan een tumor bij screening onopgemerkt blijven (fout-negatieven). Voor een deel wordt de balans tussen de hiervoor benoemde groepen bepaald door het screeningsinterval. Daarnaast gaat het maken van een mammografie gepaard met röntgenstraling wat tot risico's kan leiden. In dit hoofdstuk geven we een overzicht van de mogelijke nadelen van screening op basis van recente literatuur, waar mogelijk gefocust op digitale mammografische screening bij vrouwen onder de 50 jaar.

Verhouding tussen positieve en negatieve effecten van screening

Armstrong et al (S87) geven in 2007 een systematisch overzicht van de literatuur voor de American College of Physicians ten aanzien van de voor- en nadelen van mammografische screening in vrouwen tussen de 40 en 49 jaar. De auteurs betrekken in hun overzicht Engelstalige publicaties uit MEDLINE (1966–2005), Pre-MEDLINE, het Cochrane Central Register of Controlled Trials en referentielijsten van geselecteerde studies tot mei 2005. Ten aanzien van de nadelen van screening concluderen de auteurs dat screening in vrouwen tussen de 40 en 49 jaar is geassocieerd met een hogere kans op een mastectomie, maar een lagere kans op adjuvante chemo- en hormoon therapie. Het stralingsrisico wordt als klein beoordeeld en weegt niet op tegen de reductie in borstkankersterfte. De cumulatieve kans op een fout-positief resultaat is hoog (20 tot 56% na 10 mammogrammen). Echter, fout-positieve resultaten hebben weinig effect op de kwaliteit van leven en op verdere deelname aan screening. Veel vrouwen ervaren mammografie als pijnlijk, maar dit beïnvloedt verdere deelname niet. De auteurs stellen vast dat onvoldoende bekend is over het effect van een negatieve screeningstest op de kwaliteit van leven in het algemeen, en bij vrouwen met een intervalcarcinoom in het bijzonder. Samenvattend concluderen de auteurs dat de verhouding tussen de positieve en negatieve effecten voor vrouwen tussen de 40 en 49 jaar minder gunstig is dan voor vrouwen boven de 50 jaar. In dit overzicht wordt geen onderscheid gemaakt binnen de leeftijdsgroep 40-49. Het is echter aannemelijk dat verschillen in effecten geleidelijk veranderen met de leeftijd.

In de recente literatuurstudie van Nelson (2009) ter onderbouwing van de US Preventive Task Force Recommendation is eveneens de vraag bestudeerd welke nadelen gepaard gaan met mammografische screening (analoog of digitaal). De auteurs hebben voor het beantwoorden van deze vraag met name gebruik gemaakt van eerder gepubliceerde literatuuroverzichten en meta-analyses. Daarnaast zijn screeningsdata van het Breast Cancer Surveillance Consortium geanalyseerd (600 830 vrouwen van 40 jaar en ouder). De auteurs komen tot de volgende conclusies. Er is een relatie tussen röntgenstraling en het ontstaan van borstkanker, maar daarvoor is een veel hogere dosis nodig dan bij mammografie het geval is. Pijn tijdens het screeningsonderzoek komt veel voor, maar duurt kort en is geen belemmering voor verdere deelname aan screening. Angst, onzekerheid, en andere

psychologische effecten zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en hebben geen invloed op herhaalde deelname aan screening. Fout-positieve resultaten komen veel voor. Jonge vrouwen hebben meer kans op een fout-positieve uitslag en ondergaan daarbij vaker beeldvormend onderzoek dan oudere vrouwen, maar er wordt minder vaak een biopsie verricht. De schattingen ten aanzien van overdiagnose in de screening variëren met de studieopzet en bevinden zich meestal in de orde van 1 tot 10%.

Een interessante aanvulling op de literatuur vormen de gegevens van het Breast Cancer Surveillance Consortium. Deze data geven waarschijnlijk een beter beeld van de Amerikaanse screeningspraktijk dan individuele studies. De resultaten geven aan dat voor elke invasieve borstkanker die bij één screeningsronde wordt opgespoord in vrouwen tussen de 40 en 49 jaar, 556 vrouwen een mammogram hebben gehad, 47 aanvullend beeldvormend onderzoek ondergaan en 5 een biopsie. Ter vergelijking: voor vrouwen tussen de 50 en 59 jaar, gaat het om 294 vrouwen die een mammogram hebben gehad, 22 met aanvullend beeldvormend onderzoek en 3 een biopsie. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat het verwijscijfer in deze Amerikaanse populatie rond de 10% ligt en de screeningsonderzoeken een mix van digitale en analoge mammogrammen vormen. Verder is ook hier geen onderscheid gemaakt binnen de leeftijdsgroep 40 – 49 jaar.

Screeningsinterval

In verschillende studies wordt gesuggereerd dat de balans tussen voor- en nadelen van screening bij vrouwen onder de 50 jaar verbeterd zou kunnen worden wanneer gekozen wordt voor een screeningsinterval van 12 tot 18 maanden (S11, S15, S20, S24, S51, S53, S59, S62, S83).

In Nederland is in 1987 gekozen voor een screeningsinterval van 2 jaar. In andere landen zoals de Verenigde Staten (1 jaar) en het Verenigd Koninkrijk (3 jaar) is men op dit punt tot andere conclusies en beleid gekomen. Er is geen eenduidige literatuur die daar ten aanzien van de groep 45-49 bruikbaar is. Het Nederlandse beleid is in de loop der jaren nooit bijgesteld en heeft ook niet ter discussie gestaan. Wel is er uit eigen observaties (van Schoor, 102) gebleken dat er geen duidelijk andere epidemiologische uitkomsten gelden voor de groep direct onder de 50 en dat het onderscheid tussen vrouwen boven en direct onder de 50 artificieel is.

De modelstudie van Mandelblatt et al (2009) heeft op basis van Amerikaanse gegevens en analoge screeningsuitkomsten screeningsscenario's doorgerekend met verschillende startleeftijden (40 of 50 jaar) en verschillend screeningsinterval (1 of 2 jaar). In alle 6 modellen blijkt een 2-jarig screeningsinterval de meeste efficiënte screeningsstrategie op te leveren, ook voor vrouwen onder de 50 jaar. Toch blijft waakzaamheid op dit punt noodzakelijk omdat onzekerheden bestaan over trends in risicofactoren voor borstkanker, zoals het optreden van de menopauze en de steeds latere geboorte van het eerste kind waarvan de laatste evident is in Nederland en de ons omringende landen. Ook is nog onduidelijk in hoeverre het optimale screeningsinterval voor analoge screening verschilt van digitale screening, zowel voor vrouwen onder als boven de 50 jaar.

Overdiagnose

Overdiagnostiek is zonder discussie een ongewenst effect in de strijd tegen borstkanker. Er worden bij screening tumoren gevonden die bij een aantal vrouwen nooit tot de dood zouden leiden en wellicht zelfs nooit ontdekt zouden zijn. Buiten het laaggradig DCIS en het tubulair carcinoom, die zelden metastaseren, kunnen we deze tumoren nog op geen enkele wijze herkennen. In de meeste studies wordt de mate van overdiagnose dan ook geschat door de incidentie van borstkanker na de introductie van screening te vergelijken met de incidentie die zonder screening verwacht zou worden. Dit brengt een aantal methodologische uitdagingen met zich mee die door onderzoekers op diverse manieren worden opgelost en tot verschillende vormen van vertekening kunnen leiden (Biesheuvel 2007, Duffy 2008, Puliti & Paci 2009). Dit lijkt dan ook een reële verklaring voor de brede

range van schattingen in de verschillende studies. Uit een systematisch literatuuroverzicht uit 2007 komt als minst vertekende schatting van het percentage overdiagnose een range van -4% (dit zou duiden op *onderdiagnose*) tot 7% voor vrouwen van 40 tot 49 jaar, 2 tot 54% voor vrouwen van 50 tot 59 jaar, en 7 tot 21% voor vrouwen van 60 tot 69 jaar (Biesheuvel 2007). Ook heden ten dage lopen de schattingen ten aanzien van overdiagnose sterk uiteen; in Florence wordt de mate van overdiagnose tussen de 0 en 13% geschat, terwijl in New South Wales een percentage tussen de 30 en 42% wordt gevonden (Morrell 2009, Puliti 2009).

In de afgelopen twee jaar is weer opnieuw discussie ontstaan in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de mate van overdiagnose en overbehandeling van bij de screening gedetecteerd vormen van borstkanker. Dit debat werd gelanceerd door een artikel van Zahl waarin gesteld wordt dat veel van de kankers gedetecteerd in de screening onschuldig zijn en geen levensbedreigende ziekte vormen. Integendeel, zij zouden zelfs spontaan kunnen verdwijnen (Zahl 2008). Jørgensen en Gøtzsche sloten hier op aan met een analyse van trends in de incidentie van borstkanker in vijf landen met een door de overheid georganiseerd screeningsprogramma (Jørgensen 2009). Op basis van hun analyse wordt de mate van overdiagnose geschat op 52%. Eén op de drie vrouwen die via screening ontdekt wordt, zou overdiagnose betreffen. Een recent redactioneel artikel in de JAMA gaat eveneens in op het probleem van de overdiagnose binnen de screening op borstkanker en prostaatkanker. (Esserman 2009). Zij concluderen dat de incidentie van borst- en prostaatkanker is toegenomen na de start van de screeningsprogramma's en nooit is teruggekeerd naar het niveau voor de screening werd geïntroduceerd. Daaruit zou blijken dat veel van deze via screening ontdekte kankers zich in een vroeg stadium bevinden en onschadelijk zijn. Tegenover artikelen waarin overdiagnose als een substantieel probleem wordt aangeduid, staan ook studies waar de mate van overdiagnose op een beperkt percentage wordt geschat. Ook de literatuurstudie ten behoeve van de US Preventive Task Force recommendation geeft een range van 1 tot 30% aan, met de meest waarschijnlijke schatting tussen de 1 en 10% (Nelson 2009). De parallel uitgevoerde modelstudie (Mandelblatt 2009) geeft geen schatting van overdiagnose, maar vermeldt wel dat het risico op overdiagnose toeneemt met de leeftijd (vooral door de invloed van concurrerende doodsoorzaken). Daarnaast is de mate van overdiagnose hoger voor DCIS dan voor invasief borstkanker. Absolute schattingen voor overdiagnose in DCIS worden gehinderd door een gebrek aan kennis over het natuurlijk beloop van het niet-invasief mammacarcinoom.

Gezien het feit dat digitale screening de detectie van DCIS verder zal verhogen, is nader onderzoek van deze in situ carcinomen van groot belang. Er is geen discussie dat de aanwezigheid van een DCIS een sterk verhoogd risico (10-12 keer) met zich meebrengt op het krijgen van een invasieve en potentieel dodelijke vorm van borstkanker (Vargo-Gogola 2007). Zelfs de voorloper van DCIS, atypische ductale hyperplasie, kent een risico dat 4-6 keer hoger ligt dan in de normale populatie. Aan de andere kant zijn er ook aanwijzingen dat bepaalde vormen van DCIS niet progressief zijn (Burstein 2004, Jones 2006). De verhouding van de verschillende types DCIS (hoog risico vs laag risico) die bij digitale screening opgespoord worden is bepalend voor de mate van overdiagnose, en overbehandeling, die daarmee gepaard zal gaan.

De gegevens uit de hiervoor genoemde artikelen en de discussie zijn niet nieuw. Al bij de start van de screening pilots in Nederland waren pathologen zich bewust van het bestaan van laaggradige vormen van DCIS met weinig potentieel om tot een dodelijke vorm van borstkanker uit te groeien. En in een publicatie uit 2001 werd al voorgerekend dat 27% van de gevonden vormen van borstkanker in de screening levensreddend is, terwijl voor 73% de prognose niet zal veranderen. Deze laatste groep is als volgt samengesteld: 53% overleeft ongeacht de manier waarop de tumor wordt ontdekt; 13% sterft ongeacht het feit dat het in een vroeger stadium is gevonden; en 7% sterft aan andere zaken dan borstkanker (Van der Maas 2001).

Voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek is in 2005 een schatting gemaakt met MISCAN van het percentage overdiagnose (de Koning 2005). Voor het totaal aantal nieuwe gevallen van borstkanker werd overdiagnose geschat op 3%, voor de vrouwen met screen-detected borstkanker op 8%. Recent is het MISCAN model aangepast om rekening te houden met de aanpassing van de bovenste leeftijdsgrens van 69 naar 74 jaar (beschreven in het 12^{de} LETB rapport). Met dit nieuwe model wordt het jaarlijkse risico op overdiagnose in de Nederlandse populatie, ten opzichte van een niet gescreende populatie, geschat op 2% - 5%. Daarnaast zijn de effecten en risico's van een verhoogde detectie van DCIS bij digitale screening vergeleken met die van analoge screening. Het model voorspelt dat 1% - 2% meer sterfgevallen voorkomen kunnen worden door digitale screening. De verwachte afname in borstkankersterfte bij 55-79 jarige vrouwen in 2019 is 30,5% bij analoge screening, en 30,8% bij digitale screening. Het aantal overgediagnosticeerde tumoren zal bij digitale screening met gemiddeld 5% toenemen, tot maximaal 5,1% van het totale verwachte aantal gediagnosticeerde tumoren in de populatie in 2004 (analoge screening: maximaal 5,0%).

Stralingsbelasting

Röntgenstraling is zeer energierijk en heeft een groot doordringend vermogen. Een mogelijk gevaar van röntgenstraling is de ioniserende werking waardoor biochemische processen in het lichaam ernstig verstoord kunnen worden. Dat geldt ook voor de borst: hoewel röntgenstraling nodig is om de borst te kunnen beoordelen op de aanwezigheid van kwaadaardige afwijkingen, bestaat tegelijkertijd de kans dat door de straling een carcinoom in de borst ontstaat. Bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker wordt de stralingsdosis altijd zo laag gehouden als maar enigszins mogelijk is (zie bijlage IV, tabel stralingsrisico, voor een overzicht van de recente literatuur).

De meeste artikelen over stralingsbelasting zijn observer studies, waarin gebruik gemaakt wordt van fantoom opnamen of gesimuleerde beelden (D08, D14, D18, D22, D38, D48, D66). In het algemeen concluderen de auteurs dat met de introductie van digitale mammografie een verlaging van de dosis mogelijk is zonder afbreuk te doen aan de beeldkwaliteit. Echter, veel studies zijn afkomstig uit Amerika waar de gebruikelijke stralingsbelasting hoger is dan in de Nederlandse situatie. Het is dan de vraag of vergelijkbare dosisreducties reëel zijn.

Als we kijken naar gegevens uit het Nederlandse bevolkingsonderzoek, dan blijkt de dosis in de eenheden die recent zijn overgestapt naar digitale mammografie rond de 1,5 mGy te liggen (gegevens fysische groep LRCB). Dit is vergelijkbaar met de dosis die geldt voor analoge screening wanneer gebruik wordt gemaakt van snelle film-scherm combinaties (gemiddeld 1,3 mGy). Hiermee wordt duidelijk dat de dosis in de screening zich al op een zeer laag niveau bevindt.

Op basis van een recente studie van het RIVM kan daaraan toegevoegd worden dat de door straling geïnduceerde sterfte in de screening veel lager is dan eerder werd aangenomen (Bijwaard 2009). Bijwaard et al hebben een nieuw model ontwikkeld dat de gevolgen van straling binnen het bevolkingsonderzoek in kaart brengt. De schattingen laten zien dat bij life-time screening van de huidige doelgroep (50-74 jaar) 10 vrouwen door straling zullen overlijden. Dat is lager dan eerdere schattingen uit epidemiologisch onderzoek (27 tot 45 vrouwen) en vele malen lager dan de door straling geïnduceerde sterfte (200 vrouwen) berekend met behulp van het veel gebruikte ICRP model.

Uit het model van Bijwaard kunnen ook leeftijdsafhankelijke risicogetallen voor blootstelling worden afgeleid. Bij verlaging van de startleeftijd voor screening naar 40 jaar (met een 2-jaarsinterval) blijkt het aantal door straling geïnduceerde carcinomen te verdubbelen (20 vrouwen), maar dit risico blijft nog steeds onder de eerdere schattingen voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek als totaal (27 tot 45 vrouwen). De auteurs zetten hier tegenover dat door de screening jaarlijks meer dan 300 vrouwen niet aan borstkanker overlijden. Dat betekent dat de stralingsbelasting geen beslissende factor is in een debat rondom de startleeftijd voor de screening.

Conclusie

De bekende nadelen van mammografische screening zijn nog onvoldoende uitgekristalliseerd als het gaat om digitale mammografie in vrouwen onder de 50 jaar. De Europese screeningsprogramma's die met digitale screening gestart zijn kennen, op één uitzondering na, een startleeftijd van 50 jaar. Vergelijkingen met Amerikaanse studies, waar wel veel vrouwen onder de 50 jaar worden, gescreend worden bemoeilijkt door een veel hoger verwijscijfer en een jaarlijks screeningsinterval. Daarnaast zijn vergelijkingen binnen de groep 40 tot 49 jaar van belang om een optimale startleeftijd te kunnen bepalen. Deze gegevens worden echter in geen enkele studie gepresenteerd.

Voor analoge screening lijkt het tot nu toe gehanteerde screeningsinterval gerechtvaardigd. Het is nog onduidelijk in hoeverre het optimale screeningsinterval voor analoge screening verschilt van digitale screening, zowel voor vrouwen onder als boven de 50 jaar.

De discussie rondom overdiagnostiek wordt gehinderd door de verschillen in methodologie, studieopzet en uitkomstmaten tussen de betreffende studies. De schattingen van het percentage overdiagnose lopen zeer uiteen. Het opnieuw gevalideerde MISCAN model voorspelt echter een relatief geringe toename van de overdiagnose voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek door de overgang naar digitale screening. Voor jonge vrouwen speelt de discussie over overdiagnostiek en overbehandeling een minder belangrijke rol, aangezien de kans op overdiagnose toeneemt met de leeftijd. Een specifiek punt ten aanzien van de digitale screening is de toename van in situ carcinomen. Gezien het gebrek aan kennis over het natuurlijk beloop van DCIS, ook in jonge vrouwen, kan de mate van overdiagnose in deze groep moeilijk worden geschat.

De stralingsdosis in Nederland bevindt zich zowel in de analoge als in de digitale situatie op een zeer laag niveau. Ook in een debat rondom de startleeftijd voor de screening zal de stralingsbelasting geen beslissende factor zijn.

Referenties

- Biesheuvel C, Barratt 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.
- Bijwaard H, Brenner A, Dekkers F, van Dillen T, Boice Jr JD, Land CE. Breast cancer risk from different mammography screening practices. Submitted 2009.
- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41.
- De Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J, de Bruijn A. Microsimulation modeling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res* 2006;8:202.
- Duffy SW, Lynge E, Jonsson H, Ayyaz S, Olsen AH. Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer screening. *Br J Cancer* 2008;99:1176-8.
- Jones JL. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: progression of ductal carcinoma in situ: the pathological perspective. *Breast Cancer Res* 2006;8:204.
- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organized mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587 doi:10.1136/bmj.b2587.
- Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout KA, van Ravesteyn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ, or the Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151:738-47.
- Morrell S, Barratt A, Irwig L, Howard K, Biesheuvel C, Armstrong B. Estimates of overdiagnosis of invasive breast cancer associated with screening mammography. *Cancer Causes Control* 2009 Nov 6. [Epub ahead of print]
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37.
- Puliti D, Paci E. The other side of technology: risk of overdiagnosis of breast cancer with mammography screening. *Future Oncol* 2009;5:481-91.

Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E, Paci E. An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur J Cancer* 2009;45:3166-71.

US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-26.

Van der Maas PJ. Breast cancer screening programme in the Netherlands: an interim review. *The Breast* 2001;10:12-14.

Vargo-Gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer* 2007;7:659-72.

Zahl P, Maehlen J, Welch G. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med* 2008;168:2311-16.

Hoofdstuk 6 Conclusie en mogelijke scenario's

De literatuur over borstkankerscreening met analoge mammografie voor vrouwen onder de 50 jaar is uitgebreid en van voldoende kwaliteit om het tot nu toe gevolgde beleid binnen het Nederlandse programma ten aanzien van de onderste leeftijdsgrens te rechtvaardigen.

De literatuur over borstkankerscreening met digitale mammografie laat zien dat de diagnostische waarde van deze techniek minstens even goed is als analoge mammografie en in subgroepen, waaronder jonge vrouwen, mogelijk beter zal presteren. Of de hogere detectie met digitale screening ook zal leiden tot een hogere reductie in de borstkankersterfte is nog niet bekend. Echter, ook wanneer deze informatie op termijn beschikbaar komt, zal aanvullend onderzoek voor de specifieke Nederlandse situatie noodzakelijk zijn. De Nederlandse setting verschilt namelijk op een aantal essentiële punten van andere screeningsprogramma's in de wereld. Evaluatie van de drie digitale pilots in Nederland geeft alleen een indicatie van de digitale screeningsperformance in de huidige doelgroep. Extrapolatie van deze gegevens naar vrouwen onder de 50 jaar is niet eenvoudig, aangezien digitale mammografie juist in jonge vrouwen, en vrouwen met een dicht borstpatroon, beter presteert.

Op grond van de beschikbare literatuur over digitale screening is niet eenduidig een optimaal screeningsinterval te selecteren voor Nederlandse vrouwen onder de 50 jaar. Uitgaand van een recente modelstudie, gebaseerd op analoge screening, lijkt er veel voor te zeggen om bij leeftijdverlaging een 2-jarig screeningsinterval te blijven hanteren. (Mandelblatt 2009)

De informatie die in het kader van de literatuurstudie bijeen is gebracht, kan leiden tot verschillende scenario's. Indien het wetenschappelijk bewijs op dit moment onvoldoende wordt geacht, is het wachten op een update van de gerandomiseerde trials ten aanzien van de sterftereductie die met digitale mammografie verwacht mag worden in de screening van jonge vrouwen. Wanneer er op termijn voldoende bewijs is ten aanzien van de impact van digitale screening op de borstkankersterfte kan in tweede instantie een onderzoek in Nederland worden uitgevoerd.

Als echter duidelijk is het wetenschappelijk bewijs ten aanzien van de borstkankersterfte onvoldoende is om voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek een goede afweging te maken, kan nu al gestart worden met het verzamelen van aanvullende gegevens. Daarbij kan gekozen worden voor een demonstratieproject in een gedeelte van Nederland of voor een gefaseerde leeftijdsverlaging die voor heel Nederland geldt. Er komen dan empirische gegevens beschikbaar over digitale screening bij jonge vrouwen in de specifieke context van het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Op basis van dit materiaal, aangevuld met een simulatiestudie, kunnen beleidsbeslissingen over eventuele uitbreiding van het bevolkingsonderzoek worden onderbouwd.

De voor- en nadelen van de drie scenario's staan samengevat in tabel 5. Het is duidelijk dat bij een mogelijke verlaging van de leeftijdsgrens niet alleen inhoudelijke aspecten een rol spelen, maar ook uitvoeringsconsequenties en maatschappelijke acceptatie van belang zijn. Een eerste indicatie van dit soort overwegingen is aangegeven in tabel 5.

Tabel 5: Voor- en nadelen van mogelijke scenario's

Scenario	Voordelen	Nadelen
Afwachten en eventueel in tweede instantie onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> • Follow up van de RCTs met digitale screening kan worden afgewacht tav het effect op de mortaliteit • Screeningsorganisaties kunnen 'steady state' handhaven na introductie digitale screening en fusie stichtingen • Geen capaciteitsuitbreiding nodig in een periode waar een tekort aan laboranten wordt voorzien 	<ul style="list-style-type: none"> • Er komt relatief laat informatie beschikbaar over digitale screening bij jonge vrouwen voor de specifieke Nederlandse situatie • Er wordt niet tegemoet gekomen aan de maatschappelijke vraag om screening onder de 50 jaar te introduceren
Demonstratieproject	<ul style="list-style-type: none"> • Er komt informatie beschikbaar over digitale screening bij jonge vrouwen voor de specifieke Nederlandse situatie • Slechts een aantal screening-organisaties zullen extra belast worden door het project • Het project kan eenvoudig gestopt worden indien resultaten niet overtuigend zijn 	<ul style="list-style-type: none"> • Nog geen bewijs tav het effect van digitale screening op borstkankersterfte bij jonge vrouwen • Er ontstaat ongelijkheid tussen regio's qua aanbod van screening aan vrouwen onder de 50 jaar, hetgeen maatschappelijke discussie kan opleveren • Er ontstaat ongelijkheid tussen regio's qua druk op de screeningsorganisaties • Een demonstratietraject zal door een kleinere onderzoeksgroep een langere duur nodig hebben om tot valide uitspraken te komen
Gefaseerde invoering met eerst verlaging naar 48 jaar	<ul style="list-style-type: none"> • Er komt informatie beschikbaar over digitale screening bij jonge vrouwen voor de specifieke Nederlandse situatie • De druk op screeningsorganisaties wordt gelijkelijk verdeeld en er is geen regionale ongelijkheid • De eerste verlaging naar 48 jaar betreft een grote groep vrouwen op grond waarvan verdere besluitvorming mogelijk wordt • Er wordt tegemoet gekomen aan de maatschappelijke vraag om screening onder de 50 jaar te introduceren 	<ul style="list-style-type: none"> • Nog geen bewijs tav het effect van digitale screening op borstkankersterfte bij jonge vrouwen • Capaciteitsuitbreiding nodig in een periode waar een tekort aan laboranten wordt voorzien • Een nieuwe taak voor screenings-organisaties die de digitalisering en fusies net hebben afgerond en mogelijk de verlaging naar 48 jaar moeten combineren met de invoering van de screening op dikkedarmkanker • De invoering is bijna niet terug te draaien indien resultaten niet overtuigend zijn

Bijlagen

Bijlage I Literatuuronderzoek

I.1 Zoekstrategieën

In samenwerking met een informatiespecialist verbonden aan de Medische Bibliotheek, UMC St Radboud, zijn een drietal zoekstrategieën gedefinieerd binnen PubMed, rekening houdend met de factoren die voor de Nederlandse situatie van belang zijn.

Per zoekstrategie zijn de titels beoordeeld op relevantie door onderzoekers uit het projectteam. Bij twijfel is een titel toegevoegd aan de selectie, waarmee definitieve beoordeling werd aangehouden tot beoordeling van het abstract.

De titels gevonden met de zoekstrategie 'digitale screening algemeen' zijn beoordeeld door twee onderzoekers. Een titel werd geselecteerd voor verdere beoordeling van het abstract als één van de twee onderzoekers de titel had opgenomen in de collectie. De titels uit de andere twee zoekstrategieën zijn elk beoordeeld door één onderzoeker.

Screening onder 50 algemeen

In deze zoekstrategie zijn de volgende zoektermen meegenomen:

```
Search (((((((("40-49") OR ("under 50")) OR ("younger than 50")) OR (young*[tiab]))) OR ("from 40"[tiab])) OR ("40-49")))) AND (((breast* OR mammo*) AND (("Mass Screening"[Mesh:noexp] OR screening[tiab]))) OR ("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[tiab] OR mammogram OR mammograms OR mammographic))
```

In totaal zijn 1715 titels van artikelen gevonden en beoordeeld door één onderzoeker. Uit deze set zijn 196 referenties geselecteerd die relevant leken voor de onderzoeksvraag.

Referenties zijn uitgesloten van verdere beoordeling als de vraagstelling zich richtte op:

- participatie en/of toegankelijkheid van screening
- promotie van screening in groepen met lage sociaal-economische status
- screening in jonge vrouwen met een familiale belasting of een genetische aanleg
- screening onder de leeftijd van 40 jaar

Digitale screening algemeen

In deze zoekstrategie zijn de volgende zoektermen meegenomen:

```
Search (((breast* OR mammo*) AND (("Mass Screening"[Mesh:noexp] OR screening[tiab]) AND digital[tiab]))) OR (((("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[tiab] OR mammogram OR mammograms OR mammographic) AND digital[tiab]))
```

In totaal zijn 1154 titels van artikelen gevonden en beoordeeld door twee onderzoekers. Uit deze set zijn 280 referenties geselecteerd die relevant leken voor de onderzoeksvraag.

Referenties zijn uitgesloten van verdere beoordeling als de vraagstelling zich richtte op:

- nieuwe, nog niet uitontwikkelde of in ieder geval niet in de screening gebruikte, technieken, zoals tomografie, vergrotingsopnamen, contrast, CAD, dual energy
- onderzoek naar metingen, bijvoorbeeld metingen van risicofactoren of kwaliteitsparameters
- het beginstadium van digitale mammografie (circa < 1995)

Borstkankerincidentie onder 50

In deze zoekstrategie zijn de volgende zoektermen meegenomen:

```
Search ((((((breast cancer)) OR ((breast AND (tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND ("incidence"[tiab] OR "incidence"[MeSH Terms])) AND (((((((("40-49") OR ("under 50")) OR ("younger than 50")) OR (young*[tiab])) OR ("from 40"[tiab])) OR ("40-49")) OR ("Age Factors"[Mesh:noexp]))))
```

In totaal zijn 2152 titels van artikelen gevonden en beoordeeld door één onderzoeker. Uit deze set zijn 132 referenties geselecteerd die relevant leken voor de onderzoeksvraag.

Referenties zijn uitgesloten van verdere beoordeling als de vraagstelling zich richtte op:

- puur etiologische studies, voorzover dit te beoordelen was op de titel alleen (relatie tussen risicofactor X en het voorkomen van borstkanker)
- borstkankerincidentie in Afrika / Azië (alleen studies die rapporteren over Europa, Noord-Amerika of Australië zijn meegenomen)
- borstkankerincidentie voor leeftijd 40

Vergelijking van de gevonden artikelen ten opzicht van een aantal vooraf gedefinieerde sleutelartikelen liet zien dat voor de onderwerpen 'screening onder 50 algemeen' en 'borstkankerincidentie onder 50' een aantal artikelen niet gevonden is door de zoekstrategie. Dit was terug te voeren op het ontbreken van een term '40 to 49' in de zoekstrategie. Na aanpassing van de zoekstrategie zijn 226 extra titels gevonden voor 'screening onder 50 algemeen' en 74 extra titels voor 'borstkankerincidentie onder 50'. Bruikbare titels uit deze searches zijn toegevoegd aan de oorspronkelijke selecties.

Aanvullende search 'screening onder 50 algemeen'

```
((((((((("40-49") OR ("40 to 49") OR ("under 50")) OR ("younger than 50")) OR (young*[tiab])) OR ("from 40"[tiab])) OR ("40-49")) AND (((breast* OR mammo*) AND ("Mass Screening"[Mesh:noexp] OR screening[tiab]))) OR ("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[tiab] OR mammogram OR mammograms OR mammographic)))))) NOT (((((((("40-49") OR ("under 50")) OR ("younger than 50")) OR (young*[tiab])) OR ("from 40"[tiab])) OR ("40-49")) AND (((breast* OR mammo*) AND ("Mass Screening"[Mesh:noexp] OR screening[tiab]))) OR ("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[tiab] OR mammogram OR mammograms OR mammographic))))))
```

Aanvullende search 'borstkankerincidentie onder 50'

```
((((((((breast cancer)) OR ((breast AND (tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND ("incidence"[tiab] OR "incidence"[MeSH Terms])) AND (((((((("40-49") OR (40 to 49) OR ("under 50")) OR ("younger than 50")) OR (young*[tiab])) OR ("from 40"[tiab])) OR ("40-49")) OR ("Age Factors"[Mesh:noexp])))) NOT (((((((breast cancer)) OR ((breast AND (tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND ("incidence"[tiab] OR "incidence"[MeSH Terms])) AND (((((((("40-49") OR ("under 50")) OR ("younger than 50")) OR (young*[tiab])) OR ("from 40"[tiab])) OR ("40-49")) OR ("Age Factors"[Mesh:noexp]))))
```

Daarnaast bleek ook een aantal artikelen gericht op het onderwerp 'gunstiger stralingsbalans bij digitale screening' niet in de collecties voor te komen. Dit wordt verklaard doordat de zoekstrategie voor 'digitale screening algemeen' zich uitsluitend op digitale mammografie heeft gericht. Aanvullende titels op dit onderwerp zijn getraceerd via aanpassing van de zoekstrategie: 'radiation

risk' gecombineerd met de zoekstrategie 'screening onder 50 algemeen' en toegevoegd aan de geselecteerde titels.

1.2 Beoordeling abstracts

De abstracts van de geselecteerde titels zijn door twee onderzoekers gelezen en onafhankelijk van elkaar beoordeeld op relevantie met behulp van een beoordelingsformulier (zie Bijlage V, Formulier 1). In geval van een discrepante beoordeling van het abstract heeft arbitrage plaatsgevonden door een derde onderzoeker.

Bij de beoordeling van de abstracts zijn de volgende uitgangspunten gevolgd:

- Voor zoekstrategieën 'digitale screening algemeen' en 'borstkankerincidentie onder 50': alleen artikelen gepubliceerd vanaf 2000; voor de zoekstrategie 'screening onder 50' is geen afkappunt voor publicatiejaar gehanteerd.
- Alleen abstracts doorlaten indien het artikel in het Engels of Nederlands beschikbaar is.

De resultaten van de beoordeling zijn als volgt (zie ook Stroomdiagram):

Screening onder 50 algemeen

Uit de beschikbare titels zijn 196 abstracts beoordeeld op relevantie voor de onderzoeksvraag. Op basis van de beoordeling zijn 81 abstracts direct geselecteerd voor verdere beoordeling en 24 abstracts na arbitrage. In totaal zijn 103 artikelen geselecteerd waarvan de volledige tekst is opgevraagd.

Bij de beoordeling van de abstracts zijn de eerder gehanteerde criteria uitgebreid met criteria die niet alleen op basis van de titel beoordeeld konden worden. Studies zijn uitgesloten van verdere beoordeling als de vraagstelling zich richtte op:

- participatie en/of toegankelijkheid van screening
- promotie van screening in groepen met lage sociaal-economische status
- screening in jonge vrouwen met een familiäre belasting of een genetische aanleg
- screening onder de leeftijd van 40 jaar
- opiniërende stukken over screening onder de leeftijd van 50 jaar
- kosten-effectiviteit studies zonder empirische gegevens
- beschrijving van het onderzoeksdesign van een studie

Digitale screening algemeen

Uit de beschikbare titels zijn 280 abstracts beoordeeld op relevantie voor de onderzoeksvraag. Op basis van de beoordeling zijn 51 abstracts direct geselecteerd voor verdere beoordeling en 19 abstracts na arbitrage. In totaal zijn 70 artikelen geselecteerd waarvan de volledige tekst is opgevraagd. Twee artikelen uit 2009 zijn later toegevoegd (D71 en D72).

Bij de beoordeling van de abstracts zijn de eerder gehanteerde criteria uitgebreid met criteria die niet alleen op basis van de titel beoordeeld konden worden. Studies zijn uitgesloten van verdere beoordeling als de vraagstelling zich richtte op:

- nieuwe, nog niet uit ontwikkelde of in ieder geval niet in de screening gebruikte, technieken, zoals tomografie, vergrotingsopnamen, contrast, CAD, dual energy.
- onderzoek naar metingen, bijvoorbeeld metingen van risicofactoren of kwaliteitsparameters
- het beginstadium van digitale mammografie (circa < 1995)

- de vergelijking van verschillende (digitale) systemen, zonder absolute uitkomst ten opzichte van analoge systemen
- opiniërende stukken, ingezonden brieven of commentaren

Borstkankerincidentie onder de 50 jaar

Uit de beschikbare titels zijn 132 abstracts beoordeeld op relevantie voor de onderzoeksvraag. Op basis van de beoordeling zijn 15 abstracts direct geselecteerd voor verdere beoordeling en 10 abstracts na arbitrage. In totaal zijn 25 artikelen geselecteerd waarvan de volledige tekst is opgevraagd. Twee artikelen uit 2008 zijn later toegevoegd (I26 en I27).

Bij de beoordeling van de abstracts zijn de eerder gehanteerde criteria gebruikt. Studies zijn uitgesloten van verdere beoordeling als de vraagstelling zich richtte op:

- puur etiologische studies (relatie tussen risicofactor X en het voorkomen van borstkanker)
- borstkankerincidentie in Afrika / Azië. (Er zijn alleen studies meegenomen die rapporteren over Europa, Noord-Amerika of Australië.)
- borstkankerincidentie voor leeftijd 40

1.3 Beoordeling artikelen

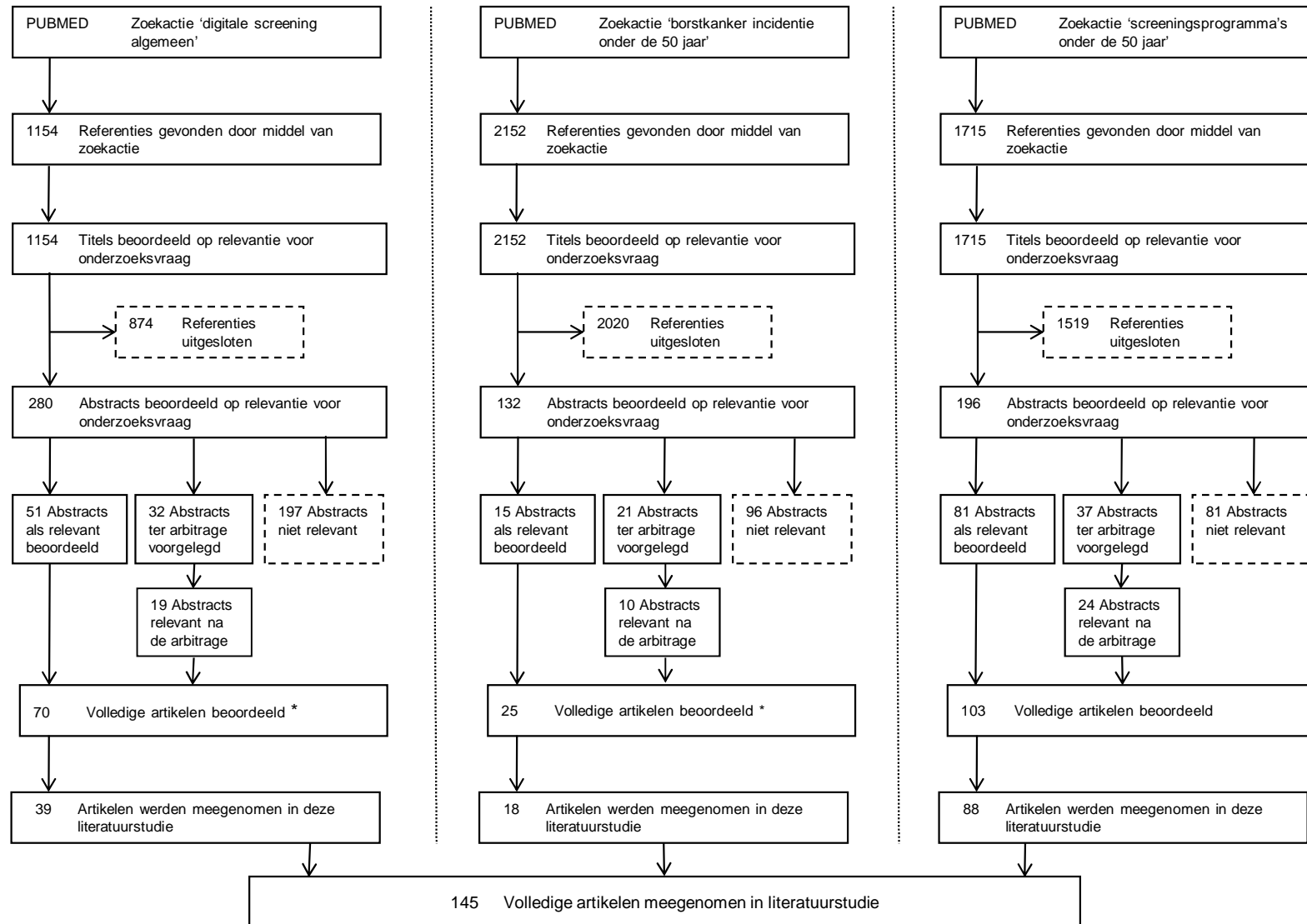
De geselecteerde artikelen zijn door twee onderzoekers gelezen en onafhankelijk van elkaar beoordeeld op relevante informatie met behulp van een beoordelingsformulier (zie Bijlage V, Formulier 2). Artikelen die door een of beide onderzoekers als niet relevant zijn beoordeeld, zijn gearbitreerd door een derde onderzoeker. De belangrijkste redenen om artikelen in deze fase uit te sluiten staan weergegeven in onderstaande tabel en worden verder toegelicht in Bijlage II – IV.

In totaal zijn voor de drie literatuursearches samen 145 artikelen meegenomen in de literatuurstudie. Op basis van de beoordelingsformulieren zijn de resultaten samengevat in tabellen (zie Bijlage II – IV). De belangrijkste resultaten worden in de tekst van de hoofdstukken 2 tot en met 5 gepresenteerd.

Reden voor exclusie na beoordeling van het volledige artikel

Reden	Literatuur search		
	Incidentie borstkanker	Analoge screening van jonge vrouwen	Digitale screening van jonge vrouwen
Overzichtsartikel zonder nieuwe (kwantitatieve) gegevens	2	4	17
Studie methodologisch van onvoldoende kwaliteit		2	3
Geen gegevens voor vrouwen onder de 50 of geen aparte analyse voor vrouwen onder de 50		4	2
Artikel niet relevant voor de rapportage of voor de Nederlandse situatie	4	5	9
Artikel aangevraagd, maar niet binnengekomen	1		2
Publicatiejaar < 2000	2		
Totaal aantal artikelen	9	15	33

Stroomdiagram literatuuronderzoek



* plus 2 artikelen toegevoegd na selectie

Bijlage II Literatuurlijst en tabel Hoofdstuk 2

II.1 Geselecteerde artikelen 'Borstkankerincidentie bij vrouwen jonger dan 50 jaar'

De artikelen geselecteerd voor volledige beoordeling zijn:

- (1) Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer* 2008 October 15;123(8):1929-34.
- (2) van Schoor G, Broeders MJ, Paap E, Otten JD, den Heeten GJ, Verbeek AL. A rationale for starting breast cancer screening under age 50. *Ann Oncol* 2008 June;19(6):1208-9.
- (3) Louwman WJ, Voogd AC, van Dijck JA, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Pruijt JF et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008 February;19(1):97-106.
- (4) Levi F, La VC. [Cancer epidemiology and trends in Switzerland]. *Bull Cancer* 2007 September 1;94(9):775-80.
- (5) Anderson WF, Reiner AS, Matsuno RK, Pfeiffer RM. Shifting breast cancer trends in the United States. *J Clin Oncol* 2007 September 1;25(25):3923-9.
- (6) Holford TR, Cronin KA, Mariotto AB, Feuer EJ. Changing patterns in breast cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):19-25.
- (7) Fuglede N, Langballe O, Svendsen AL, Tjonneland A, Dalton SO, Johansen C. Development in incidence of breast cancer in non-screened Danish women, 1973-2002--a population-based study. *Int J Cancer* 2006 May 1;118(9):2366-9.
- (8) Wu X, Groves FD, McLaughlin CC, Jemal A, Martin J, Chen VW. Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States. *Cancer Causes Control* 2005 April;16(3):309-20.
- (9) Johnson A, Shekhdar J. Breast cancer incidence: what do the figures mean? *J Eval Clin Pract* 2005 February;11(1):27-31.
- (10) Prehn A, Clarke C, Topol B, Glaser S, West D. Increase in breast cancer incidence in middle-aged women during the 1990s. *Ann Epidemiol* 2002 October;12(7):476-81.
- (11) Harmer C, Staples M, Kavanagh AM. Evaluation of breast cancer incidence: is the increase due entirely to mammographic screening? *Cancer Causes Control* 1999 October;10(5):333-7.
- (12) Glass AG, Lacey JV, Jr., Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007 August 1;99(15):1152-61.
- (13) Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Assessing the impact of screening mammography: Breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). *Breast Cancer Res Treat* 2006 October;99(3):333-40.
- (14) Anderson WF, Chu KC, Devesa SS. Distinct incidence patterns among in situ and invasive breast carcinomas, with possible etiologic implications. *Breast Cancer Res Treat* 2004 November;88(2):149-59.
- (15) Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol* 2003 January 1;21(1):28-34.
- (16) Tarone RE. Breast cancer trends among young women in the United States. *Epidemiology* 2006 September;17(5):588-90.
- (17) Cossu A, Budroni M, Capobianco G, Pirino D, Palmieri G, Dessole S et al. Epidemiology of malignant breast tumors in the province of Sassari (Sardinia, Italy) in the period 1992-2002. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(5):505-8.
- (18) Taylor R, Page A, Bampton D, Estoesta J, Rickard M. Age-specific interval breast cancers in New South Wales and meta-analysis of studies of women aged 40-49 years. *J Med Screen* 2004;11(4):199-206.
- (19) Lacey JV, Jr., Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002;39(2-3):82-8.
- (20) Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 May;56(3):168-83.

- (21) Traina A, Cusimano R, Liquori M, Guttadauro A, Ravazzolo B, Palumbo F et al. Breast cancer incidence in the city and province of Palermo in 1999-2002: a Breast Cancer Registry report. *Ann N Y Acad Sci* 2004 December;1028:473-80.
- (22) Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6(6):229-39.
- (23) Traina A, Cusimano R, Liquori M, Ferrigno V, Guttadauro A, Ravazzolo B et al. Breast cancer registry in Palermo and its Province: incidence in 1999. *Ann N Y Acad Sci* 2002 June;963:85-90.
- (24) Kaye JA, Derby LE, del MM-M, Quinn M, Jick H. The incidence of breast cancer in the General Practice Research Database compared with national cancer registration data. *Br J Cancer* 2000 December;83(11):1556-8.
- (25) de Waard F. Risk factors for breast cancer at various ages. *Eur J Cancer Prev* 1998 February;7 Suppl 1:S13-S15.
- (26) Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008 November 19;100(22):1643-8.
- (27) Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008 Jun;19(6):1187-94.

Bijlage II.2 Studies waarin landelijke of regionale trends in borstkanker incidentie bij vrouwen in de leeftijd 40 – 49 (of een gedeelte daarvan) staan beschreven (publicatiejaar na 1999)

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoekperiode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
I01	Otten	2008	1975 - 2006	Trend studie	Nederlandse vrouwen	35 - 84	Borstkanker incidentie, borstkanker sterfte	Incidentie 35-49 toegenomen, wellicht deels verklaard door contaminatie met gescreende vrouwen 49 jaar
I02	Schoor	2008	1989 en 2003 (incidentie), 1975 – 2004 (Nijmegen),	Trend studie	Nederlandse vrouwen (incidentie), screening programma Nijmegen (overige uitkomsten)	40 - 60	Borstkanker incidentie, tumor karakteristieken, sensitiviteit, mammografische densiteit	De incidentie in de leeftijdsgroep 45-49 is substantieel toegenomen tussen 1989 en 2003. De incidentie voor 50-jarigen in 1989 (start screening) is gelijk aan de incidentie voor 46-jarigen in 2003. Sensitiviteit van de mammografie is lager en voor vrouwen tussen 45 en 50 jaar, deels door frequenter voorkomen mammografische densiteit.
I03	Louwman	2008	1975 - 2004	Trend studie	26,464 Nederlandse borstkankerpatiënten geregistreerd in de IKZ regio	<40 – 70+	Borstkanker incidentie, borstkanker sterfte, relatieve overleving, stadium, therapie	De incidentie in de leeftijdsgroep 40-49 jaar is sinds 1995 toegenomen met 2.4% per jaar. De relatieve overleving is toegenomen en het meest gunstig voor vrouwen tussen de 40 en 50 jaar.
I05	Anderson	2007	1950 - 2003	Trend studie	597,167 Amerikaanse borstkankerpatiënten geregistreerd in de Connecticut Database (1950-1972) en SEER Database (1973-2003)	20+	Borstkanker incidentie, incidentie rate ratios	Tussen 2000 en 2003 is de leeftijdsverdeling verschoven naar jongere leeftijd bij diagnose (zoals in de periode voor mammografische screening).
I06	Holford	2006	1940 - 2000	Trend studie, APC analyse	Amerikaanse borstkankerpatiënten geregistreerd in de SEER Database	25 - 84	Borstkanker incidentie, incidentie rate ratios	De incidentie neemt toe met kalenderperiode vanaf 1982 (introdactie meer agressieve screening) en deze trend is sterker bij vrouwen van 40 jaar en ouder. De incidentie neemt toe in opeenvolgende geboortecohorten. In recente geboortecohorten is de stijging in incidentie voor vrouwen onder de 50 minder sterk dan voor vrouwen boven de 50, waar de stijging doorzet.
I07	Fuglede	2006	1973 - 2002	Trend studie, APC analyse	55,897 Deense borstkankerpatiënten uit regio's die niet hebben deelgenomen aan georganiseerde screening	30 - 79	Borstkanker incidentie	Toename van de incidentie is vooral zichtbaar in de leeftijdscategorie 46-48. Het relatieve risico op borstkanker voor vrouwen tot 48 jaar is groter voor vrouwen gediagnosticeerd in de periode 1973-1981 dan 1994-2002.
I09	Johnson	2005	1971 - 1999	Trend studie	Incidentie gegevens Office of National Statistics, England en Wales	30 - 84	Borstkanker incidentie	De borstkankerincidentie voor vrouwen onder de 65 jaar neemt exponentieel toe met de leeftijd sinds 1984. Dit geldt ook voor vrouwen tussen de 40 en 50 jaar.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeksperiode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
I12	Glass	2007	1980 - 2006	Trend studie	Amerikaanse vrouwelijke deelnemers Kaiser Permanente Northwest health plan	Alle leeftijden	Borstkanker incidentie	Geen verandering in borstkanker incidentie voor vrouwen < 45 jaar. Voor vrouwen ouder dan 45 neemt de incidentie toe tot 2001 en daalt daarna met 18%, hetgeen toegeschreven wordt aan de plotselinge terugval in het gebruik van HRT.
I13	Anderson	2006	1943 - 2000	Trend studie	Gegevens uit de Connecticut Tumor Registry en the National Center for Health Statistics	25 - 84	Borstkanker incidentie, borstkanker sterfte	De borstkankerincidentie voor vrouwen tussen de 40 en 50 jaar is substantieel toegenomen. Dit wordt deels toegeschreven aan de toegenomen screeningsactiviteit, ook in deze leeftijdsgroep. Borstkanker sterfte is afgenomen, behalve in de oudste leeftijdsgroep, dus ook in vrouwen onder de 50 jaar.
I14	Anderson	2004	1973 - 2000	Trend studie	Amerikaanse borstkankerpatiënten geregistreerd in de SEER database	25 - 80	Borstkanker incidentie, tumor karakteristieken	Tussen 1973 en 2000 is de incidentie bij jonge vrouwen minder snel toegenomen dan bij oudere vrouwen, zowel voor DCIS als voor invasieve carcinomen. DCIS nam met 304% voor vrouwen <50 en 989% voor vrouwen >=50. Invasief borstkanker nam toe met 10.5% voor vrouwen <50 en 48% voor vrouwen >=50 jaar. In de periode na introductie van screening (1990-2000), is er een geringe toename van invasieve tumoren in de groep 40-49, wel veel toename in DCIS.
I15	Li	2003	1992 - 1998	Trend studie	Amerikaanse borstkankerpatiënten geregistreerd in de SEER database	> 20	Borstkanker incidentie	De incidentie van invasieve borstkanker bij vrouwen 40-49 neemt iets af tussen 1992 en 1998. Het aandeel van hormoonreceptor positieve tumoren binnen deze groep neemt toe.
I16	Tarone	2006	1975- 2002	Trend studie	Amerikaanse borstkankerpatiënten geregistreerd in de SEER database	20 - 49	Borstkanker incidentie	De incidentie van DCIS in vrouwen 40-49 neemt toe, terwijl de incidentie van invasieve tumoren afneemt. Screening wordt genoemd als verklaring voor de DCIS toename, maar de mogelijke shift van invasief naar DCIS door screening wordt niet geopperd.
I17	Cossu	2005	1990 – 2002 (vergeleken met 1974 – 1985)	Trend studie	2,735 Italiaanse borstkankerpatiënten in de provincie Sassari	Alle leeftijden	Borstkanker incidentie	De incidentie voor vrouwen 40-44 is gestegen ten opzicht van 1974-1985; de incidentie voor vrouwen 45-49 is gelijk gebleven. Incidentie 45-49 en 50-54 verschillen weinig.
I20	Smigal	2006	1975 - 2002	Trend studie	Incidentie gegevens uit de database van	Alle leeftijden	Borstkanker incidentie, overleving, borstkanker sterfte	De toename in incidentie beperkt zich tot blanke vrouwen van 50 en ouder; de

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeksperiode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
					National Cancer Institute en de North American Association of Central Cancer Registries; sterfte gegevens van National Center for Health Statistics, USA			trend is stabiel voor blanke vrouwen onder de 50. Hoewel de incidentie boven de 50 hoger is dan onder de 50, wordt 23% van alle nieuwe diagnoses gesteld bij vrouwen jonger dan 50 (= 73% uit van de totale vrouwelijke bevolking. Borstkanker sterfte is voor vrouwen onder de 50 meer gedaald dan voor vrouwen boven de 50.
I24	Kaye	2000	1990 - 1996	Trend studie	Borstkankerpatiënten geregistreerd in de GP Research Database ivm the Office for National Statistics, UK	35 - 69	Borstkanker incidentie	Gegevens uit beide databases laten een stabiele incidentie zien voor de leeftijdsgroepen 40-44 en 45-49. De incidentie 50-54 ligt veel hoger en neemt toe met de tijd.
I26	Brinton	2008	1992 - 2004	Trend studie	Amerikaanse borstkankerpatiënten geregistreerd in de SEER database	Alle leeftijden	Borstkanker incidentie	De incidentie bij vrouwen tussen de 40-49 is licht toegenomen; de toename in DCIS verklaart de stijging, waar de invasieve carcinomen licht dalen.
I27	Héry	2008	1990 - 2002	Trend studie	Incidentiegegevens van kankerregistraties en mortaliteitsgegevens uit de WHO database voor 35 landen.	35 – 70+	Percentage verandering in borstkanker incidentie tussen 1990 en 2002.	In de leeftijdsgroep 35–49 wordt een lagere toename in de incidentie gezien dan bij vrouwen tussen de 50-69. De incidentie bij jonge vrouwen neemt af in drie landen: Israël, USA en Canada. Voor Nederland wordt een toename van 16.9% gerapporteerd voor 35-49.

Studies uitgesloten na beoordeling (n=9)

Ref nr	Auteur	Jaar	Reden om artikel uit te sluiten
I04	Levi	2007	Artikel aangevraagd, maar niet binnengekomen.
I08	Wu	2005	Leeftijdsspecifieke incidentie van allerlei soorten carcinomen in vrouwen van 50 jaar en jonger, naar ras, in één kalenderperiode (1995-1999). Onvoldoende specifieke informatie over verloop van borstkankerincidentie in de tijd. Data onvoldoende recent.
I10	Prehn	2002	Uitsluitend vergelijking borstkankerincidentie in een beperkte regio (gebieden rondom San Francisco, USA).
I11	Harmer	1999	Publicatiejaar < 2000.
I18	Taylor	2004	Uitsluitend data tav incidentie intervalcarinomen.
I19	Lacey	2002	Overzichtsartikel, geen data voor vrouwen 40-49.
I21	Traina	2004	Uitsluitend vergelijking borstkanker incidentie in in een beperkte regio (gebieden rondom Palermo, Italië).
I22	Bray	2004	Overzichtsartikel met onvoldoende gegevens specifiek voor jonge vrouwen.
I25	De Waard	1998	Publicatiejaar <2000.

Bijlage III Literatuurlijst en tabel Hoofdstuk 3

III.1 Geselecteerde artikelen 'Screeningsprogramma's voor vrouwen jonger dan 50 jaar'

De artikelen geselecteerd voor volledige beoordeling zijn:

- (1) Jatoi I, Anderson WF, Rosenberg PS. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases? *Am J Clin Oncol* 2008 October;31(5):504-6.
- (2) Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, Amari M, Takeda M, Ishida T et al. Age-specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci* 2008 September 15.
- (3) Cox B. The effect of service screening on breast cancer mortality rates. *Eur J Cancer Prev* 2008 August;17(4):306-11.
- (4) Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer* 2007 June 1;109(11):2205-12.
- (5) Norman SA, Localio AR, Zhou L, Weber AL, Coates RJ, Malone KE et al. Benefit of screening mammography in reducing the rate of late-stage breast cancer diagnoses (United States). *Cancer Causes Control* 2006 September;17(7):921-9.
- (6) Tracey E, Roder D, Zorbas H, Villanueva E, Jelfs P, Bishop J. Survival and degree of spread for female breast cancers in New South Wales from 1980 to 2003: implications for cancer control. *Cancer Causes Control* 2008 December;19(10):1121-30.
- (7) Malmgren JA, Atwood MK, Kaplan HG. Increase in mammography detected breast cancer over time at a community based regional cancer center: a longitudinal cohort study 1990-2005. *BMC Cancer* 2008;8:131.
- (8) Norman SA, Russell LA, Weber AL, Coates RJ, Zhou L, Bernstein L et al. Protection of mammography screening against death from breast cancer in women aged 40-64 years. *Cancer Causes Control* 2007 November;18(9):909-18.
- (9) Jonsson H, Bordas P, Wallin H, Nystrom L, Lenner P. Service screening with mammography in Northern Sweden: effects on breast cancer mortality - an update. *J Med Screen* 2007;14(2):87-93.
- (10) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 December 9;368(9552):2053-60.
- (11) Coldman A, Phillips N, Warren L, Kan L. Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *Int J Cancer* 2007 March 1;120(5):1076-80.
- (12) Evans AJ, Kutt E, Record C, Waller M, Moss S. Radiological findings of screen-detected cancers in a multi-centre randomized, controlled trial of mammographic screening in women from age 40 to 48 years. *Clin Radiol* 2006 September;61(9):784-8.
- (13) Caines JS, Schaller GH, Iles SE, Woods ER, Barnes PJ, Johnson AJ et al. Ten years of breast screening in the Nova Scotia Breast Screening Program, 1991-2001. experience: use of an adaptable stereotactic device in the diagnosis of screening-detected abnormalities. *Can Assoc Radiol J* 2005 April;56(2):82-93.
- (14) Moller B, Weedon-Fekjaer H, Hakulinen T, Tryggvadottir L, Storm HH, Talback M et al. The influence of mammographic screening on national trends in breast cancer incidence. *Eur J Cancer Prev* 2005 April;14(2):117-28.
- (15) Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004 October 6;96(19):1432-40.
- (16) Taplin SH, Ichikawa L, Buist DS, Seger D, White E. Evaluating organized breast cancer screening implementation: the prevention of late-stage disease? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 February;13(2):225-34.
- (17) Threlfall AG, Collins S, Woodman CB. Impact of NHS breast screening on advanced disease and mortality from breast cancer in the North West of England. *Br J Cancer* 2003 July 7;89(1):77-80.
- (18) Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003 April 26;361(9367):1405-10.

- (19) Buseman S, Mouchawar J, Calonge N, Byers T. Mammography screening matters for young women with breast carcinoma: evidence of downstaging among 42-49-year-old women with a history of previous mammography screening. *Cancer* 2003 January 15;97(2):352-8.
- (20) Van LP, Bleyen L, De BG. Age-specific accuracy of initial versus subsequent mammography screening: results from the Ghent breast cancer-screening programme. *Eur J Cancer Prev* 2002 April;11(2):147-51.
- (21) Barchielli A, Paci E. Trends in breast cancer mortality, incidence, and survival, and mammographic screening in Tuscany, Italy. *Cancer Causes Control* 2001 April;12(3):249-55.
- (22) Morimoto T, Sasa M, Yamaguchi T, Kondo H, Akaiwa H, Sagara Y. Breast cancer screening by mammography in women aged under 50 years in Japan. *Anticancer Res* 2000 September;20(5C):3689-94.
- (23) Jonsson H, Tornberg S, Nystrom L, Lenner P. Service screening with mammography in Sweden--evaluation of effects of screening on breast cancer mortality in age group 40-49 years. *Acta Oncol* 2000;39(5):617-23.
- (24) Smith RA. Breast cancer screening among women younger than age 50: a current assessment of the issues. *CA Cancer J Clin* 2000 September;50(5):312-36.
- (25) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. *Swiss Surg* 1999;5(5):199-204.
- (26) Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999 June 5;353(9168):1903-8.
- (27) Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998 November;209(2):511-8.
- (28) Norden T, Thurfjell E, Hasselgren M, Lindgren A, Norgren A, Bergstrom R et al. Mammographic screening for breast cancer. What cancers do we find? *Eur J Cancer* 1997 April;33(4):624-8.
- (29) Linver MN, Paster SB. Mammography outcomes in a practice setting by age: prognostic factors, sensitivity, and positive biopsy rate. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):113-7.
- (30) Sickles EA. Breast cancer screening outcomes in women ages 40-49: clinical experience with service screening using modern mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):99-104.
- (31) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):37-41.
- (32) Larsson LG, Nystrom L, Wall S, Rutqvist L, Andersson I, Bjurstam N et al. The Swedish randomised mammography screening trials: analysis of their effect on the breast cancer related excess mortality. *J Med Screen* 1996;3(3):129-32.
- (33) de Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PM, van der Maas PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995 August 16;87(16):1217-23.
- (34) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995 May 15;75(10):2507-17.
- (35) Peer PG, Werre JM, Mravunac M, Hendriks JH, Holland R, Verbeek AL. Effect on breast cancer mortality of biennial mammographic screening of women under age 50. *Int J Cancer* 1995 March 16;60(6):808-11.
- (36) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 1995;2(2):94-8.
- (37) Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993 April 17;341(8851):973-8.
- (38) Peeters PH, Verbeek AL, Hendriks JH, van Bon MJ. Screening for breast cancer in Nijmegen. Report of 6 screening rounds, 1975-1986. *Int J Cancer* 1989 February 15;43(2):226-30.
- (39) Tabar L, Fagerberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987 May;55(5):547-51.
- (40) Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, III, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995 April 1;75(7):1619-26.
- (41) Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992 November 15;147(10):1459-76.
- (42) Young KC. Radiation doses in the UK trial of breast screening in women aged 40-48 years. *Br J Radiol* 2002 April;75(892):362-70.

- (43) Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998;5(2):81-7.
- (44) Berrington de GA, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005 September 5;93(5):590-6.
- (45) Barth RJ, Jr., Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2005 January;184(1):324-9.
- (46) Seltzer MH, Glassman JR. Benign-appearing mammographic abnormalities in women aged 40-49. *Breast J* 2002 May;8(3):162-70.
- (47) Feig SA. Increased benefit from shorter screening mammography intervals for women ages 40-49 years. *Cancer* 1997 December 1;80(11):2035-9.
- (48) Glasziou P, Irwig L. The quality and interpretation of mammographic screening trials for women ages 40-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):73-7.
- (49) Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and benefits in age group 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):49-51.
- (50) Breast-cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. *Int J Cancer* 1996 December 11;68(6):693-9.
- (51) Brekelmans CT, Collette HJ, Collette C, Fracheboud J, de WF. Breast cancer after a negative screen: follow-up of women participating in the DOM Screening Programme. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):893-5.
- (52) Frisell J, von RA, Wiege M, Nilsson B, Goldman S. Interval cancer and survival in a randomized breast cancer screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat* 1992;24(1):11-6.
- (53) Moskowitz M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986 October;161(1):37-41.
- (54) Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985 May;67:65-74.
- (55) Moskowitz M, Gartside PS. Evidence of breast cancer mortality reduction: aggressive screening in women under age 50. *AJR Am J Roentgenol* 1982 May;138(5):911-6.
- (56) Bland KI, Buchanan JB, Mills DL, Kuhns JG, Moore C, Spratt JS et al. Analysis of breast cancer screening in women younger than 50 years. *JAMA* 1981 March 13;245(10):1037-42.
- (57) Brenner DJ, Sawant SG, Hande MP, Miller RC, Elliston CD, Fu Z et al. Routine screening mammography: how important is the radiation-risk side of the benefit-risk equation? *Int J Radiat Biol* 2002 December;78(12):1065-7.
- (58) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 1997 July 16;89(14):1015-26.
- (59) White E, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Geller BM, Rosenberg RD, Kerlikowske K et al. Biennial versus annual mammography and the risk of late-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004 December 15;96(24):1832-9.
- (60) Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nystrom L et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003 May 15;97(10):2387-96.
- (61) Broeders MJ, Verbeek AL, Straatman H, Peer PG, Jong PC, Beex LV et al. Repeated mammographic screening reduces breast cancer mortality along the continuum of age. *J Med Screen* 2002;9(4):163-7.
- (62) Vacek PM, Geller BM, Weaver DL, Foster RS, Jr. Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer detection in Vermont, 1975-1999. *Cancer* 2002 April 15;94(8):2160-8.
- (63) Ringash J. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ* 2001 February 20;164(4):469-76.
- (64) Olsson S, Andersson I, Karlberg I, Bjurstam N, Frodis E, Hakansson S. Implementation of service screening with mammography in Sweden: from pilot study to nationwide programme. *J Med Screen* 2000;7(1):14-8.
- (65) Kavanagh AM, Mitchell H, Farrugia H, Giles GG. Monitoring interval cancers in an Australian mammographic screening programme. *J Med Screen* 1999;6(3):139-43.
- (66) Kricger A, Farac K, Smith D, Sweeny A, McCredie M, Armstrong BK. Breast cancer in New South Wales in 1972-1995: tumor size and the impact of mammographic screening. *Int J Cancer* 1999 June 11;81(6):877-80.
- (67) Baker SG. Evaluating the age to begin periodic breast cancer screening using data from a few regularly scheduled screenings. *Biometrics* 1998 December;54(4):1569-78.

- (68) Rickard MT, Taylor RJ, Fazli MA, El HN. Interval breast cancers in an Australian mammographic screening program. *Med J Aust* 1998 August 17;169(4):184-7.
- (69) Heimann R, Bradley J, Hellman S. The benefits of mammography are not limited to women of ages older than 50 years. *Cancer* 1998 June 1;82(11):2221-6.
- (70) Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997 September;45(3):263-70.
- (71) Kerlikowske K, Barclay J. Outcomes of modern screening mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):105-11.
- (72) Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, III, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):87-92.
- (73) Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabar L et al. Updated overview of the Swedish Randomized Trials on Breast Cancer Screening with Mammography: age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):57-61.
- (74) Tabar L, Chen HH, Fagerberg G, Duffy SW, Smith TC. Recent results from the Swedish Two-County Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):43-7.
- (75) Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):27-30.
- (76) Klemi PJ, Toikkanen S, Rasanen O, Parvinen I, Joensuu H. Mammography screening interval and the frequency of interval cancers in a population-based screening. *Br J Cancer* 1997;75(5):762-6.
- (77) Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Fagerberg G, Paci E. Sojourn time, sensitivity and positive predictive value of mammography screening for breast cancer in women aged 40-49. *Int J Epidemiol* 1996 December;25(6):1139-45.
- (78) Hakama M, Pukkala E, Kallio M, Godenhjelm K, Svinhufvud U. Effectiveness of screening for breast cancer in women under 50 years at entry: the Kotka pilot project in Finland. *Int J Cancer* 1995 September 27;63(1):55-7.
- (79) Glasziou PP, Woodward AJ, Mahon CM. Mammographic screening trials for women aged under 50. A quality assessment and meta-analysis. *Med J Aust* 1995 June 19;162(12):625-9.
- (80) Curpen BN, Sickles EA, Sollitto RA, Ominsky SH, Galvin HB, Frankel SD. The comparative value of mammographic screening for women 40-49 years old versus women 50-64 years old. *AJR Am J Roentgenol* 1995 May;164(5):1099-103.
- (81) Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 1994 September;70(3):542-8.
- (82) Peer PG, Holland R, Hendriks JH, Mravunac M, Verbeek AL. Age-specific effectiveness of the Nijmegen population-based breast cancer-screening program: assessment of early indicators of screening effectiveness. *J Natl Cancer Inst* 1994 March 16;86(6):436-41.
- (83) Tabar L, Duffy SW, Burhenne LW. New Swedish breast cancer detection results for women aged 40-49. *Cancer* 1993 August 15;72(4 Suppl):1437-48.
- (84) Miller AB. Is routine mammography screening appropriate for women 40-49 years of age? *Am J Prev Med* 1991 January;7(1):55-62.
- (85) Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988 September 21;80(14):1125-32.
- (86) Fagerberg G, Baldetorp L, Grontoft O, Lundstrom B, Manson JC, Nordenskjold B. Effects of repeated mammographic screening on breast cancer stage distribution. Results from a randomised study of 92 934 women in a Swedish county. *Acta Radiol Oncol* 1985 November;24(6):465-73.
- (87) Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007 April 3;146(7):516-26.
- (88) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002 September 3;137(5 Part 1):305-12.
- (89) Maibenco D, Daoud Y, Phillips E, Saxe A. Relationship between method of detection of breast cancer and stage of disease, method of treatment, and survival in women aged 40 to 49 years. *Am Surg* 1999 November;65(11):1061-6.
- (90) Law J, Faulkner K, Young KC. Risk factors for induction of breast cancer by X-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol* 2007 April;80(952):261-6.

- (91) Law J, Faulkner K. Cancers detected and induced, and associated risk and benefit, in a breast screening programme. *Br J Radiol* 2001 December;74(888):1121-7.
- (92) Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 2000 January;82(1):220-6.
- (93) Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky WJ, Retsky MW, Valagussa P. Menopausal status dependence of early mortality reduction due to diagnosis of smaller breast cancers (T1 v T2-T3): relevance to screening. *J Clin Oncol* 2004 January 1;22(1):102-7.
- (94) Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982 August;69(2):349-55.
- (95) Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):79-86.
- (96) Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, LaVerda N, Lubera JA. Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1987 September;37(5):258-90.
- (97) Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991 March;18(1):49-56.
- (98) Smart CR. Highlights of the evidence of benefit for women aged 40-49 years from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1994 July 1;74(1 Suppl):296-300.
- (99) Feig SA. Mammographic screening of women aged 40-49 years. Benefit, risk, and cost considerations. *Cancer* 1995 November 15;76(10 Suppl):2097-106.
- (100) McPherson CP, Swenson KK, Jolitz G, Murray CL. Survival of women ages 40-49 years with breast carcinoma according to method of detection. *Cancer* 1997 May 15;79(10):1923-32.
- (101) Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002 September 3;137(5 Part 1):347-60.
- (102) Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005 July 20;97(14):1035-43.
- (103) Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):63-7.

Bijlage III.2 Studies waarin screeningsprogramma's zijn geëvalueerd en waarin de onderzoekspopulatie onder andere vrouwen in de leeftijd 40 – 49 (of een gedeelte van die leeftijdsgroep) behelst (alle publicatiejaren)

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
S03	Cox	2008	1995 - 1999	Model studie	Effect van screening gemodelleerd op basis van resultaten uit de Zweedse trials; toegepast op 3020 borstkankeroverlijdens in Nieuw Zeeland	40 -85+	Analoge mammografie	2 jaarlijks	Borstkanker sterfte	Screening voor leeftijd 50 resulteert in een bescheiden effect op de borstkankersterfte de groep 40-49, maar is afhankelijk van het moment waarop de reductie in sterfte zichtbaar wordt (maximale reductie van 10.6% (95% CI: 8.2–12.1%) in het aantal borstkankeroverlijdens). Gemiddeld zouden in New Zealand 12 sterfgevallen per jaar voorkomen worden door de screening op leeftijd 40 te laten beginnen.
S04	Duffy	2007	1986 – 2001	Dwarsdoorsnede onderzoek	23092 Vrouwen met borstkanker uit 13 regio's in Zweden	40 – 69	Analoge mammografie; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	2 jaarlijks; in sommige centra 18 maanden voor vrouwen onder de 50 jaar	Positieve lymfeklieren, invasief borstkanker, tumor diameter >2 cm en TNM-stadium II+.	Screeningsperiode verleken met pre-screeningsperiode: leeftijd 40 – 49: 45% reductie in grote tumoren (95% BI: 0.46–0.66), 32% reductie in stadium II+ (95% BI: 0.57–0.81), en 29% reductie in lymfklierpositieve tumoren (95% BI: 0.59–0.85).
S05	Norman	2006	1994 – 1998	Case control	931 Cases (borstkanker stadium IIB of hoger) en 4016 controles uit verschillende databases (ziekenhuizen, SEER, CARE studie)	40-64	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Borstkanker met een stadium IIB	Gescreende vrouwen vs niet gescreende vrouwen, leeftijd 40 – 49: OR 0.81 [95% BI 0.64–1.02].
S07	Malmgren	2008	1990–2005	Cohort	6074 Vrouwen met borstkanker in een regionale registratie in Seattle (deel van de SEER database)	21 - 94	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Screen detected borstkanker en TNM stadia	Mammografie: groep 50 jaar en ouder: een toename van stadium 0 tumoren en een afname van stadium II tumoren (p <.001); geen stadiumverandering in de leeftijdsgroep 40 – 49 jaar.
S08	Norman	2007	1994 – 2003	Case control	553 Cases (borstkanker stadium IIB of hoger) en 4016 controles	40 – 64	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden	Borstkanker sterfte	Gescreende vrouwen vs niet gescreende vrouwen, leeftijd 40 – 49: OR = 0.89 [95% BI

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
					uit uit verschillende databases (ziekenhuizen, SEER, CARE studie)					0.65–1.23]
S09	Jonsson	2007	1989 - 2006	Cohort	185,000 Vrouwen uitgenodigd om deel te nemen aan het screeningsprogramma in Noord Zweden. 108,000 vrouwen in de studie populatie (2 regio's in Zweden) werden vergeleken met 77,000 vrouwen in de controle groep (2 regio's die 5-7 jaar later waren begonnen met screening).	40 – 74	Analoge mammografie; bij de initiële screeningsronde een oblique en craniocaudale opname, bij de vervolgronde een oblique opname	2 Jaarlijks	Borstkanker sterfte gemeten als doodsoorzaak en als oversterfte (excess mortality). Zowel het effect van uitnodiging als het effect van deelname op de borstkankersterfte is gemeten.	Studie populatie vs controle populatie: leeftijd 40 – 49 RR =0.64 [95% BI 0.43 – 0.97] voor de oversterfte en RR=0.62 [95% BI 0.42 – 0.91] voor borstkankersterfte als doodsoorzaak
S11	Coldman	2007	1988 - 2003	Cohort	598,690 Vrouwen die deelnemen aan het screeningsprogramma in British Columbia, Canada (275,577 vrouwen 40-49 jaar)	40 - 79	Analoge mammografie	< 50 jaar jaarlijks en > 50 jaar 2 jaarlijks	Waargenomen vs verwachte overlijdens aan borstkanker	De mortaliteitsratio (waargenomen/verwachte aantal borstkankeroverlijdens) is significant lager dan 1 en verschilt niet voor vrouwen onder en boven de 50 jaar (let op: verschillend screeningsinterval!). Dit blijft zo als gecorrigeerd wordt voor overlijdens toe te schrijven aan diagnoses boven de 50 in vrouwen 40-49 bij de start (ratio = 0.63, 05% BI 0.52, 0.77). Absolute voordeel voor vrouwen onder de 50 jaar is kleiner omdat de kans op borstkanker, en overlijden aan borstkanker, lager is dan boven de 50 jaar.
S13	Caines	2005	1991 - 2001	Dwarsdoorsnede onderzoek	Vrouwen 40 jaar en ouder die tot de doelgroep behoorden van het borstkanker screeningsprogramma in Nova Scotia, Canada, in de periode 1991 – 2001 (50 – 69: 29,997; 40 – 49: 28,366)	40+	Analoge mammografie en klinisch borstonderzoek; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Participatiegraad, verwijscijfer, detectiecijfer, behandeling van borstkanker	Het screeningsprogramma is effectief in de vroege opsporing van borstkanker, het aantal borstsparende behandelingen is toegenomen. Vrijwel alle parameters laten een continue stijging of daling met de leeftijd zien, waarbij 40-49 met name op de

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
										procesindicatoren minder scoort dan andere leeftijden.
S15	Buist	2004	1988 - 1993	Dwarsdoorsnede onderzoek	576 Vrouwen 40 jaar en ouder met screendetectied en interval borstkanker in het screeningsprogramma van de Group Health Cooperative, Washington state, USA.	40 +	Analoge mammografie; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Interval kanker	Het percentage interval kanker was 27.7% in de leeftijdsgroep 40 – 49 en 13.9% in de leeftijdsgroep 50+. Bij een interval van 24 maanden werd de lage mammografische sensitiviteit in de leeftijdsgroep 40 – 49 voor 67,6% verklaard door het mammo-rafisch borstpatroon en voor 30,6% door snelle tumorgroei. Bij een interval van 12 maanden werd de lage mammografische sensitiviteit in de leeftijdsgroep 40 – 49 voor 30.6% verklaard door het mammografisch borstpatroon.
S16	Taplin	2004	1986 – 1998	Dwarsdoorsnede onderzoek	80,799 Vrouwen uit de Health Plan regio Seattle, USA. Gemiddeld genomen 33,483 vrouwen 40–49 en 51,951 vrouwen > 50 elk jaar.	40 +	Analoge mammografie; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening); wel reminders met interval van 1 of 2 jaar verstuurd vanuit Health Plan	Stadium van borstkanker bij diagnose	Deelname aan screening (dwz minstens een mammo-gram binnen het Health Plan) in de leeftijdsgroep 40-49 verlaagt de kans op een gevorderd carcinoom bij diagnose: OR= 0.87 [95% BI 0.77– 0.99]. Ook vrouwen binnen het Health Plan die geen mammo-gram laten maken hebben een lager risico op een gevorderd carcinoom. Voor vrouwen 40-49 jaar is geen duidelijke afname van gevorderde borstkankers te zien in over de tijd.
S18	Tabar	2003	1985 - 1997	Cohort	Overleden borstkanker cases uit de periode voorafgaand aan de introductie van de screening werden vergeleken met overleden borstkanker cases uit de periode na de introductie van de screening. Totaal	20 – 69	Analoge mammografie; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	40-54 jaar: 18 maanden, 55 +: 2 Jaarlijks	Borstkanker sterfte	Gescreend vs niet gescreend en borstkankersterfte; leeftijd 40 – 49: RR=0.52 [95% BI: 0.4–0.67]; p<0.0001.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
					210.000 cases in de counties Östergötland and Dalarna (eerder bekend als Kopparberg), Zweden.					
S19	Buseman	2003	1994 - 2000	Cohort	343 Vrouwen in de leeftijdsgroep 42 – 49 jaar met borstkanker; 142 gescreend, 105 niet gescreend); gegevens van de Kaiser Permanente Colorado health maintenance organization, USA.	42 - 49	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Stadium van borstkanker bij diagnose	Het aantal gedetecteerde borstkankers in een laat stadium was 44% [95% BI 0,32 – 0,97] lager in de gescreende groep vs de niet gescreende groep vrouwen. Het artikel geeft geen vergelijkbare data voor vrouwen boven de 50.
S20	Van Landeghem	2002	1992 - 1999	Dwarsdoorsnede onderzoek	28,944 Screeningsonderzoeken in deelnemers aan het bevolkingsonderzoek in Gent, België.	40 - 69	Analoge mammografie en klinisch borstsonderzoek; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	2 Jaarlijks	Verwijscijfer, detectiecijfer, PPV, sensitiviteit, specificiteit	Performance van screening bij vrouwen 40-49 jaar in vervolgscreeningsonderzoek en is vergelijkbaar met de groep > 50 (voor eerste screeningen zijn de resultaten in de sub50 groep minder gunstig).
S22	Morimoto	2000	1992 - 1999	Dwarsdoorsnede onderzoek	13,982 Vrouwen mammografisch gescreend (43 borstkankers) in de Tokushima trial worden vergeleken met 18,619 vrouwen gescreend middels lichamenlijk onderzoek in de Zentsuji trial (22 borstkankers), Japan.	< 50 - > 70	Analoge mammografie en klinisch borstsonderzoek; apart geregistreerd in beide trials; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	Niet vermeld	Verwijscijfer, detectiecijfer, stadium verdeling, sensitiviteit, interval carcinomen	Resultaten mammografie beter dan lichamenlijk onderzoek. De sensitiviteit van mammografie voor vrouwen onder de 50 verschilt niet significant met die boven de 50 (85% vs 97%). Er zijn wel grote verschillen in screenings-opzet en achtergrondincidentie tussen Japan en NL en sensitiviteit is berekend op een klein aantal cases.
S23	Jonsson	2000	1986 – 1996; met 1976–1986 als referentie	Cohort	Vrouwen in de leeftijd 40–49 in 1988; studiegroep 202,152 (counties in Zweden met screening vanaf 40) en controlegroep 237,279 (counties in Zweden met screening vanaf 50).	40 - 49	Analoge mammografie	In 12 van de 14 geografische gebieden is het interval korter dan 24 maanden (18–22 maanden), met een gemiddeld screeningsinterval van 20 maanden	Borstkanker sterfte	Het risico op borstkanker-overlijden in counties waar screening vanaf 40 wordt aangeboden is lager dan in de counties waar screening vanaf 50 beschikbaar is. Resultaat is een 8% reductie in refined breast cancer mortality en is niet significant (RR = 0.91; 95% BI 0.72–1.15).

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
S24	Smith	2000		Overzichtsartikel						Overzicht van zowel de trials als resultaten van service screening programmas in vrouwen 40 – 49. De effectiviteit van screening in jongere vrouwen is lager, maar niet zo laag dat screening niet overwogen zou moeten worden. Van essentieel belang is de kwaliteit van de screening en het screeningsinterval in deze groep (12-18 maanden).
S27	Rosenberg	1998	1991 - 1994	Dwarsdoorsnede onderzoek	807 Vrouwen met screen-detected borstkanker, geïdentificeerd in een database met 183,134 screeningsmammogrammen gelinked met een regionale kankerregistratie in New Mexico, USA.	<40 - 65+	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Sensitiviteit, stadium bij diagnose	Sensitiviteit bij vrouwen 40-49 is vergelijkbaar met boven de 50 jaar (77% vs 78%), maar lager bij vrouwen met dense borstpatroon (ook zo boven de 50). Stadium bij diagnose verschilt niet tussen 40-49 en boven de 50.
S28	Norden	1997	1988 - 1990	Serie cases	422 Borstkankers gedetecteerd in vrouwen die chirurgisch behandeld werden voor DCIS of invasief borstkanker (273 screen-detected, 149 klinisch ontdekt) in Uppsala county, Zweden. In de groep 40 -49: 30 screen-detected cases en 32 klinisch ontdekte borstkankers.	40 - 74	Analoge mammografie	40-54 jaar: 18 maanden, 55 +: 2 Jaarlijks	Lymfeklierstatus	Deze studie laat een gunstige lymfklierstatus zien voor screen-detected cases vs klinisch ontdekte cases in de groep 40 -49 (OR uit multivariaat model = 0.47; 0.28-0.78; zelfs gunstiger dan voor vrouwen boven de 50). Minder gunstig is dat in deze groep verhoudingsgewijs veel interval-carcinomen voorkomen met positieve lymfeklieren.
S29	Linver	1997	1988 - 1994	Serie cases	Audit van 162,000 mammogrammen in vrouwen van 40 en ouder in New Mexico, USA: 1303 borstkankers, 854 screen-detected. In de groep 40 – 49: screeningsmammogrammen 47,561; screen-detected carcinomen 171.	40 – 80+	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Lymfeklierstatus, grootte van de tumor	Mammografie ontdekt tumoren met een gunstige prognose zowel in vrouwen 40-49 als in vrouwen boven de 50. Sensitiviteit (binnen 1 jaar) is in deze studie voor jonge vrouwen niet lager dan voor oudere vrouwen (86.8% vs 87.2%) en wordt toegeschreven aan

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
										verbeteringen in de mammografische techniek. De studie illustreert verder dat analyse in opeenvolgende leeftijdsgroepen geen abrupte verandering laat zien bij leeftijd 50 jaar. Verschillen tussen 'boven' en 'onder' de 50 zijn voor een deel kunstmatig vanwege de dichotome indeling in de meeste studies (zie ook S24).
S30	Sickles	1997	Update tot 1996	Dwarsdoorsnede onderzoek	72,145 screenings-onderzoeken (425 borstkankers) uit het University of California screeningsprogramma in San Francisco, USA.	40 – 65+	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Lymfklierstatus, grootte van de tumor, intervalcarcinomen, verwijscijfer, detectiecijfer, PPV, biopsiecijfer, sensitiviteit, specificiteit	Niet eerder gepubliceerde data (leeftijdsspecifiek en eerste/vervolgonderzoeken) van University of California San Francisco screeningsprogramma. Deze data ondersteunen de stelling dat performance voor vrouwen 40-49 tov vrouwen boven de 50 niet wezenlijk verschilt (bijv sensitiviteit binnen 1 jaar 87% vs 93%); slechts voor de leeftijdsafhankelijke indicatoren is er verschil.
S32	Larsson	1996	Trials gestart tussen 1976 and 1983; follow up tot december 1989.	Cohort	Schatten van oversterfte aan borstkanker (excess mortality) via indirecte standaardisatie op basis van gegevens uit de Zweedse trials.	40 - 74	Analoge mammografie	Varieert per trial	Waargenomen vs verwachte overlijdens aan borstkanker	De resultaten van deze analyse komen overeen met de meta-analyse: effect van screening bij vrouwen 40-49 bij randomisatie in de Zweedse trials is beperkt en niet-significant (RR = 0.94; 95% BI 0.67-1.39).
S33	De Koning	1995	Trials gestart tussen 1976 and 1983;	Simulatie studie	Simulatie van de Zweedse trials in MISCAN.	40 - 74	Analoge mammografie	Varieert per trial	Borstkanker sterfte leeftijdsspecifiek	Modellerings van de Zweedse sterfte (met hun specifieke karakteristieken) laat zien dat de mortaliteitsreductie voor vrouwen 40-49 niet groot is (10%) en ook nog grotendeels verklaard wordt door screeningsonderzoeken die vrouwen na hun 50e levensjaar krijgen (nl 70% van de waargenomen 10% mortaliteitsreductie (=7%)).

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
S35	Peer	1995	1975 - 1990	Cohort	13,500 Vrouwen uitgenodigd voor deelname aan het Nijmeegse screenings-programma; eind 1990 waren 75 vrouwen overleden aan borstkanker uit de 332 vrouwen waar borstkanker was gevonden na start van de screening.	35 - 49	Analoge mammografie; bij de initiële screeningsronde een oblique en craniocaudale opname, bij de vervolgronde een oblique opname	2 Jaarlijks	Borstkanker sterfte	De 16-jaar follow up laat geen duidelijke mortaliteitsreductie zien in de vrouwen 35-49 (RR = 0.94, 95% BI 0.68 – 1.29). Er is een trend naar een grotere reductie in de periode vanaf 10 jaar na de start van het programma (RR= 0.80, 95% BI 0.52 – 1.23). De studie is gebaseerd op een klein aantal cases.
S38	Peeters	1989	1975 - 1986	Dwarsdoorsnede onderzoek	23,000 Vrouwen in de leeftijd 35-64 uitgenodigd voor de eerste ronde van het Nijmeegse screenings-programma; in latere ronden zijn ook vrouwen geboren voor 1910 uitgenodigd (n = 7, 700); in de 80'er jaren verder uitgebreid met vrouwen geboren in de periode 1940-1944 (n = 3,900).	35 – 64 in de eerste ronde; 35+ in latere rondes	Analoge mammografie; bij de initiële screeningsronde een oblique en craniocaudale opname, bij de vervolgronde een oblique opname	2 Jaarlijks	Participatie, verwijscijfer, detectiecijfer, intervalcarcinomen, sensitiviteit	Resultaten voor vrouwen onder de 50 als geheel gerapporteerd (invloed van de vrouwen 35-40 zou groot kunnen zijn). Indicatoren tonen een geleidelijke verandering met de leeftijd zoals verwacht. De verhouding detectie cijfer - interval ca cijfer is minder gunstig onder de 50 jaar (1:1) dan boven de 50 (2:1).
S42	Young	2002	1996 - 2000	Dwarsdoorsnede onderzoek	Dosismetingen bij 2196 deelnemers aan de UK Age Trial	40 - 48	Analoge mammografie; bij de initiële screeningsronde een oblique en craniocaudale opname, bij de vervolgronde een oblique opname	Jaarlijks	Glandulaire dosis	De gemiddelde dosis per opname is voor jonge vrouwen maar marginaal hoger dan voor oudere vrouwen. Jonge vrouwen zullen echter uitkomen op een hoger aantal screeningsonderzoeken en ontvangen daarmee in totaal binnen het programma een grotere hoeveelheid straling. Deze studie is gebaseerd op de UK Age Trial en is dus gebaseerd op analoge mammografie. De grootste verschillen in dosis worden verklaard door de verschillende apparaten (en dus niet de leeftijd van de vrouw).
S43	Beemsterboer	1998		Model studie	Simulatie met gegevens van de Zweedse trials in MISCAN, gecombineerd met BEIR-V model.	Diverse scenario's	Analoge mammografie	Diverse scenario's	Borstkankers voorkomen door screening vs borstkankers	Ondanks onzekerheden over de dosis die vrouwen bij screening krijgen, lijkt het risico op geïnduceerde

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
									geïnduceerd door straling bij screening	carcinomen bij jonge vrouwen veel hoger dan bij vrouwen boven de 50 jaar. Voor digitale screening zou eigenlijk een soortgelijke berekening uitgevoerd moeten worden mbv dosis digitaal en screenings-uitkomsten digitaal.
S44	Berrington	2005		Model studie	Simulatie met gegevens uit de gerandomiseerde trials. Resultaten van 10 jaar jaarlijks screenen vanaf leeftijd 20, 30 en 40 jaar.	Diverse scenario's	Analoge mammografie; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	Jaarlijks	Borstkankers voorkomen door screening vs borstkankers geïnduceerd door straling bij screening	Jaarlijkse screening van vrouwen vanaf 40 levert alleen een reductie op van het totaal aantal borstkankeroverlijdens als een sterftereductie van 20% door screening wordt aangenomen. Deze aanname ligt hoger dan de meeste schattingen uit de RCTs en daarmee is de balans onduidelijk.
S45	Barth	2005	1990 - 2001	Cohort	992 Vrouwen chirurgische behandeld voor invasief borstkanker ontdekt via mammografische screening (n =460) of klinisch borstonderzoek (n = 532) in één instituut in Lebanon, New Hampshire, USA. In de groep 40-49: 91 screen-detected, 167 klinisch ontdekt.	<40 – 80+	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Wijze van detectie, kenmerken van de tumor, behandeling	Een bijkomend voordeel van detectie via mammografische screening in plaats van klinisch borstonderzoek, ook voor jongere vrouwen, is dat minder toxische and minder invasieve therapie ingezet kan worden bij de behandeling van door mammografie ontdekte tumoren. Bijv minder vaak behandeling met chemotherapie (57% vs 75%, $p = 0.003$) en vaker borstsparende behandeling (52% vs 38%, $p = 0.03$).
S51	Brekelmans	1992	1974 - 1987	Cohort	28,498 Vrouwen 40 - 64 gescreend in de eerste ronde van het DOM-project in Utrecht; In de groep 40-49: 12,731 deelnemers in de eerste ronde	40 - 64	Analoge mammografie	Varieert per ronde	Intervalkanker cijfer (follow up van 6 maanden tot 2 jaar), detectiecijfer, sensitiviteit	De intervalkanker frequentie naar periode vanaf een negatieve screening laat duidelijk zien dat de sensitiviteit snel afneemt met periode voor vrouwen onder de 50 jaar (76% vs 88% na 1 jaar). Dit pleit voor een kort screeningsinterval in het geval screening onder 50

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
										overwogen wordt.
S53	Moskowitz	1986	Update tot 1985	Dwarsdoorsnede onderzoek	10,530 Vrouwen die een screeningsmammogram hebben aangevraagd in een Breast Clinic en 40 vrouwen die van andere centra zijn gekomen (Cincinnati, USA).	35+	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Incidentie (naar stadium), overleving, sensitiviteit	Resultaten ondersteunen een kortere leadtime bij jonge vrouwen, die doorvertaald zou moeten worden in een korter screeningsinterval. Geen kwantitatieve vertaling naar lead time of groeisnelheid.
S57	Brenner	2002		Model studie	Simulatie op basis van gegevens uit in-vitro studies en theoretische modellen. Vergelijking van jaarlijks screenen vanaf leeftijd 40 of leeftijd 50.	40 – 49 vs 50 - 59	Analoge mammografie	Jaarlijks	Relatieve biologische effectiviteit; risk-benefit ratio	Nieuwe inzichten omtrent de stralenbelasting zouden pleiten voor een start van de screening op leeftijd 47 jaar (ipv 40 jaar) omdat de risico's van lage doses groter zouden zijn dan voorheen ingeschat.
S59	White	2004	1996 - 2001	Dwarsdoorsnede onderzoek	7, 840 Vrouwen met een invasief of in situ carcinoom gedetecteerd bij of na een mammografisch screeningsonderzoek; gegevens uit de database van het NCI Breast Cancer Surveillance Consortium, USA; in de groep 40-49: 706 (1-jaar interval), 497 (2-jaar interval).	40 - 89	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Gevorderd stadium bij diagnose, andere negatieve tumorkenmerken	Alleen bij jonge vrouwen (40-49) is het screeningsinterval van betekenis voor de detectie van borstkanker in een gevorderd stadium (interval van 2 jaar vs 1 jaar: OR voor gevorderd stadium = 1.35, 95% BI 1.01-1.81). Dit pleit voor een jaarlijks screeningsinterval. Geen directe vergelijking tussen leeftijdsgroepen.
S61	Broeders	2002	1975 - 1996	Case control	157 cases (vrouwen overleden aan borstkanker) en 785 referents geselecteerd uit het Nijmeegse bevolkingsonderzoek naar borstkanker.	35+	Analoge mammografie; bij de initiële screeningsronde een oblique en craniocaudale opname, bij de vervolgronde een oblique opname	2 Jaarlijks	Borstkanker sterfte	Zelfs met een tweejaarlijks interval lijkt screening vanaf leeftijd 45 effect te hebben op de borstkankersterfte. Resultaten zijn niet significant door het kleine aantal cases (OR voor 45-49 = 0.56, 95% BI 0.20 - 1.61).
S62	Vacek	2002	1975 - 1999	Dwarsdoorsnede onderzoek	3,499 vrouwen woonachtig in de regio Vermont, USA, met een invasieve borstkanker gediagnosticeerd in drie kalenderperiodes tussen 1975 – 1999. In de groep 40 -49: 818 invasieve	Alle leeftijden	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Histologische kenmerken van de tumor, lymfklierstatus	Carcinomen via screening ontdekt hebben een betere prognose, zowel boven als onder de 50 jaar. De kans op detectie van een kleine tumor via mammografie is bijv groter; bij vrouwen onder de 50 is de OR = 1.8,

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
					borstkankers in de drie perioden.					95% BI 1.1–3.0). Het effect is wel sterker in oudere vrouwen. Voor jongere vrouwen is wellicht geen optimaal screeningsinterval gehanteerd waardoor de effecten onderschat zijn. Vroege detectie is verbeterd over de tijd, ook voor carinomen die niet door screening worden ontdekt.
S63	Ringash	2001		Systematisch review	Engelstalige publicaties in de MEDLINE en CANCELIT databases (1966–2000), aangevuld met handmatig nazoeken van referentielijsten van geselecteerde studies	40 - 49				Systematisch review met samenvatting van RCTs en meta-analyses tot 2000. Conclusie: er is onvoldoende bewijs om screening in de groep 40-49 aan te bevelen of af te raden (graad C aanbeveling). Vrouwen die 40 jaar worden moeten geïnformeerd worden de voor- en nadelen van mammografische screening in deze leeftijdsgroep.
S65	Kavanagh	1999	1994 - 1995	Dwarsdoorsnede onderzoek	210,080 Vrouwen die hebben deelgenomen aan de eerste ronde van het screeningsprogramma Breast ScreenVictoria, Australië, in 1994 en 1995; gegevens gekoppeld aan de kankerregistratie in Victoria	40 - 79	Analoge mammografie; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	2 Jaarlijks; uitnodiging vanaf 50 jaar	Intervalkanker-cijfer, proportionele incidentie, sensitiviteit	Bij vrouwen 40-49 maken intervalkankers een groot deel uit van de verwachte carcinomen (59% in het eerste jaar na screening – 27% bij vrouwen 50-69, 93% in het tweede jaar na screening – 54% in vrouwen 50-69). Het voordeel van screening wordt daarmee in verhouding kleiner.
S66	Kricker	1999	1972 - 1995	Trend studie	10, 684 Vrouwen woonachtig in New South Wales, Australia, in vier kalenderperioden; In de groep 40-49: 2135 (in vier perioden)	40 - 69	Analoge mammografie	Niet vermeld	Borstkanker sterfte, borstkanker incidentie, stadium bij diagnose	Ecologische studie: introductie van screening leidt tot een duidelijke stadiumverschuiving, ook in jongere vrouwen (17% afname in gevorderde tumoren tot 1995). Wel een overall afname in de borstkanker sterfte, maar deze afname in de sterfte is niet zichtbaar voor de leeftijdsgroep 40 - 49 jaar.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
S68	Rickard	1998	1998 - 1992	Dwarsdoorsnede onderzoek	39,988 Vrouwen, 40-69 bij eerste screening, die hebben deelgenomen aan hun eerste of tweede screeningsonderzoek in het screeningsprogramma in New South Wales, Australië. In de groep 40-49: 11,992 vrouwen.	40 - 69	Analoge mammografie; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	2 Jaarlijks	Intervalkanker-cijfer, proportionele incidentie	In deze studie wordt geen verschil gevonden in het voorkomen van intervalkankers tussen vrouwen 40-49 en 50-69. Bovendien is de proportionele incidentie, ook bij jongere vrouwen, goed: 30% in 40-49, 22% in 50-69 (vergelijkbaar met de Two County Trial en beter dan in UK en NL). De vergelijkingen zijn gebaseerd op kleine aantallen (en wijde betrouwbaarheidsintervallen).
S69	Heimann	1998	1984 - 1992	Dwarsdoorsnede onderzoek	Beoordeling van 869 vrouwen die een borstsparende behandeling voor een stadium I of II tumor hebben ondergaan in een kliniek in Chicago, USA. In de groep jonger dan 50: 304 cases.	22 - 88	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Wijze van detectie, kenmerken van de tumor, ziekte-vrije overleving	In deze studie hebben jonge vrouwen met mammo-grafisch ontdekte tumoren dezelfde prognostische karakteristieken als oudere vrouwen. Er is ook geen verschil in ziekte-vrije overleving (90% onder de 50 en 92% boven de 50 jaar, respectievelijk; $P=0.4$).
S71	Kerlikowske	1997	Niet vermeld	Dwarsdoorsnede onderzoek	34,000 Deelnemers aan het San University of California screeningsprogramma in San Francisco.	40+	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Verwijscijfer, detectiecijfer, PPV, biopsiecijfer, cumulatieve kans op verwijzing, biopsie, terecht-en fout-positieve uitslag	Basisgegevens en studieperiode niet vermeld. Screeningsuitkomsten duiden op een lagere screeningsperformance. Bijv een lagere PPV (6% vs 16%) en sensitiviteit (85% vs 93%) in vrouwen 40-49 tov 50+. In het artikel wordt dit toegeschreven aan een lagere incidentie en andere tumor biologie.
S76	Klemi	1997	1987 - 1994	Dwarsdoorsnede onderzoek	36,000 Deelnemers aan het screeningsprogramma in Turku, Finland.	40 - 74	Analoge mammografie; bij iedere screening een oblique en craniocaudale opname	50 - 74 2 Jaarlijks; 40 - 49 Jaarlijks of 3 Jaarlijks	Histologische kenmerken van de tumor, intervalkanker-cijfer	Jaarlijkse of 3 jaarlijkse screening van vrouwen 40-49 is minder effectief dan 2 jaarlijkse screening van vrouwen boven de 50 jaar. Er komen meer invasieve intervalcarcinomen voor in 40-49, maar het percentage kleine tumoren (stadium I) verschilt niet tussen screen-detected, intervalkankers en

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
										kankers in non-participanten (p= 0.73).
S77	Duffy	1996		Model studie	Simulatie op basis van gegevens uit de Two-County Trial, Zweden (19,844 gescreend, 15,604 niet gescreend) en het screeningprogramma in Florence, Italië (12,604 eerste screening, 11,508 vervolgscreeningen).	40 - 49	Analoge mammografie	2 Jaarlijks	Lead time, sensitiviteit, predictieve waarde	Op basis van de Two-County study, wordt de sensitiviteit geschat tussen de 72-83% en de predictieve waarde tussen de 39-89%. In het Florence programma variëren de schatting voor sensitiviteit tussen 69-85% en werd de predictieve waarde uniform op 100% geschat. Deze uitkomsten zijn positiever dan eerdere studies lieten zien.
S78	Hakama	1995	1980 - 1991	Cohort	10,542 Vrouwen uitgenodigd voor de eerste ronde van het pilot screeningsprogramma in Kotka, Finland	40 - 47	Analoge mammo-grafie, klinisch borstonderzoek en training in borstzelfonderzoek; bij iedere screening een oblique opname	2 Jaarlijks	Borstkanker incidentie, borstkanker sterfte	De borstkankersterfte in de gescreende cohorten is significant lager dan in de controlegroepen (RR = 0.11, 95% BI 0.00 – 0.71). Onduidelijk is welk deel van deze reductie toegeschreven kan worden aan de mammografie alleen (tov de andere interventies). Daarnaast zou een deel van het effect veroorzaakt kunnen worden door screeningsonderzoek na de 50 jaar.
S80	Curpen	1995	1985 - 1994	Dwarsdoorsnede onderzoek	44,301 Screeningsonderzoeken uit het University of California screeningsprogramma in San Francisco, USA; 22, 478 onderzoeken en 75 borstkankers in 40-49, 21,823 onderzoeken en 128 borstkankers in 50-64.	40 – 64	Analoge mammografie	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Detectiecijfer, grootte van de tumor, lymfklierstatus, tumor stadium	Het detectiecijfer in 40-49 is 3 per 1000 vs 5,5 per 1000 in de oudere groep. Het aandeel DCIS in de ontdekte tumoren is hoger bij jonge vrouwen. Prognostische kenmerken van de bij screening ontdekte tumoren bij jonge vrouwen zijn minstens even gunstig als voor oudere vrouwen (geen statistisch verschil in tumor grootte, lymfklierstatus of tumor stadium).
S82	Peer	1994	1975 - 1991	Dwarsdoorsnede onderzoek	29,154 Vrouwen uitgenodigd voor deelname aan	<50 - >70	Analoge mammografie; bij	2 Jaarlijks	Percentage tumoren ontdekt	Het percentage tumoren ontdekt bij screening is lager

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
					het Nijmeegse bevolkings-onderzoek naar borstkanker; 1130 borstkankers ontdekt in of buiten de screening.		de initiële screeningsronde een oblique en craniocaudale opname, bij de vervolgronde een oblique opname		bij screening, tumor stadium	bij vrouwen onder de 50 jaar (37%) dan vrouwen tussen de 50-69 (48%). Hoewel door screening ontdekte tumoren in alle leeftijdsgroepen kleiner zijn, is er geen verschil in lymfklierstatus en tumorstadium bij screen-detected en klinisch ontdekte tumoren in vrouwen 40-49.
S83	Tabar	1993		Model studie	Schatting van de overleving in verschillende subgroepen op basis van gegevens uit het Kopparberg gedeelte van de Two-Country Trial; vergelijking met data uit follow-up van het Kopparberg deel en data uit het programma in British Columbia, Canada.	40 - 49	Analoge mammografie	2 Jaarlijks; British Columbia jaarlijks	Grootte van de tumor, lymfklierstatus, tumorgraad, overleving	De effecten van tumor-grootte, lymfklierstatus en graad in jonge vrouwen zijn vergelijkbaar met de effecten in oudere leeftijdsgroepen. Er is geen biologische reden waarom screening onder de 50 jaar geen effect zou hebben op de mortaliteit. Aanpassing van het screeningsinterval naar minder dan 2 jaar, wellicht 1 jaar, zou effect op de sterfte moeten sorteren
S87	Armstrong	2007		Systematisch review	Engelstalige publicaties in MEDLINE (1966–2005), Pre-MEDLINE, en het Cochrane Central Register of Controlled Trials en referentielijsten van geselecteerde studies tot mei 2005	40 - 49				Synthese van data uit gerandomiseerde en observationele studies. Meta-analyses van RCTs laten een reductie van borstkankersterfte zien van 7 tot 23%. Screening in 40-49 is geassocieerd met een hogere kans op mastectomie, maar een lagere kans op adjuvante chemo- en hormoon therapie. Het stralingsrisico is klein en weegt niet op tegen de reductie in borstkankersterfte. De cumulatieve kans op een fout-positief resultaat is hoog (20 tot 56% na 10 mammogrammen). Echter, fout-positieve resultaten hebben weinig effect op de kwaliteit van leven en op

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
										verdere deelname aan screening. Veel vrouwen ervaren mammografie als pijnlijk, maar dit beïnvloedt verdere deelname niet. Er is onvoldoende bekend over het effect van een negatieve screeningstest op de kwaliteit van leven in het algemeen, en bij vrouwen met een intervalcarcinoom in het bijzonder.
S89	Maibenco	1999	1985 - 1994	Dwarsdoorsnede onderzoek	181 Vrouwen met borstkanker in het Sinai Hospital, Detroit, USA	40 - 49	Analoge mammografie en klinisch borstonderzoek	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Wijze van detectie, stadium, behandeling, overleving	Vrouwen die ontdekt zijn via mammografie en klinisch borstonderzoek hebben vaker een tumor met gunstige prognostische kenmerken ($p < 0.0001$), worden vaker borstsparend behandeld ($p = 0.001$) en hebben een betere overleving ($p = 0.019$).
S90	Law	2007		Model studie		Diverse scenario's	Analoge mammografie	Diverse scenario's	Borstkankers voorkomen door screening vs borstkankers geïnduceerd door straling bij screening	Nieuwe berekeningen omtrent de inductie van borstkanker door mammografie voor diverse scenario's. Voor vrouwen onder de 50 jaar, zonder familiale belasting, wordt geconcludeerd dat de risk-benefit ratio gunstig blijft tot zeker leeftijd 40 jaar, wellicht zelfs 35 jaar.
S91	Law	2001		Model studie		25 - 64	Analoge mammografie	Diverse scenario's	Borstkankers voorkomen door screening vs borstkankers geïnduceerd door straling bij screening	Voor vrouwen onder de 50 jaar wordt de risk-benefit ratio minder gunstig, maar blijft positief tot in elk geval leeftijd 40 jaar.
S92	Mattson	2000		Model studie	Hypothetisch cohort van 100,000 vrouwen; gebruik makend van gegevens over incidentie, sterfte en levensverwachting voor vrouwen in Stockholm,	40 - 49	Analoge mammografie	Diverse scenario's	Borstkankers voorkomen door screening vs borstkankers geïnduceerd door straling bij	Uitgaand van de hoogste risicoschattingen voor dosis, is een 20% reductie in borstkankersterfte nodig om op te wegen tegen het aantal geïnduceerde borstkankers

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
					Zweden.				screening	bij jaarlijkse screening met twee opnamen per borst. Dit resultaat onderschrijft het belang van lage doses bij mammografische screening in jonge vrouwen.
S93	Demicheli	2004	1964 - 1980	Dwarsdoorsnede onderzoek	1,173 Patiënten waar een mastectomie is uitgevoerd als primaire behandeling voor borstkanker in het Milan Cancer Institute, Italië.	23 - 82	Niet relevant	Niet relevant	Ratio van de borstkanker sterfte voor vrouwen met T2-T3 tumor vergeleken met een T1 tumor,	Studie gericht op het verklaren van de oversterfte in jonge vrouwen in de screeningsarm van de gerandomiseerde trials. In premenopausale vrouwen is de reductie in borstkankersterfte minder groot dan in oudere vrouwen. Daardoor weegt dit op de korte termijn (na operatie) niet op tegen de sterfte die geïnduceerd wordt door de behandeling
S96	Seidman	1987	1973 - 1986	Cohort	283,222 Vrijwilligers (93,471 in de leeftijd 40-49) die hebben deelgenomen aan het Breast Cancer Detection Demonstration project (BCDDP), op 29 locaties in Amerika; 4,240 vrouwen met screen-detected borstkanker; het cohort wordt vergeleken met data uit de SEER registratie	35 - 74	Analoge mammografie, klinisch borstonderzoek, thermografie (tot 1977)	Jaarlijks (5 ronden)	Overleving	De hoge overleving in gescreeende vrouwen kan toegeschreven worden aan de stadiumverschuiving naar kleinere en prognostisch gunstiger tumoren. De 5- en 8-jaarsoverleving van respectievelijk 87% en 81% in BCDDP is hoog in vergelijking met de 74% en 65% in de SEER-data.
S98	Smart	1994	1973 - 1989	Cohort	283,222 Vrijwilligers (93,471 in de leeftijd 40-49) die hebben deelgenomen aan het Breast Cancer Detection Demonstration project (BCDDP), op 29 locaties in Amerika; in deze groep zijn 4,485 borstkankers gevonden bij screening; het cohort wordt vergeleken met data uit de SEER registratie	35 - 74	Analoge mammografie, klinisch borstonderzoek, thermografie (tot 1977)	Jaarlijks (5 ronden)	Wijze van detectie, detectiecijfer, grootte van de tumor, lymfklierstatus, overleving	Belangrijkste conclusies: kwaliteit mammografie is sterk verbeterd sinds de HIP trial; 2-jaarlijkse mammografie met klinisch borstonderzoek voor vrouwen vanaf 45 jaar geeft in vervolgscreeningen een vergelijkbaar detectiecijfer in alle leeftijdsgroepen; tumor grootte, stadium en overleving zijn niet verschillend voor vrouwen 40-49, 50-59 of 60-69.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Screenings-frequentie	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
S99	Feig	1995		Overzichtsartikel en model studie						De meta-analyse voor screening van vrouwen 40-49 geeft een mortaliteitsreductie van 24%. Het stralingsrisico door mammografie is verwaarloosbaar. Een 30% sterftereductie door vervolgscreeningen in vrouwen 40-49 kost \$6,930-\$13,413 per gewonnen levensjaar. In de groep 50-59 jaar is dit \$5,695-\$11,463 per gewonnen levensjaar.
S100	McPherson	1997	1986 - 1992	Cohort	971 Vrouwen met invasief borstkanker, geregistreerd in de TUMORS database. Gegevens komen van 28 ziekenhuizen in de staten Minnesota, North Dakota en South Dakoto, USA.	40 - 49	Analoge mammografie, klinisch borstonderzoek, borstzelfonderzoek, of gedetecteerd door de patiënt	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Wijze van detectie, grootte van de tumor, lymfklierstatus, overleving	Tumoren die worden ontdekt door mammografie zijn kleiner ($p < 0.002$), vaker gelocaliseerd ($p < 0.0001$), en hebben een betere overleving ($p < 0.0001$), ook na correctie voor lead time bias.
S102	Elmore	2005	1983 - 1998	Case control	1,351 cases (vrouwen overleden aan borstkanker) en 2501 controles, geselecteerd uit 6 van de 10 Health Plans verenigd in het Cancer Research Network, USA. Controles gematched op leeftijd en risico op borskanker.	40 - 65	Analoge mammografie en/of klinisch borstonderzoek	Geen 'population-based' screening (vrouwen konden zelf een afspraak maken voor deelname aan screening)	Borstkanker sterfte	Screening in een periode van 3 jaar voor de index datum (datum van de eerste verdenking op borstkanker) is niet geassocieerd met overlijden aan borstkanker, zowel bij vrouwen 40-49 (OR = 0.92, 95% BI 0.76 – 1.13) als bij vrouwen 50-65 (OR = 0.87, 95% BI 0.68 – 1.12). De relatie is sterker bij vrouwen met een hoger risico (OR = 0.74, 95% BI 0.50 – 1.03) dan een gemiddeld risico op borstkanker (OR = 0.96, 95% BI 0.80 – 1.14), maar eveneens niet significant ($p = 0.17$). De resultaten van deze studie moeten met enige terughoudend geïnterpreteerd worden gezien diverse beperkingen in de studie.

Trials samengevat in Hoofdstuk 3, tabel 2 (n=22)

Ref nr	Auteur	Jaar
S10	Moss	2006
S25	Tabar	1999
S26	Alexander	1999
S31	Miller	1997
S34	Tabar	1995
S36	Tabar	1995
S39	Tabar	1987
S41	Miller	1992
S49	Frisell	1997
S52	Frisell	1992
S54	Shapiro	1985
S60	Bjurstam	2003
S70	Frisell	1997
S74	Tabar	1997
S75	Shapiro	1997
S81	Alexander	1994
S85	Chu	1988
S86	Fagerberg	1985
S88	Miller	2002
S94	Shapiro	1982
S97	Frisell	1991
S103	Andersson	1997

Meta-analyses samengevat in Hoofdstuk 3, tabel 3 (n=9)

Ref nr	Auteur	Jaar
S37	Nyström	1993
S40	Smart	1995
S48	Glasziou	1997
S50	Tabar	1996
S72	Hendrick	1997
S73	Larsson	1997
S79	Glasziou	1995
S95	Kerlikowske	1997
S101	Humphrey	2002

Studies uitgesloten na beoordeling (n=15)

Ref nr	Auteur	Jaar	Reden om artikel uit te sluiten
S01	Jatoi	2008	Overzichtsartikel: geen kwantitatieve gegevens.
S02	Suzuki	2008	Matige studie. Screening met mammografie en klinisch borstonderzoek in Japan. Uitgangssituatie is in veel opzichten zeer verschillend van Nederland.
S06	Tracey	2008	Ecologische studie. Geen gegevens over de impact van screening. Onduidelijk of screening is staat is een betere hazard rate ratio te bewerkstelligen onder 50.
S12	Evans	2006	Niet relevant op dit moment: radiologische kenmerken van screen-detected carcinomen en borstpatroon voor vrouwen 40-48 verschillen van vrouwen 50+. In de toekomst wellicht relevant voor onze studie als de frequent gemiste kenmerken in vrouwen 40-49 beter zichtbaar zijn met digitale mammografie.
S14	Moller	2005	Beschrijft de effecten van de introductie van screening op de incidentie middels apc-analyse. Geen aparte analyse voor vrouwen jonger dan 50 (worden wel gescreend in Zweden en IJsland).
S17	Threlfall	2003	Niet relevant, alleen gegevens voor vrouwen 50-54 jaar.
S21	Barchielli	2001	Artikel niet relevant: uitsluitend incidentie Florence over de periode 1985-1994. Gegevens niet recent genoeg om interessant te zijn.
S46	Seltzer	2002	Artikel waarin uitsluitend de uitkomst van als 'waarschijnlijk benigne' beoordeelde mammo-grammen wordt bestudeerd. Deze gevallen zouden in Nederland niet verwezen zijn.
S47	Feig	1997	Editorial en overzichtartikel: geen nieuwe gegevens. Interessante opmerking over non-significantie in 40-49, namelijk ook geen significantie voor 50-59 of >60 als deze groepen apart worden geanalyseerd.
S55	Moskowitz	1982	De studie is te klein om na 5-jaar follow up iets zinnigs te zeggen. Het is wel opmerkelijk dat er geen borstkankeroverlijdens zijn onder de 50 (boven de 50 echter slechts 7, dus aantallen zijn heel klein).
S56	Bland	1981	Artikel beschrijft een mix van diagnostische modaliteiten, vanwege het advies om geen mammografie onder de 50 meer te gebruiken in 1977 ivm angst voor straling. Resultaten zijn onvergelijkbaar met huidige situatie, maar het basisprincipe van screening (stage shift) wordt wel mooi geïllustreerd.
S58	NIH	1997	Samenvatting van NIH Consensus Conference; geen nieuwe gegevens.
S64	Olsson	2000	Artikel geeft geen informatie over implementatie van screening in Zweden bij jongere vrouwen separaat van oudere vrouwen.
S67	Baker	1998	Beschrijving van een methode die gevalideerd wordt aan de HIP, maar geen nieuwe informatie biedt. Illustratie met HIP is niet zo interessant voor de huidige situatie in NL (kwaliteit mammografie en combinatie met lichamelijk onderzoek).
S84	Miller	1991	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.

Bijlage IV Literatuurlijst en tabel Hoofdstuk 4

IV.1 Geselecteerde artikelen 'Digitale screening voor vrouwen jonger dan 50 jaar'

De artikelen geselecteerd voor volledige beoordeling zijn:

- (1) Yaffe MJ, Mainprize JG, Jong RA. Technical developments in mammography. *Health Phys* 2008 November;95(5):599-611.
- (2) Morimoto T, Nagao T, Okazaki K, Kira M, Nakagawa Y, Tangoku A. Current status of breast cancer screening in the world. *Breast Cancer* 2008 October 8.
- (3) Singh V, Saunders C, Wylie L, Bourke A. New diagnostic techniques for breast cancer detection. *Future Oncol* 2008 August;4(4):501-13.
- (4) Rim A, Chellman-Jeffers M. Trends in breast cancer screening and diagnosis. *Cleve Clin J Med* 2008 March;75 Suppl 1:S2-S9.
- (5) Hendrick RE, Cole EB, Pisano ED, Acharyya S, Marques H, Cohen MA et al. Accuracy of soft-copy digital mammography versus that of screen-film mammography according to digital manufacturer: ACRIN DMIST retrospective multireader study. *Radiology* 2008 April;247(1):38-48.
- (6) Haygood TM, Whitman GJ, Atkinson EN, Nikolova RG, Sandoval SY, Dempsey PJ. Results of a survey on digital screening mammography: prevalence, efficiency, and use of ancillary diagnostic AIDS. *J Am Coll Radiol* 2008 April;5(4):585-92.
- (7) Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008 February;246(2):376-83.
- (8) Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi CJ, Karellas A. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology* 2008 February;246(2):434-43.
- (9) Saunders RS, Jr., Baker JA, DeLong DM, Johnson JP, Samei E. Does image quality matter? Impact of resolution and noise on mammographic task performance. *Med Phys* 2007 October;34(10):3971-81.
- (10) D'Orsi CJ, Newell MS. Digital mammography: clinical implementation and clinical trials. *Semin Roentgenol* 2007 October;42(4):236-42.
- (11) Berman CG. Recent advances in breast-specific imaging. *Cancer Control* 2007 October;14(4):338-49.
- (12) Schueller G, Riedl CC, Mallek R, Eibenberger K, Langenberger H, Kaindl E et al. Image quality, lesion detection, and diagnostic efficacy in digital mammography: full-field digital mammography versus computed radiography-based mammography using digital storage phosphor plates. *Eur J Radiol* 2008 September;67(3):487-96.
- (13) Del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S, Bonardi R, Martinelli F, Lazzari B et al. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *AJR Am J Roentgenol* 2007 October;189(4):860-6.
- (14) Chawla AS, Samei E, Saunders R, Abbey C, DeLong D. Effect of dose reduction on the detection of mammographic lesions: a mathematical observer model analysis. *Med Phys* 2007 August;34(8):3385-98.
- (15) Ranganathan S, Faridah Y, Ng KH. Moving into the digital era: a novel experience with the first full-field digital mammography system in Malaysia. *Singapore Med J* 2007 September;48(9):804-7.
- (16) Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology* 2007 September;244(3):708-17.
- (17) Weigel S, Girnus R, Czwoydzinski J, Decker T, Spital S, Heindel W. Digital mammography screening: average glandular dose and first performance parameters. *Rofo* 2007 September;179(9):892-5.
- (18) Svahn T, Hemdal B, Ruschin M, Chakraborty DP, Andersson I, Tingberg A et al. Dose reduction and its influence on diagnostic accuracy and radiation risk in digital mammography: an observer performance study using an anthropomorphic breast phantom. *Br J Radiol* 2007 July;80(955):557-62.
- (19) Vigeland E, Klaasen H, Kligen TA, Hofvind S, Skaane P. Full-field digital mammography compared to screen film mammography in the prevalent round of a population-based screening programme: the Vestfold County Study. *Eur Radiol* 2008 January;18(1):183-91.

- (20) Abramson RG, Mavi A, Cermik T, Basu S, Wehrli NE, Houseni M et al. Age-related structural and functional changes in the breast: multimodality correlation with digital mammography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 2007 May;37(3):146-53.
- (21) Rothenberg BM, Ziegler KM, Aronson N. Technology evaluation center assessment synopsis: full-field digital mammography. *J Am Coll Radiol* 2006 August;3(8):586-8.
- (22) Ruschin M, Timberg P, Bath M, Hemdal B, Svahn T, Saunders RS et al. Dose dependence of mass and microcalcification detection in digital mammography: free response human observer studies. *Med Phys* 2007 February;34(2):400-7.
- (23) Heddson B, Ronnow K, Olsson M, Miller D. Digital versus screen-film mammography: a retrospective comparison in a population-based screening program. *Eur J Radiol* 2007 December;64(3):419-25.
- (24) Samei E, Saunders RS, Jr., Baker JA, DeLong DM. Digital mammography: effects of reduced radiation dose on diagnostic performance. *Radiology* 2007 May;243(2):396-404.
- (25) Yang WT, Lai CJ, Whitman GJ, Murphy WA, Jr., Dryden MJ, Kushwaha AC et al. Comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection and characterization of simulated small masses. *AJR Am J Roentgenol* 2006 December;187(6):W576-W581.
- (26) Seo BK, Pisano ED, Kuzmiak CM, Koomen M, Pavic D, McLelland R et al. The positive predictive value for diagnosis of breast cancer full-field digital mammography versus film-screen mammography in the diagnostic mammographic population. *Acad Radiol* 2006 October;13(10):1229-35.
- (27) Kim HH, Pisano ED, Cole EB, Jiroutek MR, Muller KE, Zheng Y et al. Comparison of calcification specificity in digital mammography using soft-copy display versus screen-film mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2006 July;187(1):47-50.
- (28) Berns EA, Hendrick RE, Solari M, Barke L, Reddy D, Wolfman J et al. Digital and screen-film mammography: comparison of image acquisition and interpretation times. *AJR Am J Roentgenol* 2006 July;187(1):38-41.
- (29) Gennaro G, di MC. Dose comparison between screen/film and full-field digital mammography. *Eur Radiol* 2006 November;16(11):2559-66.
- (30) Machado N, Carvoeiras P, Teixeira N. Results of radiation protection programmes on mammography. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;116(1-4 Pt 2):624-6.
- (31) Dershaw DD. Status of mammography after the Digital Mammography Imaging Screening Trial: digital versus film. *Breast J* 2006 March;12(2):99-102.
- (32) Helme S, Perry N, Mokbel K. Screening mammography in women aged 40-49: is it time to change? *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:4.
- (33) Skaane P, Skjennald A, Young K, Egge E, Jebsen I, Sager EM et al. Follow-up and final results of the Oslo I Study comparing screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading. *Acta Radiol* 2005 November;46(7):679-89.
- (34) Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005 October 27;353(17):1773-83.
- (35) Fischer U, Hermann KP, Baum F. Digital mammography: current state and future aspects. *Eur Radiol* 2006 January;16(1):38-44.
- (36) Moran P, Chevalier M, Ten JI, Fernandez Soto JM, Vano E. A survey of patient dose and clinical factors in a full-field digital mammography system. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;114(1-3):375-9.
- (37) Cole EB, Pisano ED, Zeng D, Muller K, Aylward SR, Park S et al. The effects of gray scale image processing on digital mammography interpretation performance. *Acad Radiol* 2005 May;12(5):585-95.
- (38) Gennaro G, Katz L, Souchay H, Alberelli C, di MC. Are phantoms useful for predicting the potential of dose reduction in full-field digital mammography? *Phys Med Biol* 2005 April 21;50(8):1851-70.
- (39) Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005 March 9;293(10):1245-56.
- (40) Yamada T, Saito M, Ishibashi T, Tsuboi M, Matsushashi T, Sato A et al. Comparison of screen-film and full-field digital mammography in Japanese population-based screening. *Radiat Med* 2004 November;22(6):408-12.
- (41) Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. *Radiology* 2004 July;232(1):197-204.
- (42) Skaane P, Young K, Skjennald A. Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading--Oslo I study. *Radiology* 2003 December;229(3):877-84.
- (43) Gennaro G, Baldelli P, Taibi A, di MC, Gambaccini M. Patient dose in full-field digital mammography: an Italian survey. *Eur Radiol* 2004 April;14(4):645-52.

- (44) Fischer U, Baum F, Obenauer S, Luftner-Nagel S, von HD, Vosshenrich R et al. Comparative study in patients with microcalcifications: full-field digital mammography vs screen-film mammography. *Eur Radiol* 2002 November;12(11):2679-83.
- (45) Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Moss LJ, Isaacs PK, Karellas A et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002 September;179(3):671-7.
- (46) Obenauer S, Luftner-Nagel S, von HD, Munzel U, Baum F, Grabbe E. Screen film vs full-field digital mammography: image quality, detectability and characterization of lesions. *Eur Radiol* 2002 July;12(7):1697-702.
- (47) Hermann KP, Obenauer S, Marten K, Kehbel S, Fischer U, Grabbe E. Average glandular dose with amorphous silicon full-field digital mammography - Clinical results. *Rofo* 2002 June;174(6):696-9.
- (48) Berns EA, Hendrick RE, Cutter GR. Performance comparison of full-field digital mammography to screen-film mammography in clinical practice. *Med Phys* 2002 May;29(5):830-4.
- (49) Lewin JM, Hendrick RE, D'Orsi CJ, Isaacs PK, Moss LJ, Karellas A et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations. *Radiology* 2001 March;218(3):873-80.
- (50) van der Maas PJ. [Population screening for breast cancer: an interim assessment]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 June 3;144(23):1096-9.
- (51) Hogben RK. Screening for breast cancer in England: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008 December;20(6):545-9.
- (52) Faulkner K, Wallis MG, Neilson F, Whitaker CJ. Evaluation of the population dose to the UK population from the National Health Service Breast Screening Programme. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;129(1-3):184-90.
- (53) Michielsen K, Jacobs J, Lemmens K, Nens J, Zoetelief J, Faulkner K et al. Results of a European dose survey for mammography. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;129(1-3):199-203.
- (54) Shiraishi A. Current state of digital mammography. *Breast Cancer* 2008;15(3):194-9.
- (55) Tosteson AN, Stout NK, Fryback DG, Acharyya S, Herman BA, Hannah LG et al. Cost-effectiveness of digital mammography breast cancer screening. *Ann Intern Med* 2008 January 1;148(1):1-10.
- (56) Ramos M, Ferrer S, Verdu G, Villaescusa JI, Salas MD. Evaluation of DR and CR digital mammography systems based on phantom and breast dosimetry. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:5659-62.
- (57) Pisano ED, Zuley M, Baum JK, Marques HS. Issues to consider in converting to digital mammography. *Radiol Clin North Am* 2007 September;45(5):813-30, vi.
- (58) Van Ongeval C. Digital mammography for screening and diagnosis of breast cancer: an overview. *JBR -BTR* 2007 May;90(3):163-6.
- (59) Bick U, Diekmann F. Digital mammography: what do we and what don't we know? *Eur Radiol* 2007 August;17(8):1931-42.
- (60) Krug KB, Stutzer H, Girnus R, Zahringer M, Gossmann A, Winnekendonk G et al. Image quality of digital direct flat-panel mammography versus an analog screen-film technique using a phantom model. *AJR Am J Roentgenol* 2007 February;188(2):399-407.
- (61) Hailey D. Digital mammography: an update. *Issues Emerg Health Technol* 2006 October;(91):1-4.
- (62) Kim HS, Han BK, Choo KS, Jeon YH, Kim JH, Choe YH. Screen-film mammography and soft-copy full-field digital mammography: comparison in the patients with microcalcifications. *Korean J Radiol* 2005 October;6(4):214-20.
- (63) Skaane P, Balleyguier C, Diekmann F, Diekmann S, Pigué JC, Young K et al. Breast lesion detection and classification: comparison of screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading--observer performance study. *Radiology* 2005 October;237(1):37-44.
- (64) Hemdal B, Andersson I, Grahn A, Hakansson M, Ruschin M, Thilander-Klang A et al. Can the average glandular dose in routine digital mammography screening be reduced? A pilot study using revised image quality criteria. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;114(1-3):383-8.
- (65) Maidment AD. Digital mammography. *Semin Roentgenol* 2003 July;38(3):216-30.
- (66) Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Dose reduction in full-field digital mammography: an anthropomorphic breast phantom study. *Br J Radiol* 2003 July;76(907):478-82.
- (67) Rong XJ, Shaw CC, Johnston DA, Lemacks MR, Liu X, Whitman GJ et al. Microcalcification detectability for four mammographic detectors: flat-panel, CCD, CR, and screen/film). *Med Phys* 2002 September;29(9):2052-61.
- (68) Gater L. Digital mammography: state of the art. *Radiol Technol* 2002 May;73(5):445-57.

- (69) Undrill PE, O'Kane AD, Gilbert FJ. A comparison of digital and screen-film mammography using quality control phantoms. *Clin Radiol* 2000 October;55(10):782-90.
- (70) Haus AG, Yaffe MJ. Screen-film and digital mammography. Image quality and radiation dose considerations. *Radiol Clin North Am* 2000 July;38(4):871-98.
- (71) Skaane P. Studies Comparing Screen-Film Mammography and Full-Field Digital Mammography in Breast Cancer Screening: Updated Review. *Acta Radiol* 2009;50:3-14.
- (72) Vinnicombe S, Pinto Pereira SM, McCormack V, Shiel S, Perry N, dos Santos Silva I. Full-field digital versus screen-film mammography: Comparison within the UK Breast Screening Program and systematic review of published data. *Radiology* 2009 May;251(2):347-58.

Bijlage IV.2 Studies naar testkarakteristieken van digitale en analoge mammografie (publicatiejaar na 1999)

Diagnostische studies (n=27)

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
D05	Hendrick	2008	2001 – 2003	Observer studie; 6 of 12 ervaren radiologen	43,996 Amerikaanse en Canadese deelnemers aan de DMIST trial	19 - 92	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: Fischer Senoscan, Fuji 5000 (CR), GE Senographe 2000D; analoog: 13 verschillende mammograaftypen	AUC, sensitiviteit, specificiteit	Geen verschillen tussen de nauwkeurigheid van analoge en digitale mammografie in het diagnosticeren van borstkanker. Dit geldt ook voor vrouwen onder de 50, maar dit is een kleine groep.
D06	Haygood	2008	2005	Survey	396 Amerikaanse radiologen die lid zijn van de Society of Breast Imaging		Analoge en digitale mammografie; gepaard		Leessnelheid	De leessnelheid van radiologen ligt lager bij digitale mammografie (2,6 minuten) dan analoge mammografie (2 minuten). Hoewel de absolute leessnelheid in dit onderzoek laag is vergeleken met de NL situatie, blijken leessnelheid analoog en digitaal sterk gecorreleerd. Zeker in de beginfase kan dit voor de NL screening ook van belang zijn.
D07	Pisano	2008	2001 - 2003	Gerandomiseerde diagnostische studie	42,760 Amerikaanse en Canadese deelnemers aan de DMIST trial	<50 - ≥65	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: Fischer Senoscan, Fuji 5000 (CR), GE Senographe 2000D; analoog: 13 verschillende mammograaftypen	AUC, sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde	Digitale mammografie presteert beter dan analoge mammografie in pre- en perimenopausale vrouwen onder de 50 jaar met een dense borstpatroon: AUCs: 0.79 (FFDM) vs 0.54 (SFM); p-value 0.0015.
D11	Berman	2008		Overzichtsartikel						CAD heeft mogelijk een grote impact op het vinden van microcalcificaties in dense borsten. Dit zou een argument kunnen zijn om te wachten met invoeren van screening onder de 50 tot CAD in de Nederlandse screening geïmplementeerd is.
D13	Del Turco	2007	2004 – 2005	Diagnostische studie	28,770 Italiaanse vrouwen die deelnamen aan het screeningsprogramma in Florence; FFDM 14,385, SFM 14,385	50 – 69	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); niet gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D; analoog: Siemens Mammomat 1000	Verwijscijfer, detectiecijfer, positief voorspellende waarde	Digitale mammografie vs analoge mammografie: verwijscijfer 4,56% vs 3,96% (p=0,01); detectiecijfer: 0,72% vs 0,58% (p=0,14). Geen vrouwen onder 50 jaar gescreend.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
D15	Ranganathan	2007	2004 - 2005	Gerandomiseerde diagnostische studie	2,734 Maleisische vrouwen verwezen voor mammografie (deels screening, deels klinisch); FFDM 200, CR 2,534	40 - 70	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading)	Digitaal: DR: Siemens Novation DR; CR: Siemens Nova 3000; analoog: GE Senographe DMR	Interpretatietijd, repeat en reject rate, workflow	Zeer matige studie met kleine aantallen. Geeft wel een beeld van verandering in workflow: interpretatie tijd aanvankelijk langer, maar verwerkingstijd korter. Geen studie in screeningssituatie.
D16	Skaane	2007	1985 - 1997	Gerandomiseerde diagnostische studie	23,929 Noorse vrouwen die uitgenodigd zijn om deel te nemen aan het Noorse screeningsprogramma; FFDM 6,944, SFM 16,985	45 – 69	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); niet gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D; analoog: Siemens Mammomat 300	Verwijscijfer, detectiecijfer, positief voorspellende waarde, sensitiviteit en specificiteit, tumor kenmerken.	Update Oslo II studie: Digitale mammografie vs analoge mammografie: verwijscijfer 4,2% vs 2,5% (p<0,01); detectiecijfer: 0,59% vs 0,38% (p<0,02). Geen leeftijdsspecifieke resultaten.
D19	Vigeland	2008	2004 – 2005	Diagnostische studie	Noorse vrouwen die deelnemen aan het screeningsprogramma; FFDM 18,239, SFM 324,763	50-69	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); niet gepaard	Digitaal: Lorad Selenia (Hologic); analoog: diverse mammografen	Verwijscijfer, detectiecijfer, positief voorspellende waarde, histologische kenmerken van de tumor.	Digitaal vs analoge mammografie; digitaal hoger detectiecijfer voor DCIS: 0.21%; ten opzichte van analoog 0.11% (P<0.001). PPV: DR 16.6%, SFM 13.5% (P=0.014). Uitsluitend eerste screeningsonderzoeken; geen vrouwen onder 50 jaar gescreend.
D23	Heddson	2007	2000 - 2005	Diagnostische studie	24,875 Zweedse vrouwen (52,172 opnamen) die deelnemen aan het screeningsprogramma; FFDM 9841, CR 16,430, SFM 25,901	43 – 74 analoog 46 – 74 digitaal	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); niet gepaard	Digitaal: DR: Sectra Microdose Mammography; CR: Fuji Imaging Plate HR-BD, Fuji Imaging Reader FCR; analoog: Siemens Mammomat 2	Verwijscijfer, detectiecijfer, positief voorspellende waarde, enkele histologische kenmerken van de tumor, glandulaire dosis	Digitaal vs analoge mammografie; digitaal lager verwijscijfer: DR 1.0%, SFM 1,4% (p=0.003), digitaal hoger detectiecijfer: DR 0.49%, SFM 0.31% (P=0.01). PPV: DR 47%, SFM 22% (P<0.001). Dosis met DR 75% lager, maar deze mammograaf wordt niet gebruikt in de NL screening. Uitsluitend vervolgscreeningen; geen aparte analyse van vrouwen onder 50 jaar.
D25	Yang	2006		Observer studie	Fantom opnamen		Analoge en digitale mammografie (met hard copy reading); gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: GE Senographe DMR	AUC, sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde, diagnostische accuratesse	Verbeterde diagnostische accuratesse met FFDM, met name bij gemengd en dense klierweefsel. Echter, gebruik van mammograaf en fantoom niet representatief voor de NL screening.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
D27	Kim	2006		Observer studie; 8 radiologen	130 cases met histologisch bevestigde calcificaties (afkomstig van de international Digital Mammography Development Group)		Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: Fischer Imaging SenoScan, Lorad digital mammography system, GE Senographe 2000D, analoog: niet vermeld	Specificiteit voor interpretatie van microcalcificaties	Deze studie vindt geen statistisch significant verschil in specificiteit voor microcalcificaties tussen FFDM en SFM. Het aantal cases is vrij klein. Er worden geen leeftijds specifieke resultaten gerapporteerd.
D28	Berns	2006		Dwarsdoorsnede onderzoek	200 cases (FFDM 100, SFM 100, doorlooptijd), 364 cases (FFDM 181, SFM 183, leessnelheid)		Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); niet gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: GE 800T, GE DMR, Siemens Mammomat 3000 (mammografen), Kodak Miniloader 2000P (filmprocessor)	Doorlooptijd van het screenings-onderzoek, leestijd	Digitaal vs analoog screeningsonderzoek: doorlooptijd veel korter (14 vs 22 min), leestijd langer (2.3 vs 1.4 min). Echter, de workflow in NL is anders, waardoor de onderzoekstijd hier circa 5 min ipv 22 min bedraagt. Een vergelijkbare winst zal in NL dan ook niet reëel zijn.
D33	Skaane	2005	2000 - 2003	Diagnostische studie	3,683 Noorse vrouwen die deelnemen aan het screeningsprogramma	50 - 69	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: Siemens Mammomat 300	Detectiecijfer, sensitiviteit, specificiteit, leestijd	Update Oslo I studie: geen significant verschil in detectiecijfer (voor en na consensus) en intervalkanker cijfer tussen FFDM en SFM. Kanttekening: detectiecijfer wordt berekend voor en na consensus, verwijscijfer na consensus. Dit lijkt in het voordeel van digitaal te werken.
D34	Pisano	2005	2001 - 2003	Gerandomiseerde diagnostische studie	42,760 Amerikaanse en Canadese deelnemers aan de DMIST trial	19 - 92	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: Fischer Senoscan, Fuji 5000 (CR), GE Senographe 2000D; analoog: 13 verschillende mammograaftypen	AUC, sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde	Digitale mammografie is nauwkeuriger dan analoge mammografie voor vrouwen onder de 50 (verschil AUC 0.15; P=0.002), vrouwen met een dens borstpatroon (verschil AUC 0.11; P=0.003), en pre- en perimenopausale vrouwen (verschil AUC 0.15; P=0.002).
D41	Skaane	2004	2000 - 2001	Gerandomiseerde diagnostische studie	24,908 Noorse vrouwen die deelnemen aan het screeningsprogramma; FFDM 6,997, SFM 17,911	45 - 69	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); niet gepaard	Digitaal: Senographe 2000D (GE); analoog: Mammomat 300 (Siemens)	Verwijscijfer, detectiecijfer, positief voorspellende waarde	Oslo II studie: Verwijscijfer 45-49 met jaarlijkse screening: 3.0% analoog vs 3.7% digitaal (significantie onduidelijk). Detectiecijfer is vergelijkbaar: 0.22% analoog vs 0.27% digitaal (p=0.68). Voor de groep 50-69 met 2-jaarlijkse screening is voor digitaal zowel het verwijscijfer (p <0.05) als het detectiecijfer (p=0.053) hoger.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
D42	Skaane	2003	2000 - 2003	Diagnostische studie	3,683 Noorse vrouwen die deelnemen aan het screeningsprogramma	50 - 69	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: Siemens Mammomat 300	Verwijscijfer, detectiecijfer, positief voorspellende waarde	Oslo I studie: Verwijscijfer: 3.5% analoog vs 4.6% digitaal (significantie onduidelijk). Detectiecijfer is vergelijkbaar: 0.76% analoog vs 0.62% digitaal (p=0.23). Kanttekening: PPV is gebaseerd op detectie voor consensus, verwijscijfer op detectie na consensus. Dit lijkt in het voordeel van digitaal te werken.
D44	Fischer	2002	1999 - 2000	Observer studie; 4 radiologen	55 patiënten met 57 microcalcificatie clusters	onbekend	Analoge en digitale mammografie (met hard copy reading); gepaard	Digitaal: Senographe 2000D (GE), analoog: Senographe DMR (GE)	Beeldkwaliteit, aantal microcalcificaties, cluster eigenschappen (BI-RADS), sensitiviteit, specificiteit	De detectie/interpretatie van microkalk is beter bij FFDM. Belangrijke methodologisch cluster eigenschappen in de studie zijn gedetecteerd met digitale mammografie, waarna de analoge opnamen gemaakt zijn voor de studie.
D45	Lewin	2002	onbekend	Diagnostische studie	6,736 Amerikaanse vrouwen die een screeningsmammogram lieten maken in een van twee deelnemende ziekenhuizen	> 40	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: prototype Senographe 2000D (GE), analoog: Senographe DMR (GE)	Verwijscijfer, detectiecijfer, AUC, positief voorspellende waarde	Update van D49. Geen verschil aangetoond in diagnostische accuratesse van FFDM in vergelijking met SFM (AUC digitaal (0.74) vs analoog (0.80) niet significant (p > 0.1). Nog steeds een van de eerste onderzoeken in zijn soort: prototype FFDM unit en niet leeftijdsspecifiek geanalyseerd.
D46	Obenauer	2002	onbekend	Observer studie; 3 radiologen	55 vrouwen met een mammografisch verdachte afwijking aangevuld met 75 normalen	35 - 81	Analoge en digitale mammografie (met hard copy reading); gepaard	Digitaal: Senographe 2000D (GE), analoog: Senographe DMR (GE)	Beeldkwaliteit, contrast, detectie en karakterisatie van microkalk en laesies	De observers vonden de digitale beelden er (significant) beter uit zien dan de analoge (beeldkwaliteit, aanwezigheid artefacten, detailwaarneembaarheid bij de borstrand etc.). Uitkomstmaten zijn echter redelijk subjectief.
D49	Lewin	2001	onbekend	Diagnostische studie	4,945 Amerikaanse vrouwen die een screeningsmammogram lieten maken in een van twee deelnemende ziekenhuizen	> 40	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: prototype Senographe 2000D (GE), analoog: Senographe DMR (GE)	Verwijscijfer, detectiecijfer, positief voorspellende waarde	Geen verschil in detectiecijfer voor FFDM in vergelijking met SFM. Het verwijspercentage was bij digitaal (11,5%) significant lager dan bij analoog (13,8%). Echter, duidelijk een van de eerste onderzoeken in zijn soort: prototype FFDM unit en niet leeftijdsspecifiek geanalyseerd. Mogelijk bias doordat in één centrum arts-assistenten vooral analoge studies hebben gelezen: groter verschil in verwijscijfer tussen FFDM en SFM.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
D55	Tosteson	2008		Simulatie studie	Op basis van 42,760 Amerikaanse en Canadese deelnemers aan de DMIST trial en algemene gegevens	> 40	Analoge en digitale mammografie		Kosten per QALY (Quality Adjusted Life Year)	Het is niet kosteneffectief om de volledige (Amerikaanse) screening om te zetten van digitaal naar analoog. Voor vrouwen onder de 50 is dit wél kosteneffectief.
D60	Krug	2007		Observer studie	Fantoom opnamen		Analoge en digitale mammografie (met soft copy en hard copy reading); gepaard	Digitaal: Lorad Selenia, analoog: Siemens Mammomat 3	Aantal, vorm en grootte van de microcalcificaties	Deze fantoomstudie toont een betere detectie en classificatie van microkalk groter dan 200 micrometer met FFDM (soft copy) dan met SFM.
D62	Kim	2005	2003	Observer studie	40 patiëntes met digitaal gedetecteerde microcalcificaties waarvan ook analoge foto's (minder dan 6 maanden oud) beschikbaar waren	onbekend	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: GE Senographe 600T	Beeldkwaliteit (subjectief), detectie en classificatie microcalcificaties	De beeldkwaliteit van digitaal wordt als superieur t.o.v. analoog beoordeeld. Digitaal is (significant) beter bij het evalueren van microcalcificaties.
D63	Skaane	2005	2000 - 2001	Observer studie	Selectie van 232 cases uit de Oslo I en Oslo II studies	45 - 70	Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: Siemens Mammomat 300	AUC	Studie waarin wordt aangetoond dat het interpreteren van digitale mammogrammen eenduidiger is dan SFM, d.w.z. meer interobserver overeenstemming . Geen leeftijdsspecifieke resultaten.
D66	Obenauer	2003	onbekend	Observer studie	Fantoom opnamen		Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: GE Senographe DMR	AUC	Digitale mammografie heeft de potentie om door het schakelen van andere spectra een dosisreductie op te leveren t.o.v. analoog, terwijl de detectie van microcalcificaties niet slechter is dan bij analoge mammografie.
D67	Rong	2002		Observer studie	Fantoom opnamen		Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: DR: GE Senographe 2000D; CCD: GE SenoVision (detector), GE Senographe DMR+ (mammograaf); CR: Fuji AC-3 image reader, high resolution Fuji imaging plates, GE Senographe DMR+ (mammograaf), analoog: GE Senographe DMR+	AUC	De digitale (flat panel) mammograaf komt duidelijk als beste naar voren op het gebied van microcalcificatie-detectie (CR was het slechtste!).

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
D72	Vinnicombe	2009	2006 - 2007	Diagnostische studie	40,198 onderzoek in 39,651 Engelse vrouwen die in een Londens centrum gescreend zijn; FFDM 8,478, SFM 31,720	>50	Analoge en digitale mammografie (met hard copy reading); niet gepaard	Digitaal: GE Senographe DS, Lorad Selenia, analoog: Lorad M-IV	Verwijscijfer, detectiecijfer, PPV, histologische kenmerken van de tumor	Digitale mammografie vs analoge mammografie: verwijscijfer 3,2% vs 3,4% (p=0.44); detectiecijfer 0,68% vs 0,72% (p=0.74). Geen verschil in diagnostische waarde tussen FFDM en SFM. Meta-analyse met data van 8 studies (inclusief deze studie) geeft een licht verhoogd detectiecijfer bij digitale screening, vooral bij vrouwen jonger dan 60 jaar. Verschillen in verwijscijfer of PPV tussen analoge en digitale screening zijn moeilijk te interpreteren omdat de studies onderling sterk verschillen in de uitgangswaarde en definitie van het verwijscijfer.

Studies naar stralingsrisico / stralingsbelasting (n=13, 1 dubbel)

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
D01	Yaffe	2008		Overzichtsartikel						Het stralingsrisico voor mammografie is sinds de jaren 70 met een factor 10 afgenomen. Inductie van kanker (op leeftijd 65) ten gevolge van jaarlijkse screening tussen 40 en 49 geschat op 9 per miljoen vrouwen.
D08	Sechopoulos	2008		Simulatie studie	Fantom studie		Analoge en digitale mammografie (gesimuleerd)		Orgaandosis als percentage van de dosis in de borst (ROD)	De stralingsbelasting van organen buiten de borst is bijzonder laag (minder dan 0,7% van de dosis die de borst ontvangt).
D09	Saunders	2007		Observer studie	Gesimuleerde beelden ; 5 ervaren radiologen ; 2 observer modellen		Digitale mammografie (met soft copy reading)	GE Senographe 2000D	Diagnostische accuratesse	De dosis kan verlaagd worden (niet verder dan halveren) zonder dat de diagnostische accuratesse van radiologen substantieel afneemt. Kwantum ruis is de factor die de beoordeling van radiologen het meest beïnvloedt.
D14	Chawla	2007		Simulatie studie	Gesimuleerde beelden; 2 observer modellen				AUC	De dosis gebruikt bij digitale mammografie kan mogelijk sterk worden verlaagd zonder grote

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
										gevolgen voor de detectie van afwijkingen. De dosis in NL is echter veel lager dan in deze Amerikaanse studie, dus resultaten zijn moeilijk te extrapoleren.
D18	Svahn	2007		Observer studie	Fantom opnamen		Digitale mammografie (met soft copy reading)	Siemens Mammomat Novation	Diagnostische accuratesse, figure of merit (FOM), geïnduceerde tumoren	Volgens de auteurs zou de gebruikte dosis met 50% omlaag kunnen. De inductie van tumoren bij jaarlijkse screening tussen 40 en 49 vermindert daardoor met 3 tot 9 per 100,000 vrouwen. Effect aan de detectiekant niet beschreven. Klinische studie noodzakelijk ter bevestiging.
D22	Ruschin	2007		Observer studie	Gesimuleerde beelden		Digitale mammografie (met soft copy reading)	Siemens Mammomat Novation	Diagnostische accuratesse, figure of merit (FOM),	Het verlagen van de dosis bij FFDM leidt niet tot significant lagere detectie van lesies, maar wel tot een significant lagere detectie van microcalcificaties. De detecteerbaarheid van microcalcificaties zal derhalve de bepalende factor moeten zijn.
D24	Samei	2007		Observer studie; 5 ervaren radiologen	Gesimuleerde beelden		Digitale mammografie (met soft copy reading)	GE Senographe 2000	Diagnostische accuratesse, detectie lesies en micro-calcificaties	De dosis gebruikt bij digitale mammografie kan iets worden verlaagd zonder grote gevolgen voor de detectie van afwijkingen. De dosis in NL is echter veel lager dan in deze Amerikaanse studie, dus resultaten zijn moeilijk te extrapoleren.
D29	Gennaro	2006		Dwarsdoorsnede onderzoek	300 analoge cases, 296 digitale cases		Analoge en digitale mammografie; niet gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: GE DMR,	Gemiddelde glandulaire dosis	Met FFDM is een reductie in de dosis mogelijk. De studie kent een aantal beperkingen in de studieopzet die mogelijk in het nadeel van digitaal hebben gewerkt.
D36	Moran	2005	2001 - 2003	Dwarsdoorsnede onderzoek	5,034 symptomatische vrouwen (FFDM), gelijk aantal symptomatische vrouwen (SFM)	14 - 91	Analoge en digitale mammografie; niet gepaard	Digitaal: Senographe 2000D (GE); analoog: conventionele mammograaftypen.	Gemiddelde glandulaire dosis, entrance surface air-kerma (ESAK)	De glandulaire dosis t.g.v. digitale mammografie ligt onder de Europese norm. De ESAK waarden variëren met de dikte van de borst. SFM met snelle film-scherm combinatie is bij kleine borsten het meest gunstig; bij grotere borsten zijn FFDM en SFM met snelle film-scherm combinaties vergelijkbaar.
D38	Gennaro	2005		Observer studie	Fantom opnamen		Digitale mammografie (met soft copy reading)	Digitaal: GE Senographe 2000D	Dosis reductie (tov huidige dosis digitaal).	Fantom tests, ongeacht fantoom type, suggereren dat dosis reductie in FFDM mogelijk is. Echter huidige dosis niet vergelijkbaar met Nederlandse situatie, dus moeilijk te extrapoleren.

Ref nr	Auteur	Jaar	Onderzoeks periode	Onderzoeksdesign	Onderzoekspopulatie	Leeftijden	Screeningstest	Fabrikant en merk	Uitkomst gemeten	Belangrijkste resultaat
D48	Berns	2002	2000 - 2001	Fantom studie			Analoge en digitale mammografie	18 digitale systemen vergeleken met 38 analoge systemen die in de screening worden gebruikt	Glandulaire dosis, expositietijd, contrast scores	De digitale systemen hebben een betere beeldkwaliteit bij gelijke of lagere dosis (behalve bij dunne borsten, dwz gecomprimeerd 2 cm).
D64	Hemdal	2005	onbekend	Observer studie	28 deelnemers aan het screeningsprogramma in Malmö	52 - 74	Digitale mammografie (met soft copy reading)	Digitaal: GE Senographe 2000D	Score op visuele kwaliteitscriteria, glandulaire dosis	Volgens de auteurs van deze studie kan de dosis bij digitaal flink omlaag (50%). Echter, zij hebben de analoge visuele kwaliteitscriteria aangepast voor digitaal. Dat gaat voorbij aan andere methoden (technische metingen) voor de bepaling van de beeldkwaliteit van digitale opnamen.
D66	Obenauer	2003	onbekend	Observer studie	Fantom opnamen		Analoge en digitale mammografie (met soft copy reading); gepaard	Digitaal: GE Senographe 2000D, analoog: GE Senographe DMR	AUC	Digitale mammografie heeft de potentie om door het schakelen van andere spectra een dosisreductie op te leveren t.o.v. analoog, terwijl de detectie van microcalcificaties niet slechter is dan bij analoge mammografie.

Studies uitgesloten na beoordeling (n=33)

Ref nr	Auteur	Jaar	Reden om artikel uit te sluiten
D02	Morimoto	2008	Uitsluitend gericht op verbetering van de screening en natraject in Japan.
D03	Singh	2008	Artikel gericht op geavanceerde technieken in de borstkankerdiagnostiek. Digitale mammografie slechts kort genoemd.
D04	Rim	2008	Overzicht risicofactoren voor borstkanker en screeningstechnieken. Geen nieuwe inzichten.
D10	D'Orsi	2007	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D12	Schueller	2008	Uitsluitend vergelijking CR – DR. Is voor de Nederlandse situatie niet relevant.
D17	Weigel	2007	Artikel aangevraagd, maar niet binnengekomen.
D20	Abramson	2007	Artikel bevat geen nieuwe informatie; bevestigt dat hoeveelheid en activiteit van het klierweefsel in de borst afneemt met de leeftijd. Geen leeftijdsspecifieke resultaten.
D21	Rothenberg	2006	Update van een meta-analyse gericht op toepassing FFDM in de kliniek. Geen nieuwe data, vooral extrapolatie vanuit DMIST.
D26	Seo	2006	Vergelijking positief voorspellende waarde voor FFDM en SFM in een klinische setting.

Ref nr	Auteur	Jaar	Reden om artikel uit te sluiten
D30	Machado	2005	Zeer matige studie, uitsluitend vergelijking CR vs SFM.
D31	Dershaw	2006	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D32	Helme	2006	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D35	Fischer	2006	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D37	Cole	2005	Artikel rapporteert voornamelijk over een vergelijking van beeldbewerkingsalgoritmen die al zeer gedateerd zijn (beginperiode). Geen aparte gegevens van vrouwen onder 50 jaar.
D39	Elmore	2005	Overzichtsartikel. Geen nieuwe gegevens tav digitaal screening bij vrouwen onder de 50 jaar.
D40	Yamada	2004	Zeer kleine onderzoekspopulatie (Japan). Alleen vrouwen boven de 50 jaar.
D43	Gennaro	2004	Studie ten behoeve van de klinische setting. Gerapporteerde mogelijke dosisreductie ook haalbaar met de moderne analoge systemen.
D47	Hermann	2002	Artikel aangevraagd, maar niet binnengekomen.
D50	Van der Maas	2000	Overzichtsartikel, 10 jaar screening in Nederland. Geen nieuwe gegevens.
D51	Hogben	2008	Overzichtsartikel, 20 jaar screening in de UK. Geen nieuwe gegevens.
D52	Faulkner	2008	Stralenbelasting over vier screeningsronden (incl assessment) in de UK. Echter uitsluitend analoge mammografie en uit de beginperiode van de UK screening.
D53	Michielsen	2008	Fysische studie naar de optimalisering van stralingsdosis bij de individuele patiënt. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen de dosis bij analoge en digitale systemen.
D54	Shiraishi	2008	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D56	Ramos	2006	Matig onderzoek naar straling bij verschillende digitale systemen voor mammografie. Uitsluitend vergelijking CR vs DR.
D57	Pisano	2007	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D58	Van Ongeval	2007	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D59	Bick	2007	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D61	Hailey	2006	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D65	Maidment	2003	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D68	Gater	2002	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D69	Undrill	2000	Zwakke studie en irrelevante vergelijking. De door het systeem geschakelde anode-filter combinaties hebben grote invloed op de dosis, maar worden niet vermeld. De gebruikte digitale detector is zeer klein en eigenlijk alleen geschikt is voor spotcompressie.

Ref nr	Auteur	Jaar	Reden om artikel uit te sluiten
D70	Haus	2000	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.
D71	Skaane	2009	Overzichtsartikel, geen nieuwe gegevens.

BIJLAGE V - Formulier 1
Voor de inhoudelijke beoordeling van het abstract

Naam beoordelaar:

Datum:

Referentie:

(Auteurs / Titel / Journal / Jaar / Pagina's)

MAMMOGRAFIE

1a Gaat het abstract in op

- 1 Analoge mammografie
- 2 Digitale mammografie
- 3 NVT
- 4 Te weinig informatie om dit te beantwoorden

Indien **NVT** of **te weinig info om dit beantwoorden** ga door met vraag 3

1b Komt het item stralingsbalans / stralingsrisico voor in het abstract

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden

1c Komt het item testkarakteristieken (diagnostic accuracy, test performance, sensitiviteit, specificiteit, e.d.) voor in het abstract

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden

LEEFTIJD

2 Omvat de onderzoekspopulatie de leeftijd 40 - 49 jaar (of een gedeelte daarvan)

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden

Indien **NEE** ga dan door naar vraag 5

INCIDENTIE

3 Gaat het abstract in op regionale / landelijke trends in borstkanker incidentie

- 1 Ja
- 2 Nee

3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden

SCREENINGSPROGRAMMA'S OF RCT'S

4 Wordt er een borstkanker screeningsprogramma (met mammografie als primaire screeningstest) geëvalueerd of gemonitord

1 Ja

2 Nee

3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden

RELEVANTIE VAN DE INHOUD VOOR ONZE ONDERZOEKSVRAAG

5 Onderzoeksvraag: “wat zijn de argumenten, op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur, om de instapleeftijd voor het bevolkingsonderzoek op borstkanker te verlagen tot 45 jaar?”

1 Voldoende relevant

2 Twijfelachtig

3 Onvoldoende relevant

BIJLAGE IV - Formulier 2
Voor de beoordeling van het artikel

Naam beoordelaar:

Datum:

Auteurs:

Titel van het artikel:

Tijdschrift:

Jaar:

INHOUD (ALGEMEEN)

1. Wat was het onderwerp van de studie?

- 1 Evaluatie / monitoring van een borstkanker screeningsprogramma met mammografie
- 2 Testkarakteristieken van digitale en / of analoge mammografie
- 3 Landelijke of regionale trends in borstkanker incidentie
- 4 Stralingsrisico van mammografie
- 5 Anders, namelijk

2. Wat was de vraagstelling of het doel van het onderzoek?

Vraagstelling:.....

Doel:.....

3. Wat was de onderzoekspopulatie?

.....

4. Welke leeftijdsrange had de onderzoekspopulatie?

.....

5. Wat is de omvang van de onderzoekspopulatie?

.....

6a. Is de leeftijdsgroep 40 – 49 jaar (of een gedeelte daarvan) apart opgenomen in de analyse?

1 Ja, namelijk(beschrijf de exacte range van deze leeftijdsgroep)

2 Nee

INDIEN JA,

6b. Wat is de omvang van deze groep?

1

2 Staat niet beschreven

7. Over welke periode had het onderzoek betrekking? (van jaartal tot jaartal)

.....

8. In welke land / regio is het onderzoek gedaan? (als zowel de regio als het land bekend is geef dan beide, bv: VS, Seattle)

.....

INHOUD (SCREENING / MAMMOGRAFIE)

9. Welke screeningstest werd gehanteerd?

- 1 Mammografie
- 2 Mammografie en
- 3 NVT

10. Indien de studie ingaat op testkarakteristieken van mammografie; werd dit gedaan bij analoog en / of digitale mammografie?

- 1 Analoog
- 2 Digitaal
- 3 Beide

INDIEN VRAAG 10 = 1 GA DAN VERDER MET VRAAG 12

11. Werd er gebruik gemaakt van 'soft copy' of 'hard copy' reading? (soft copy reading: de digitale beelden op een monitor bekijken; hard copy reading: de beelden uitprinten en deze op een lichtkast bekijken)

- 1 Soft-copy
- 2 Hard copy
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden

12. Indien de studie ingaat op de testkarakteristieken van zowel digitale als analoge mammografie; werden de beide testen bij dezelfde onderzoekspersonen of bij verschillende onderzoekspersonen bestudeerd?

- 1 Dezelfde onderzoekspersonen (gepaard)
- 2 Verschillende onderzoekspersonen (niet gepaard)

13. Welke opnamen werden gemaakt bij de (screenings) mammografie? (indien mammografie eenmalig is bestudeerd vul dan in bij initieel)

Initieel

1. Oblique
2. Craniocaudaal
3. Beide

Vervolgronde

1. Oblique
2. Craniocaudaal
3. Beide

14. Welke mammografie apparatuur is er gebruikt? (van welke fabrikant en welk merk)

.....

15. Wat was het screeningsinterval?

1. 2 jaarlijks
2. Jaarlijks
3. Anders, namelijk

4. Geen 'population based' programma, vrouwen konden zelf het initiatief nemen om te worden gescreend

RESULTAAT

16. Welke uitkomst(en) is/zijn gemeten?

.....

17. Indien mammografische densiteit is meegenomen in de studie, op welke manier is de densiteit gescoord?

.....

18. Wat was het belangrijkste resultaat van de studie?

.....

19. Wat was het belangrijkste kwantitatieve resultaat? (indien aanwezig ook betrouwbaarheidsinterval, p-waarde, etc. noteren)

.....

20. Wat levert dit artikel aan interessante informatie voor onze onderzoeksvraag?

Onze onderzoeksvraag "wat zijn de argumenten, **voor** en / of **tegen**, op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur, om de instapleeftijd voor het bevolkingsonderzoek op borstkanker in Nederland te verlagen tot 45 jaar?"

Voor

Tegen.....

Neutraal.....

KWALITEIT VAN HET ONDERZOEK

21. Welk onderzoeksdesign is er gebruikt?

1 RCT

2 Cohort

3 Case – referent / case – control

4 Dwarsdoorsnede onderzoek

5 Overzichtsartikel

6 Anders, namelijk

INDIEN RCT, COHORT of CASE-CONTROL ga dan door met de vragen bij de verschillende designs

RCT

22.

Beschrijving van de interventie

.....

Beschrijving van de controle behandeling

.....

23. Welke methode van randomisatie is er toegepast?

.....

24. Is de uitkomst blind voor de interventie gemeten?

- 1 Ja
- 2 Nee → is dit van invloed op de beoordeling van de uitkomst?
- 2a Ja
- 2b Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden?
- 4 Weet niet

25. Wat was het percentage volledig follow-up?

....

26. Was er sprake van selectieve loss to follow-up?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden (loss to follow-up staat niet beschreven)?
- 4 Weet niet

27. Was er sprake van een Intention-To-Treat analyse (ITT)?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden
- 4 Weet niet

28. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden
- 4 Weet niet

COHORT ONDERZOEK

29. Beschrijving van de determinant

.....

30. Zijn de te vergelijken determinantgroepen duidelijk en adequaat gedefinieerd?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden?
- 4 Weet niet

31. Is de determinant duidelijk en adequaat gedefinieerd?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden?
- 4 Weet niet

32. Is de uitkomstmaat duidelijk gedefinieerd en is de methode voor beoordeling van de uitkomst adequaat?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden?
- 4 Weet niet

33. Is de uitkomst blind voor de determinant gemeten?

- 1 Ja
- 2 Nee → is dit van invloed op de beoordeling van de uitkomst?
- 2a Ja
- 2b Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden?
- 4 Weet niet

34. Kan selectieve loss-to-follow-up voldoende worden uitgesloten?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden?
- 4 Weet niet

35. Kan selectiebias voldoende worden uitgesloten?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden?
- 4 Weet niet

36. Zijn de belangrijkste confounders geïdentificeerd en is er adequaat rekening mee gehouden in het ontwerp van het onderzoek of in de analyse?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden?
- 4 Weet niet

37. Hoe lang was de follow-up?

..... dagen / maanden / jaar

CASE – CONTROLE ONDERZOEK

38. Beschrijving van de cases

.....

39. Is de case groep duidelijk en adequaat gedefinieerd?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie in dit artikel om dit te beantwoorden
- 4 Weet niet

40. Is de controle groep duidelijk en adequaat gedefinieerd?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden

4 Weet niet

41. Komen de cases en de controles uit dezelfde bronpopulatie?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden
- 4 Weet niet

42. Is de determinant duidelijk en adequaat gedefinieerd?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden
- 4 Weet niet

43. Is de determinant blind voor de cases en de controles vastgesteld?

- 1 Ja
- 2 Nee → is dit van invloed geweest op de beoordeling van de determinant?
- 2a Ja
- 2b Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden
- 4 Weet niet

44. Kan selectie bias voldoende worden uitgesloten?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden
- 4 Weet niet

45. Zijn de belangrijkste confounders geïdentificeerd en is er adequaat rekening mee gehouden in het ontwerp van het onderzoek of in de analyse?

- 1 Ja
- 2 Nee
- 3 Te weinig informatie om dit te beantwoorden
- 4 Weet niet

EINDE