

# Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland

LETB XV

**Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker**

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg  
Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Afdeling Health Evidence  
Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

# Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland

2023 (XV)

Het vijftiende evaluatierapport  
Maart 2023

## Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB)

### Erasmus MC

Dr. Nicolien T. van Ravesteyn<sup>1</sup>  
Drs. Lindy M. Kregting<sup>1</sup>  
Dr. Eveline A.M. Heijnsdijk<sup>1</sup>  
Arry E. de Bruijn<sup>1</sup>, secretaris  
Prof.dr. Harry J. de Koning<sup>1</sup>, voorzitter

### Radboudumc

Prof.dr. Mireille J.M. Broeders<sup>2,3</sup>  
Dr. Johannes D.M. Otten<sup>2</sup>  
Prof.dr. André L.M. Verbeek<sup>2</sup>

### LRCB

Prof.dr. Mireille J.M. Broeders<sup>2,3</sup>  
Prof.dr. Ruud M. Pijnappel<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Rotterdam

<sup>2</sup> Afdeling Health Evidence, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

<sup>3</sup> Landelijk Referentie Centrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker, Nijmegen

<sup>4</sup> Afdeling Radiologie, universitair medisch centrum Utrecht, Utrecht

# Inhoudsopgave

Begrippen borstkankerscreening	4
1. Inleiding	6
2. Borstkankersterftereductie	9
3. Tumorgrootte en stadiumverdeling bij borstkankerdiagnose	13
4. Behandeling van borstkanker	18
5. Uitkomstmaten bij screening	25
6. Screeningsperformance	30
7. Deelname	36
8. Cumulatieve kansen op screeningsuitkomsten	42
9. Kosteneffectiviteit	46
10. Epiloog – balans opmaken & toekomstige ontwikkelingen	52
Dankwoord	61

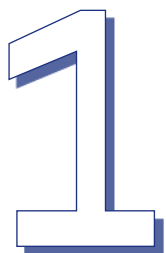
# Begrippen borstkankerscreening

- Attitude: houding/overtuiging ten opzichte van een onderwerp
  - *Expliciete attitude*: bewuste associatie die verwoord kan worden.
  - *Impliciete attitude*: automatische associatie die gedrag kan beïnvloeden zonder dat iemand zich ervan bewust is.

Iemands impliciete attitude komt niet altijd overeen met zijn of haar expliciete attitude.
- Adjuvante therapie: Therapie, dat wil zeggen radio-, chemo-, hormoon-, of doelgerichte therapie of combinaties hiervan, zoals die wordt gegeven als aanvulling na een chirurgische behandeling.
- Ductaal carcinoom in situ (DCIS): Ductaal carcinoom in situ wordt gezien als een voorstadium van borstkanker, dat door kan groeien naar een invasieve borstkanker. Kwaadaardige cellen bevinden zich nog binnen de grenzen van de melkgangen, zijn nog niet doorgegroeid in het omliggende weefsel en kunnen nog niet uitzaaien.
- Geïnformeerde keuze: als iemand genoeg kennis heeft, een positieve attitude heeft en deelneemt aan het bevolkingsonderzoek óf als iemand genoeg kennis heeft, een negatieve attitude heeft en niet deelneemt aan het bevolkingsonderzoek.
- Efficiency frontier of efficiëntiegrens: Een curve waarop alle kosteneffectieve alternatieven liggen.
- Incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER): De ratio van het verschil in kosten van de te vergelijken behandelingen gedeeld door het verschil in effecten.
- Intervalkanker: Borstkankers die worden vastgesteld na een negatieve uitslag van een screeningsonderzoek (een onderzoek dat niet tot een verwijzing leidt) in het interval (eerste twee jaar of 30 maanden) na dit onderzoek.
- Lumpectomie: Borstsparende operatie, waarbij de tumor uit de borst verwijderd wordt en de borst zelf behouden blijft.
- Mastectomie: Amputatie van de borst.
- MISCAN model: Het Microsimulation SCreening ANalysis model is een microsimulatiemodel dat de levensloop van vrouwen, het beloop van borstkanker en de uitkomsten van het screeningsprogramma simuleert.
- Neoadjuvante therapie: Systemische therapie voorafgaand aan een chirurgische verwijdering van de tumor(en).
- Overdiagnose: Het diagnosticeren van borstkanker door screening waar de betrokken vrouw in haar leven nooit last van gehad zou hebben. De diagnose levert voor de vrouw daardoor geen winst op in overleving, maar wel mogelijke nadelen door de behandeling.
- Positief voorspellende waarde: De kans dat een vrouw borstkanker heeft bij een positieve screeningsuitslag.
- (Programma)sensitiviteit: De sensitiviteit geeft de kans weer dat de screeningstest een positieve uitslag heeft bij vrouwen met borstkanker op het moment van screening. De programmasensitiviteit van het bevolkingsonderzoek wordt weergegeven door het aandeel terecht-positieve uitslagen ten opzichte van alle borstkankers (terecht-positieve en fout-negatieve uitslagen samen) die naar aanleiding van het screeningsonderzoek en in de eerste twee jaar na het screeningsonderzoek zijn gevonden. De terecht-positieve uitslagen zijn af te leiden uit het detectiecijfer. De intervalkankers worden gebruikt als benadering voor het aantal fout-negatieve uitslagen. Aangezien hierbij ook de kanker worden meegeteld die tijdens het screeningsonderzoek niet detecteerbaar waren

(snelgroeïende kankers), en dus niet alleen de kankers die daadwerkelijk zijn gemist door screening, is de programmasensitiviteit lager dan de testsensitiviteit van mammografie.

- Programmaspecificiteit: De programmaspecificiteit wordt weergegeven door het aandeel terecht-negatieve uitslagen ten opzichte van alle screeningsonderzoeken zonder borstkankerdiagnose (terecht-negatieve en fout-positieve uitslagen samen) in de eerste twee jaar na het screeningsonderzoek. Het aantal terecht negatieve uitslagen in het screeningsprogramma wordt berekend door het aantal terecht-positieve, fout-positieve en fout-negatieve uitslagen af te halen van het totaal aantal onderzoeken.
- QALY: Quality-adjusted life year: een levensjaar gecorrigeerd voor kwaliteit van leven.
- Risicostatificatie: Screening afgestemd op het individuele risico op borstkanker van een vrouw. Dit kan betekenen dat vrouwen met een hoger risico vaker en/of eerder een uitnodiging krijgen of dat zij door middel van een andere screeningstechniek gescreend worden. Vrouwen met een lager risico zouden bijvoorbeeld pas op latere leeftijd kunnen starten met screening of minder vaak een uitnodiging kunnen krijgen.
- Sensitiviteit: De kans dat de screeningstest een positieve uitslag heeft bij vrouwen met borstkanker op het moment van screening. De sensitiviteit van een test is dus het percentage terecht-positieve uitslagen onder de vrouwen met borstkanker (terecht-positieve plus fout-negatieve uitslagen).
- Systemische therapie: Chemotherapie, hormoontherapie en doelgerichte therapie.

A large, stylized number '1' in a dark blue color. The number has a white outline and a slight shadow effect, giving it a 3D appearance. It is positioned on the left side of the page, with a thin blue line extending from the top and bottom of the page down to its vertical stem.

# Inleiding

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker loopt al bijna 35 jaar en heeft zijn waarde volop bewezen. Hoewel er de laatste jaren geen grote wijzigingen zijn geweest in de opzet van het programma, is het belangrijk om screeningsuitkomsten goed te blijven monitoren en nieuwe ontwikkelingen tijdig te evalueren om te kijken of het bevolkingsonderzoek nog beter of efficiënter kan.

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek wordt continu gemonitord en geëvalueerd. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) heeft de afgelopen jaren de monitoring van kernindicatoren uitgevoerd waarmee het programma kort-cyclisch kan worden gevolgd. Het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) is verantwoordelijk voor de continue kwaliteitsbewaking en training van professionals in de uitvoering van het bevolkingsonderzoek.

Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB), een samenwerkingsverband tussen het Erasmus MC en het Radboudumc, zorgt voor het continu evalueren van het programma op nut en risico's, kosten en kosteneffectiviteit. Door een zorgvuldige analyse van screenings- en klinische gegevens, worden de uitkomsten van het bevolkingsonderzoek vergeleken met de verwachte effecten. Ook worden doorberekeningen gemaakt van mogelijk belangrijke ontwikkelingen waarmee het programma te maken heeft of kan krijgen, zoals een nieuwe screeningstest. De te verwachten lange termijn effecten van het bevolkingsonderzoek worden geschat met behulp van een computersimulatie model, ontwikkeld door de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg (MGZ) van het Erasmus MC.

In deze vijftiende rapportage geeft het LETB een overzicht van de belangrijkste effecten van het bevolkingsonderzoek borstkanker en worden relevante (internationale) ontwikkelingen beschreven.

### **De hoofdstukken 2-5 gaan over de gezondheidswinst die bereikt wordt met het Nederlandse bevolkingsonderzoek.**

In hoofdstuk 2 wordt allereerst de borstkankersterftedaling in Nederland getoond, en geschat hoeveel hiervan door vroegtijdige detectie wordt verkregen. Dit wordt vergeleken met internationale studies.

Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de verschuiving in het ziektestadium van borstkanker bij diagnose die door het bevolkingsonderzoek wordt bewerkstelligd. Deze verschuiving is de basis voor alle effecten van het bevolkingsonderzoek. Hieronder vallen ook de verschillen in behandelingen, die in hoofdstuk 4 worden samengevat.

Hoofdstuk 5 gaat over de verschillen in lange termijn effecten tussen vrouwen met borstkanker ontdekt door het bevolkingsonderzoek en vrouwen met borstkanker ontdekt buiten het bevolkingsonderzoek om. Hierin wordt de kwaliteit van leven na behandeling, de 5-jaars ziektevrije overleving en de sterfte aan borstkanker vergeleken.

### **De hoofdstukken 6-8 gaan over de deelname en directe resultaten (voor- en nadelen) van het bevolkingsonderzoek.**

In hoofdstuk 6 worden de uitkomsten van het bevolkingsonderzoek over de afgelopen jaren beschreven. De trends in verwijzingen, detectie van borstkanker bij screening en intervalkankers worden getoond voor de jaren 2004 tot 2019. De sensitiviteit, specificiteit en fout-positieve verwijzingen worden ook beschreven en vergeleken met internationale studies.

In hoofdstuk 7 gaan we in op de enigszins teruglopende deelname in het huidige bevolkingsonderzoek. Verschillende analyses worden beschreven, waaronder deelname naar socio-economische status, deelname rond de COVID-19 pandemie en gelijktijdige deelname aan de andere bevolkingsonderzoeken. Dit hoofdstuk behandelt ook een studie die de kennis van vrouwen over het bevolkingsonderzoek en attitude om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek beschrijft.

In hoofdstuk 8 berekenen we wat de kans voor een persoon is om gedurende 11 rondes een ongunstige screeningsuitslag te krijgen (verwijspercentage). Ook berekenen we de kans dat bij nader onderzoek geen sprake blijkt te zijn van borstkanker (fout-positieve uitslag). Hoewel het verwijspercentage in Nederland tot een van de laagste ter wereld behoort, is dit over alle screeningsronden heen niet verwaarloosbaar. De impact van het krijgen van een fout-positieve uitslag is ook te zien in de lagere deelname aan het bevolkingsonderzoek van vrouwen die in de ronde ervoor een fout-positieve uitslag hebben gekregen.

### **Hoofdstuk 9 gaat over de kosten van het bevolkingsonderzoek.**

Hoofdstuk 9 geeft een overzicht van de totale kosten per screeningsonderzoek. Deze zijn stabiel gebleven vanaf 2012, met uitzondering van het jaar 2020, vanwege het stilleggen van het bevolkingsonderzoek. De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek wordt berekend en vergeleken met alternatieven, zoals beginnen op een jongere leeftijd, 3-jaarlijks screenen, het gebruik van MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel en tomografie.

### **Hoofdstuk 10 gaat over mogelijke wijzigingen in het bevolkingsonderzoek in de toekomst.**

In hoofdstuk 10 wordt de balans opgemaakt en worden zowel de gunstige als ongunstige effecten van het bevolkingsonderzoek beschreven. Bovendien kijken we naar de toekomst en beschrijven enkele belangrijke ontwikkelingen die mogelijk een effect zullen hebben op het programma. Zo wordt onderzoek naar mogelijk verdere risicostratificatie beschreven en nieuwe screeningsmodaliteiten, zoals tomosynthese, MRI en contrastmammografie.



# 2

## Borstkankersterftereductie

### Kernpunten

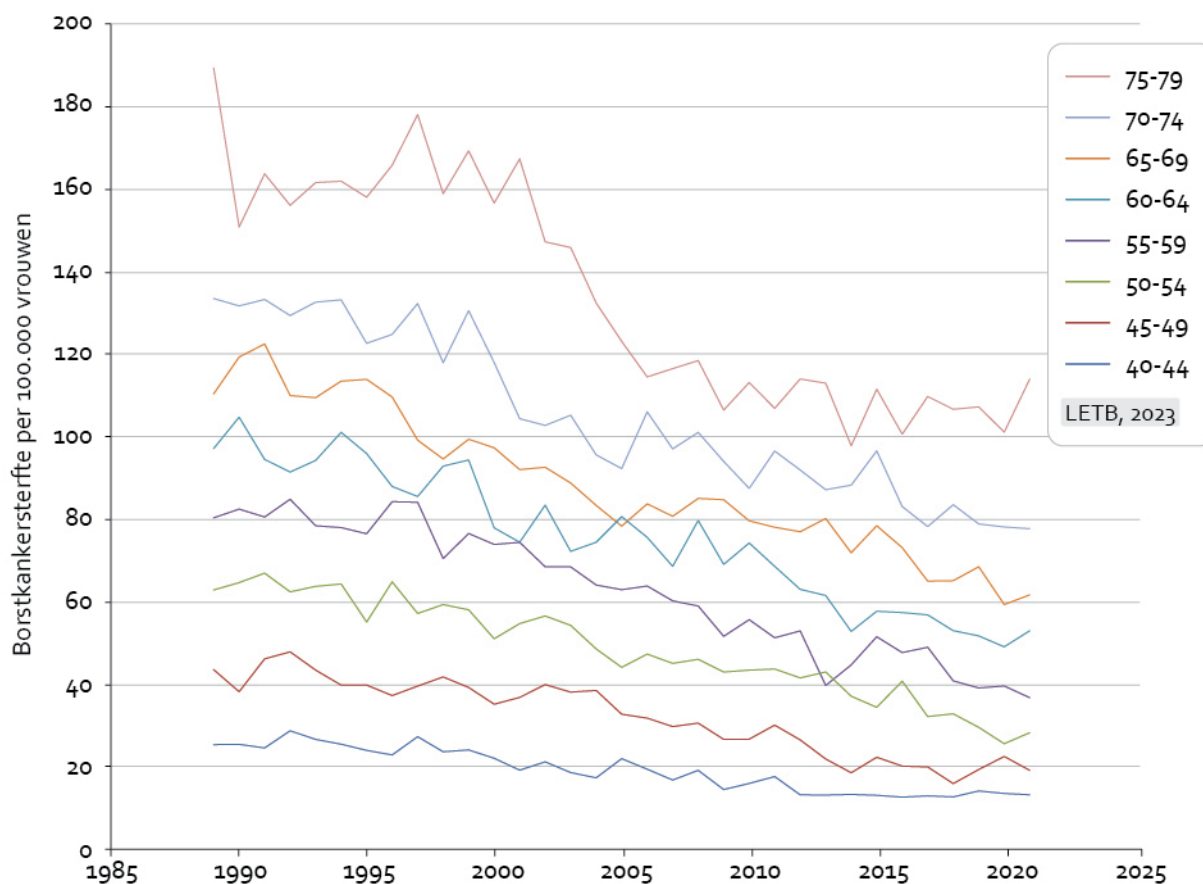
- De borstkankersterfte in Nederland is de afgelopen 30 jaar gedaald, mede door het bevolkingsonderzoek
- Twee studies met Nederlandse data tonen aan dat het bevolkingsonderzoek tot een daling in borstkankersterfte van 33% tot 58% kan leiden
- Het bevolkingsonderzoek voorkomt in Nederland jaarlijks naar schatting rond de 1300 borstkankersterfgevallen

## 2.1

## Verloop borstkankersterfte in Nederland

De sterfte door borstkanker is de afgelopen drie decennia afgenomen. **Figuur 2.1** laat het verloop van de borstkankersterfte in verschillende leeftijdsgroepen in de periode 1989-2021 zien. In alle 5-jaars leeftijdsgroepen is de sterfte aan borstkanker over de jaren met 40% tot 60% gedaald. De relatief grootste daling was te zien voor vrouwen in de leeftijdsgroep 50-54 jaar. De laatste vijf jaar is de daling in borstkankersterfte minder sterk, op enkele leeftijdsgroepen na. In de leeftijdsgroepen onder de 50 jaar is er zelfs geen verdere daling in sterfte te zien. De effecten van het stilleggen van het bevolkingsonderzoek wegens COVID-19 en van het verlengen van het 24-maanden screeninginterval door krapte op de arbeidsmarkt en COVID-19 restricties zijn niet te zien in de borstkankersterfte in 2020 en 2021.

Op basis van deze trends is niet te bepalen welk deel van de sterftedaling toe te schrijven is aan het bevolkingsonderzoek. Naast de invoering van het bevolkingsonderzoek is de behandeling van borstkanker de afgelopen 30 jaar in belangrijke mate verbeterd. De afname in borstkankersterfte in de leeftijdsgroepen die niet aan het bevolkingsonderzoek deelnemen wijst hier ook op. Maar zelfs in deze leeftijdsgroepen zal screening een rol hebben: vrouwen onder de 50 jaar, met name tussen de 45 en 50 jaar worden soms gescreend buiten het bevolkingsonderzoek om. Met name vrouwen van wie bekend is dat ze een verhoogd risico op borstkanker hebben volgen vaak een intensief, door het ziekenhuis aangeboden, surveillanceprogramma. Het eerder detecteren van tumoren in vrouwen boven de 70 zal ook effect hebben op de borstkankersterfte van vrouwen boven de 75.



**Figuur 2.1**

Borstkankersterftecijfers per 100.000 vrouwen over de jaren 1989-2021 voor verschillende leeftijdsgroepen. Bron: IKNL. De cijfers van 2021 zijn voorlopig en afkomstig van CBS.

## 2.2

### Studies over de borstkankersterfte in Nederland en internationaal

Eerdere studies met Nederlandse data hebben andere methoden gebruikt om het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte te evalueren. De eerste studie liet een borstkankersterftedaling zien van 58% voor deelnemers aan het bevolkingsonderzoek in vergelijking met niet-deelnemers. (Paap et al., 2014)

In de tweede studie is het effect van het bevolkingsonderzoek op het verloop van de borstkankersterfte geëvalueerd met behulp van een trendanalyse op gemeenteniveau (Sankatsing et al., 2017). Voor vrouwen in de leeftijd 55-74 was er twintig jaar na de invoering van screening een afname van 30% in de borstkankersterfte. In gemeenten die vroeg met het bevolkingsonderzoek waren gestart (in 1987-1992) werd een vergelijkbare afname in sterfte gevonden als in gemeenten die laat startten (1995-1997), ondanks dat de behandeling tussen deze periodes sterk is verbeterd.

De laatste jaren zijn er geen nieuwe studies met Nederlandse data verschenen die het effect van het bevolkingsonderzoek op borstkankersterfte onderzocht hebben. Wel is recent alle literatuur op het gebied van borstkankersterftedaling van bevolkingsonderzoeken in Europa op een rijtje gezet (Zielonke et al., 2020). Uit 60 gepubliceerde studies, werden 19 studies van goede of voldoende kwaliteit geselecteerd. Hiervan waren 8 studies uit West-Europa. In deze 8 studies werd een daling in borstkankersterfte van 12%-58% gevonden bij het vergelijken deelnemers aan het bevolkingsonderzoek ten opzichte van niet-deelnemers. Voor Noord-Europa was dit 33%-43% (5 studies) en voor Zuid-Europa 43%-45% (2 studies).

Met behulp van het MISCAN (MICrosimulation SCreening ANalysis) model zijn de lange termijn effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek voor Nederland berekend. Dit model simuleert de levensloop van vrouwen, het verloop van borstkanker, de gegeven behandeling en een bevolkingsonderzoek. Uit de resultaten bleek dat het huidige bevolkingsonderzoek leidt tot 33% minder borstkankersterfte ten opzichte van een situatie zonder bevolkingsonderzoek (Kregting et al., 2022).

## 2.3

### Voorspelling aantal voorkomen borstkankersterfgevallen per jaar voor de periode 2023-2029

Met het MISCAN model is een voorspelling gedaan van de borstkankersterfte in Nederland voor de huidige situatie in het bevolkingsonderzoek in de komende jaren. Door het vergelijken van deze modelvoorspellingen met een situatie waarin geen bevolkingsonderzoek gemodelleerd wordt, is een schatting te maken van het aantal borstkankersterfgevallen dat per jaar voorkomen wordt door het bevolkingsonderzoek. Vanwege de effecten van de krapte op de arbeidsmarkt en de COVID-19 restricties is voor deze voorspelling uitgegaan van de situatie in 2019-2021 met een opkomst van 76% (met een tijdelijke daling tot 66% in een deel van de periode 2020-2021) en een screeningsinterval van 25-31 maanden in de periode 2019-2025 en 24 maanden in de periode 2026-2029.

Uit de modelvoorspellingen blijkt dat voor de periode 2023-2029 in de huidige situatie met het langere screeningsinterval naar schatting per jaar 1285 borstkankersterfgevallen worden voorkomen. Als het screeningsinterval altijd 24 maanden zou zijn, zouden dit 1336 sterfgevallen per jaar zijn. Deze schattingen zijn iets hoger dan in de vorige rapportage vanwege een (geschat) toegenomen risico op het krijgen van borstkanker en een toename in gemiddelde leeftijd in de komende jaren.

## Referenties

Kregting L, Sankatsing V, Heijnsdijk EAM, et al. Finding the optimal mammography screening strategy: a cost-effectiveness analysis of 920 modelled strategies. *Int J Cancer* 2022;151(2):287–296.

Paap E, Verbeek AL, Botterweck AA, et al. Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: a casereferent study. *Breast* 2014;23(4):439-44.

Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, et al. The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2017;141(4):671-677.

Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, et al. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020;127:191-206.

# 3

## Tumorgrootte en stadiumverdeling bij borstkankerdiagnose

### Kernpunten

- Het ductaal carcinoom in situ (DCIS) is een niet invasieve vorm van borstkanker die met name ontdekt wordt bij deelnemers aan screening.
- Van de personen met invasieve borstkanker wordt borstkanker in een vroeg stadium (TNM stadium I en II) het meest ontdekt bij screening. Gevorderde borstkanker (TNM stadium III en IV) wordt het meest gevonden bij wie meer dan 30 maanden geleden of nooit gescreend is.
- De verhouding van borstkanker gediagnosticeerd in een vroeg stadium (stadium I of II) ten opzichte van een gevorderd stadium (stadium III of IV) is voor borstkanker ontdekt bij screening het meest gunstig (22:1). Voor borstkanker ontdekt in het interval tussen twee screeningsonderzoeken is de verhouding minder gunstig (5:1) en voor nooit of > 30 maanden geleden gescreend het minst (3:1) gunstig.

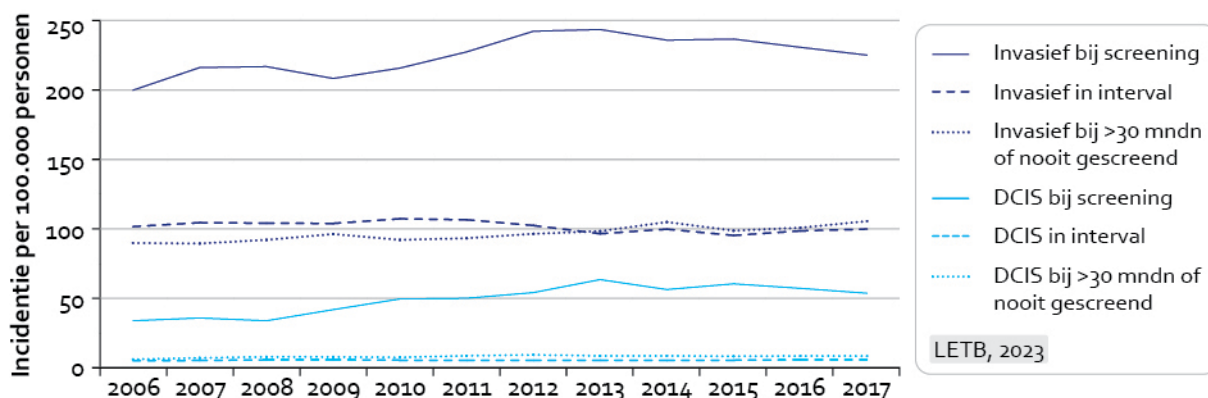
### 3.1 Inleiding en methode

Dit hoofdstuk gaat over de stadiumverdeling van borstkanker bij diagnose. Het stadium van de tumor is belangrijk voor de prognose van de ziekte. In dit hoofdstuk worden de verschillen tussen gescreende en niet-gescreende personen beschreven. Er wordt onderscheid gemaakt in drie groepen: deelnemers met borstkanker (1) ontdekt in het bevolkingsonderzoek na een positief screeningsonderzoek (2) ontdekt in een periode van 30 maanden na een negatief screeningsonderzoek, en (3) personen gediagnosticeerd zonder (recente) deelname aan het bevolkingsonderzoek. Deze laatste groep bestaat uit personen die nooit hebben deelgenomen en deelnemers die langer dan 30 maanden geleden aan het bevolkingsonderzoek hebben deelgenomen. De data zijn afkomstig van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en Bevolkingsonderzoek Nederland. Vanaf 2006 kan bovenstaand onderscheid gemaakt worden. De data is aangeleverd tot en met het jaar 2017 (let wel: dat is vóór corona en vóór problemen met oplopend screeningsinterval). Voor alle groepen is gekeken naar de leeftijdsgroep 50-74 jaar. De incidentiecijfers zijn voor leeftijd gecorrigeerd naar de Europese standaard populatie 2013 (Eurostat). De incidentiecijfers zijn berekend op het aantal vrouwen in de bevolking. Zo is het incidentiecijfer van borstkanker bij screening in een bepaald jaar het aantal personen met borstkanker ontdekt via screening *per 100.000 vrouwen in de bevolking* in dat betreffende jaar. Dat betekent dat meer of minder deelname aan screening invloed heeft op het incidentiecijfer (veranderende teller / niet veranderende noemer). Voor detectiecijfers (aantal personen met borstkanker ontdekt via screening *per 1.000 screeningsonderzoeken*) verwijzen we naar hoofdstuk 6 Screeningperformance. Het detectiecijfer wordt niet beïnvloed door verandering in de deelname aan screening (veranderende teller / veranderende noemer in dezelfde verhouding).

### 3.2 Ductaal carcinoom in situ (DCIS) versus invasieve borstkanker

Borstkanker kan ontdekt worden als een invasieve kanker of in een voorstadium als ductaal carcinoom in situ (DCIS). Deze laatste vorm van borstkanker wordt met name ontdekt via bevolkingsonderzoek. Dit komt omdat DCIS zich veelal manifesteert als calcificaties die goed op een mammogram te zien zijn maar niet als zodanig voelbaar zijn.

In **Figuur 3.1** is dit te zien als de lichtblauwe lijn (DCIS bij screening) in vergelijking met de lichtblauwe onderbroken lijn (DCIS in interval) en de overlappende lichtblauwe stippellijn (DCIS bij personen die meer dan 30 maanden geleden of nooit hebben deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek).



**Figuur 3.1**

Voor leeftijd gecorrigeerd incidentiecijfer van invasief borstkanker en DCIS per 100.000 vrouwen in de bevolking naar de wijze van ontdekking.

Figuur 3.1 laat verder zien dat de incidentiecijfers voor zowel invasieve borstkanker (donkerblauwe lijn) als DCIS (lichtblauwe lijn) bij screening een stijgende lijn volgen vanaf 2010 om enkele jaren later af te vlakken. Dit is het gevolg van de overgang van analoge naar digitale mammografie (geleidelijke invoering tussen 2008-2010) waardoor meer invasieve borstkanker en DCIS werden ontdekt. Dit noemen we de prevalentiepiek. Vanaf 2013 zijn de incidentiecijfers stabiel tot licht dalend, maar wel op een hoger niveau dan in de periode met analoge mammografie. Enerzijds komt dit doordat de incidentie over de prevalentiepiek heen is. Anderzijds is de lichte daling in invasieve borstkanker en DCIS bij screening ná 2013 mogelijk het gevolg van de afname in deelname aan de screening. Hierdoor zal het aantal ontdekte borstkankers afnemen bij gelijkblijvende bevolkingsaantallen en dus het incidentiecijfer dalen.

Doordat de digitale screening de 'vijver met borstkankers' leeg vist (prevalentiepiek) treedt er een dip op in het aantal personen met invasieve borstkanker in het interval tussen twee screeningsonderzoeken in (groene lijn). Deze stabiliseert na 2013 op ongeveer het oude niveau van vóór de digitale mammografie.

De incidentiecijfers liggen met 218 per 100.000 vrouwen in 2017 voor invasieve borstkanker het hoogste voor personen ontdekt bij screening vergeleken met 100 en 106 per 100.000 voor personen met een intervalkanker of personen die meer dan 30 maanden geleden of nooit gescreend zijn. Het incidentiecijfer voor DCIS is bij screening met 56 per 100.000 vrouwen nog aanzienlijk, maar beduidend lager dan voor invasief borstkanker. DCIS speelt met 10 respectievelijk 11 per 100.000 bij de overige twee groepen slechts een kleine rol.

## 3.2 Stadiumverdeling naar detectiewijze

De stadiumverdeling is gebaseerd op de pTNM classificatie (p staat voor 'op basis van pathologie') waar naast de tumorgrootte ook naar de lymfeklierstatus en metastase op afstand wordt gekeken (Brierley et al., 2017). In geval de pTNM niet kan worden bepaald (bijvoorbeeld bij neo-adjuvante therapie) is gebruik gemaakt van de cTNM (c staat voor 'op basis van klinische bevindingen').

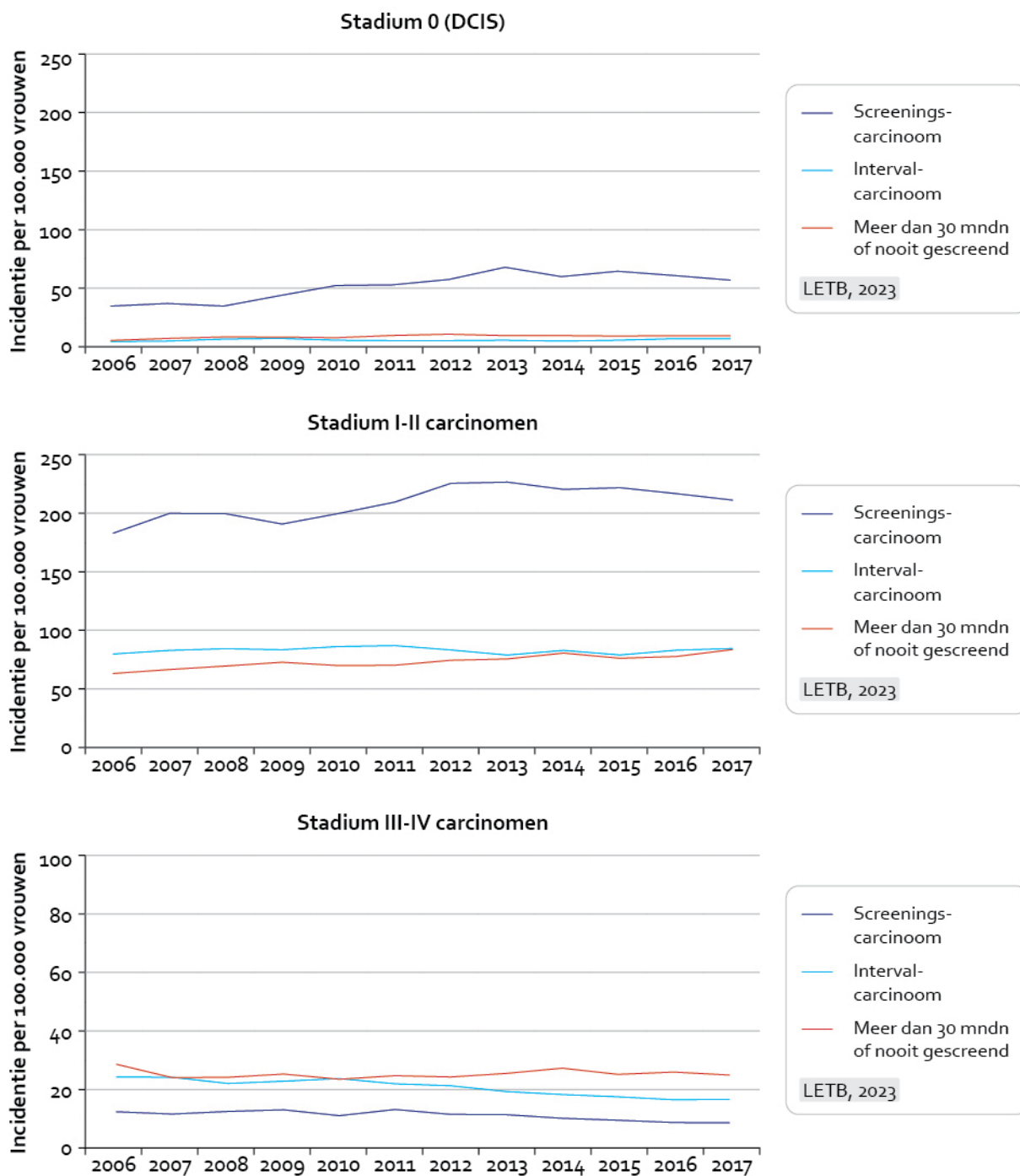
Stadium 0 zijn DCIS die, zoals eerder beschreven, vrijwel alleen onder de screeningscarcinomen voorkomen (bovenpaneel **Figuur 3.2**).

Verder maken we onderscheid tussen de vroege tumoren, dat wil zeggen stadium I en II (middenpaneel), en de gevorderde tumoren, stadium III en IV (onderpaneel). Tumoren met een onbekend stadium komen vrijwel niet voor omdat in geval van een ontbrekende pTNM (pathologisch) de cTNM (klinisch) gebruikt is.

De stadium I-II tumoren (kleine tumoren en/ of weinig aangedane lymfeklieren) worden met name ontdekt via screening en in mindere mate als intervalcarcinoom of bij personen die meer dan 30 maanden geleden respectievelijk nooit gescreend zijn.

Voor de stadium III-IV tumoren (gevorderde tumoren) is de volgorde exact omgekeerd. Zij worden met name gevonden in de groep die meer dan 30 maanden geleden of nooit is gescreend of in het interval tussen twee screeningsonderzoeken. Voor de laatste 5 jaar (2013-2017) lopen de lichtblauwe en rode lijn uiteen met de hoogste incidentie van gevorderde tumoren in de groep die meer dan 30 maanden of nooit is gescreend. Het incidentiecijfer voor borstkanker in een gevorderd stadium is het laagst in de groep ontdekt via screening. Let op: de y-as voor de bovenste twee panelen loopt van 0 tot 250 borstkankers per 100.000 vrouwen en voor het onderste paneel van 0 tot 100 borstkankers per 100.000 vrouwen en is dus uitvergroet.

De verhouding van de stadiumverdeling van vroege (stadium I en II) versus gevorderde borstkankers (stadium III en IV) is gunstiger voor de borstkankers ontdekt bij screening. In 2017 werden bij screening 215 vroege stadium vs. 10 gevorderde stadium borstkankers ontdekt per 100.000 vrouwen. Dat is



**Figuur 3.2**

Voor leeftijd gecorrigeerde incidentie gegroepeerd naar stadium (0 DCIS, vroeg I-II en gevorderd III-IV) en wijze van ontdekking van borstkanker in de leeftijd van 50-74 jaar.

*Let op: schaal van de y-as verschilt voor de panelen.*

een verhouding van 22 borstkankers in het vroege stadium voor één borstkanker in het gevorderde stadium (ratio van 22:1). Voor borstkankers ontdekt tussen twee screeningsonderzoeken in, is deze verhouding minder gunstig namelijk 84 vs. 17 per 100.000 ofwel een ratio van 5:1. Voor de groep die meer dan 30 maanden of niet hebben deelgenomen aan de screening het minst gunstigst namelijk 83 vs. 25 per 100.000, een ratio van 3:1.

Door het gunstigere stadium van de invasieve borstkankers ontdekt bij screening is het uitgangspunt voor behandeling en de kans op overleving beter. Daar staat tegenover dat de detectie van DCIS voor een deel overdiagnose betreft (van Luijt et al., 2016).



## Referenties

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Editors). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. New York: Wiley-Blackwell 2017. 272 p.

Revision of the European Standard Population - Report of Eurostat's task force. Luxembourg: Publications Office of the European Union 2013. 121 p.

van Luijt PA, Rozemeijer K, Naber SK, et al. The role of pre-invasive disease in overdiagnosis: A microsimulation study comparing mass screening for breast cancer and cervical cancer. J Med Screen. 2016;23:210-216.

# 4

## Behandeling van borstkanker

### Kernpunten

- Het percentage invasieve borstkankers dat met neoadjuvante therapie behandeld wordt neemt toe over de tijd en is met name bij jonge vrouwen substantieel (>50% van vrouwen onder de 40).
- De meeste invasieve borstkankers worden operatief verwijderd, steeds vaker door een borstsparende operatie. Bij mastectomie wordt over de tijd steeds vaker reconstructie toegepast.
- Er zijn geen grote verschuivingen in adjuvante therapie in de periode 2010-2017
- DCIS wordt over de tijd steeds vaker borstsparend behandeld.
- Screen-gedetectede borstkankers worden (doordat ze in een eerder stadium ontdekt worden) minder intensief behandeld; dit geldt zowel voor neoadjuvante therapie, als chirurgie en adjuvante therapie.

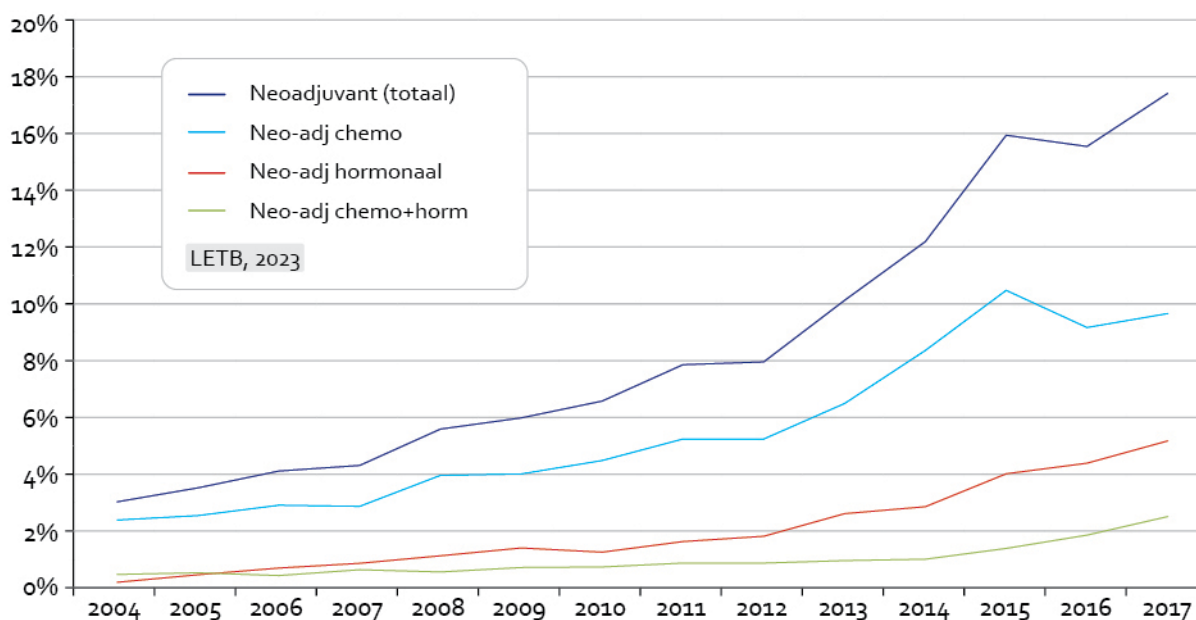
## 4.1 Inleiding

Dit hoofdstuk gaat over de behandeling van borstkanker, met een focus op vrouwen die 50-74 jaar oud zijn en dus binnen de doelgroep van het bevolkingsonderzoek vallen. Het gaat hier om zowel gescreende vrouwen als niet-gescreende vrouwen. Data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) zijn gekoppeld aan data van Bevolkingsonderzoek Nederland om therapiegegevens naar screeningsrelatie te kunnen onderverdelen. De data is beschikbaar voor het jaar 2004 tot en met het jaar 2017. In dit hoofdstuk worden voor de leeftijdsgroep 50-74 trends in de tijd beschreven (n=120.678) en trends naar leeftijd voor het kalenderjaar 2017 (n=15.719) voor neoadjuvante therapie, chirurgie en adjuvante therapie. Vervolgens wordt gekeken naar behandeling van DCIS en naar behandeling uitgesplitst naar detectiewijze.

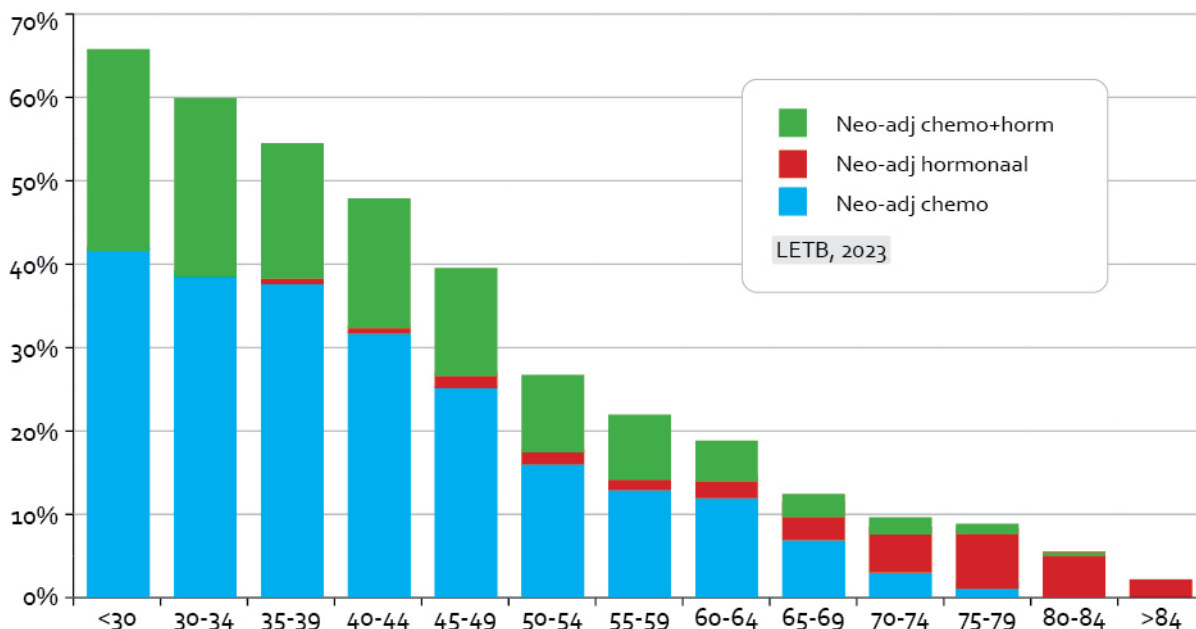
## 4.2 Neoadjuvante therapie bij invasieve borstkankers

Sinds de opkomst van neoadjuvante therapie rond het jaar 2000, is er een grote verandering in de behandeling van borstkanker zichtbaar. Neoadjuvante therapie houdt in dat borstkanker na diagnose eerst systemisch behandeld wordt met als doel de tumor te verkleinen alvorens deze operatief te verwijderen.

Het percentage vrouwen dat enige vorm van neoadjuvante therapie ontving nam toe van 3,0% in 2004 tot 17,6% in 2017 (**Figuur 4.1**). Het grootste deel van deze vrouwen krijgt alleen neoadjuvante chemotherapie; een kleiner deel krijgt een combinatie van neoadjuvante chemotherapie en hormoontherapie of alleen neoadjuvante hormoontherapie.



**Figuur 4.1** Neoadjuvante therapie bij invasieve borstkankers bij vrouwen van 50-74 jaar oud in 2004-2017.

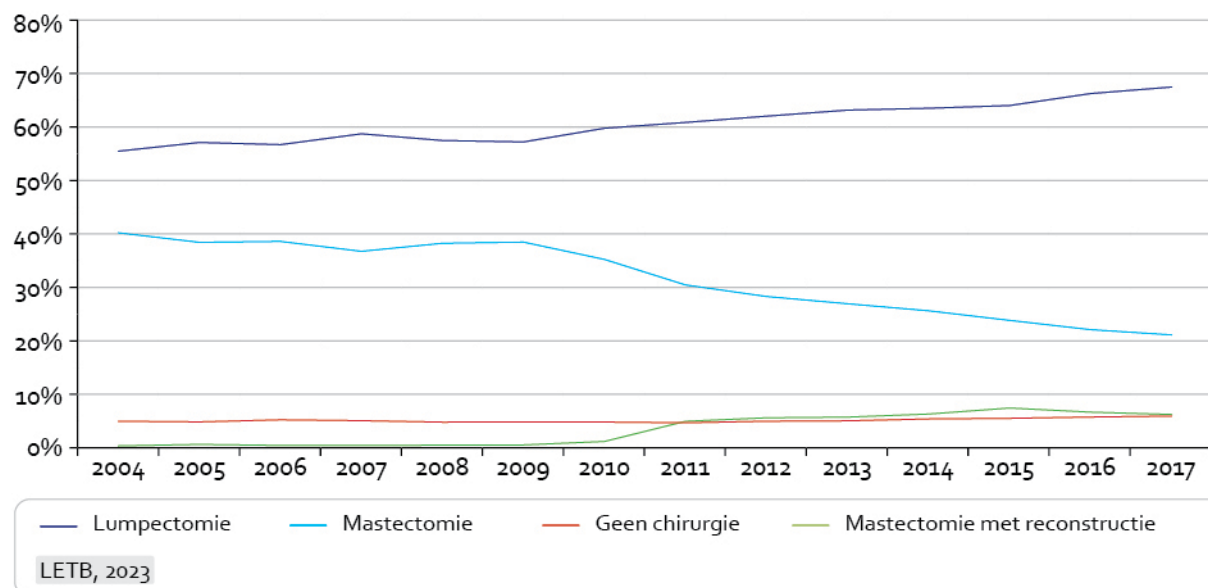


**Figuur 4.2**  
Neoadjuvante therapie bij invasieve borstkankers in 2017 naar leeftijd.

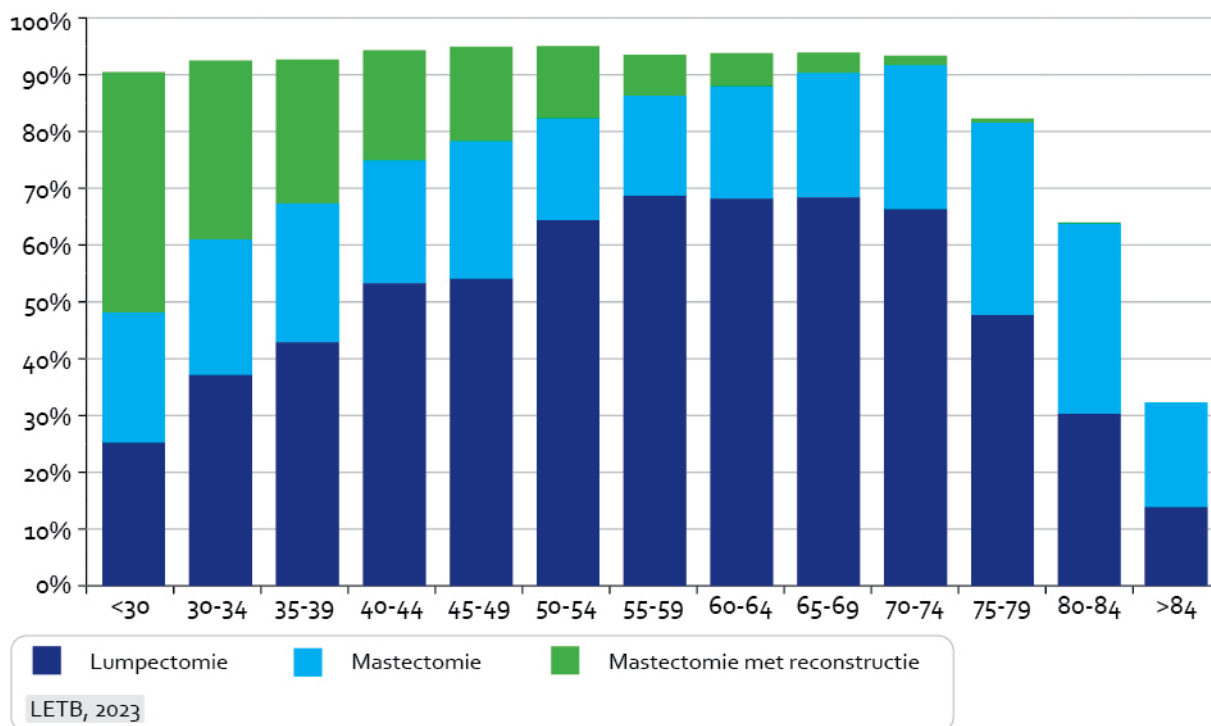
Voornamelijk jonge vrouwen komen in aanmerking voor neoadjuvante therapie (**Figuur 4.2**). Bij oudere vrouwen wordt er minder vaak neoadjuvante therapie gegeven, maar als er neoadjuvante therapie wordt gegeven, is dat relatief vaker hormonale therapie.

## 4.3 Chirurgische behandeling van invasieve borstkankers

De meeste invasieve borstkankers worden operatief verwijderd: in 2017 werd 67,4% van de invasieve borstkankers behandeld door middel van een borstsparende operatie (lumpectomie) en 26,9% door middel van een mastectomie, waarvan 6,0% met reconstructie (**Figuur 4.3**). Mastectomie houdt in dat al het borstklierweefsel verwijderd wordt ('borstamputatie'). Zo'n 5,8% van de vrouwen onderging geen operatie. Dit percentage nam sterk toe na leeftijd 75, tot 67,6% van de vrouwen in de oudste leeftijdscategorie (84+, zie **Figuur 4.4**).



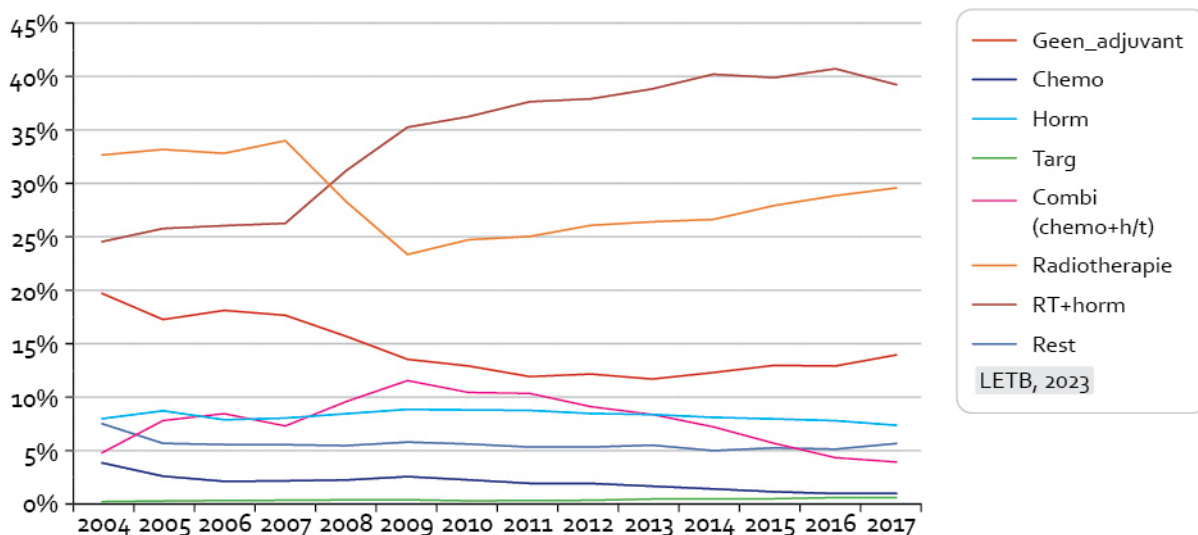
**Figuur 4.3**  
Chirurgie bij invasieve borstkankers bij vrouwen van 50-74 jaar oud in 2004-2017.



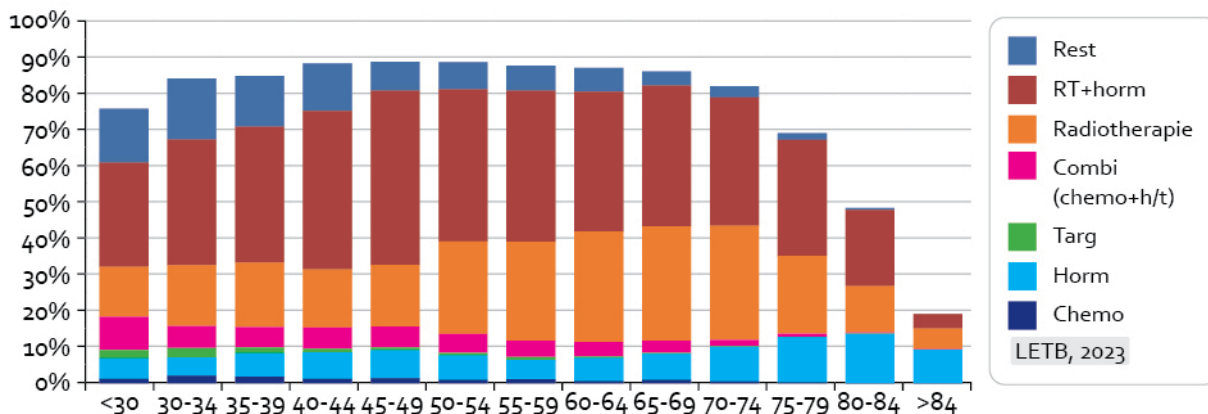
**Figuur 4.4**  
Chirurgie bij invasieve borstkankers in 2017 naar leeftijd.

## 4.4 Adjuvante therapie van invasieve borstkankers

Verreweg het grootste deel van alle vrouwen met een invasieve borstkanker wordt na een chirurgische ingreep verder behandeld door middel van adjuvante therapie, dat wil zeggen radio-, chemo-, hormoon-, of doelgerichte therapie of combinaties hiervan. In recente jaren wordt circa 28% van vrouwen met invasieve borstkankers door middel van alleen radiotherapie behandeld en 35% door middel van een combinatie van radiotherapie en hormoontherapie (zie **Figuur 4.5**). Het percentage invasieve borstkankers dat geen verdere behandeling met adjuvante therapie krijgt is gedaald van ruim 19% in 2004 naar minder dan 12% in de periode 2011-2013 en weer licht gestegen tot 14% in 2017. Over het algemeen zijn er geen grote verschuivingen in adjuvante therapie in de periode 2010-2017.



**Figuur 4.5**  
Adjuvante therapie bij invasieve borstkankers bij vrouwen van 50-74 jaar oud in 2004-2017.

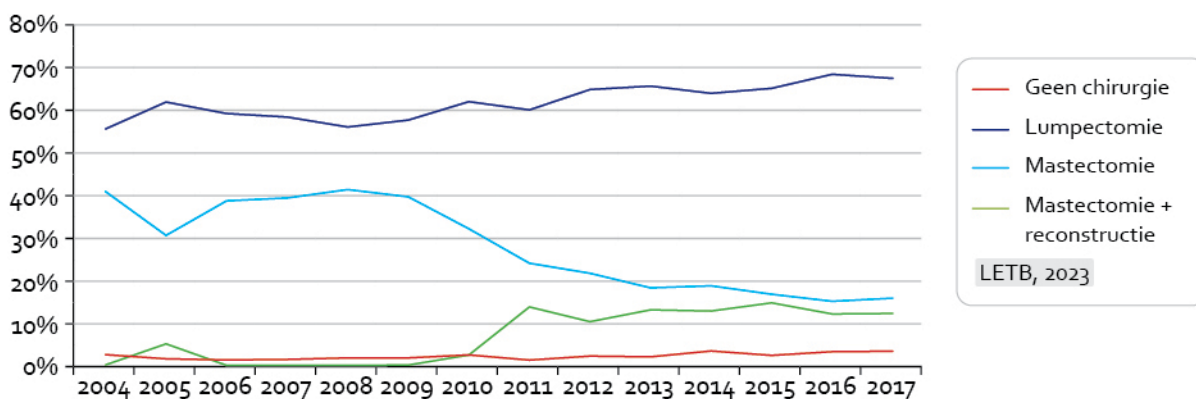


**Figuur 4.6**  
Adjuvante therapie bij invasieve borstkankers in 2017 naar leeftijd.

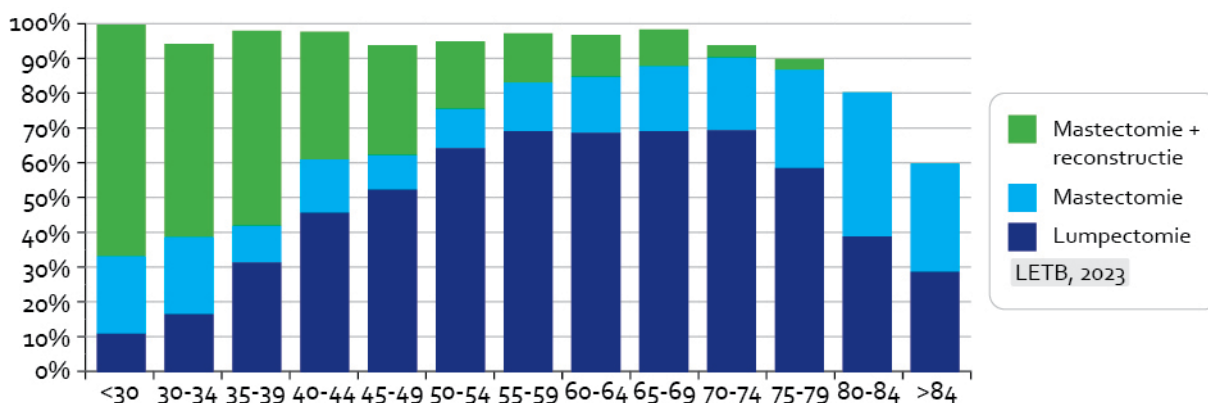
Bij jonge vrouwen wordt er vaker geen adjuvante therapie gegeven (**Figuur 4.6**). Een aanzienlijk deel van deze groep heeft wel neoadjuvante therapie ontvangen. Bij oudere vrouwen wordt vaker geen adjuvante therapie gegeven, minder vaak radiotherapie, en iets vaker alleen hormoontherapie.

## 4.5 DCIS

Bij ductale carcinoma in situ (DCIS) werd in de periode 2004-2017 nauwelijks neoadjuvante therapie gegeven (bij minder dan 0,1%). De overgrote meerderheid van DCIS werd chirurgisch behandeld; 96,5% van DCIS bij vrouwen van 50-74 jaar in 2017. Over de tijd nam het percentage dat borstsparend behandeld werd toe, en mastectomie (zonder reconstructie) af (**Figuur 4.7**). Bij jongere vrouwen werd vaker reconstructie toegepast dan bij oudere vrouwen (**Figuur 4.8**). In 78,4% van de DCIS die behandeld werd door middel van een borstsparende operatie, werd secundair radiotherapie toegepast.



**Figuur 4.7**  
Chirurgische behandeling bij DCIS bij vrouwen van 50-74 jaar oud in 2004-2017.

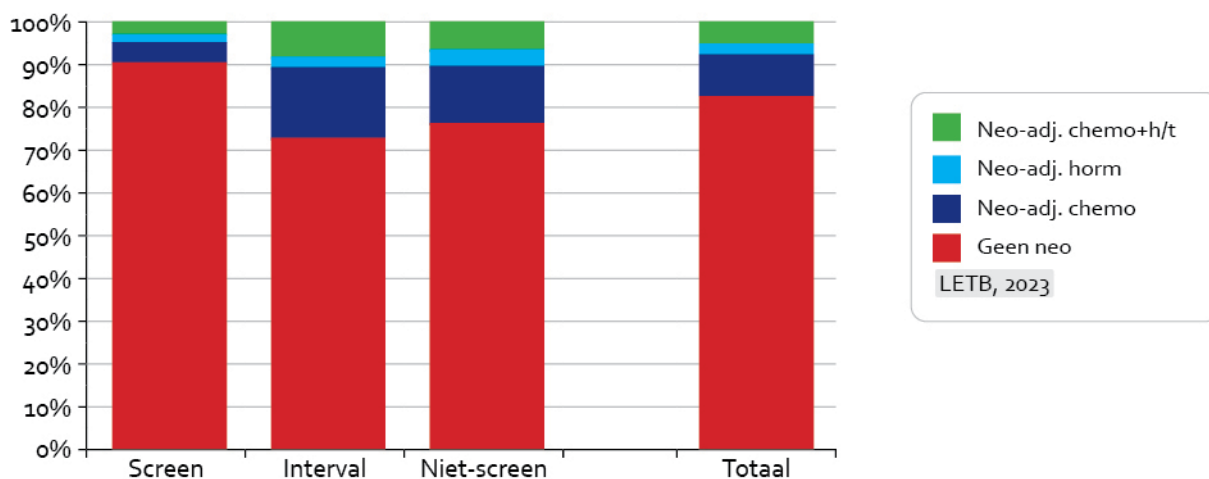


**Figuur 4.8**  
Chirurgische behandeling bij DCIS bij vrouwen in 2017 naar leeftijd.

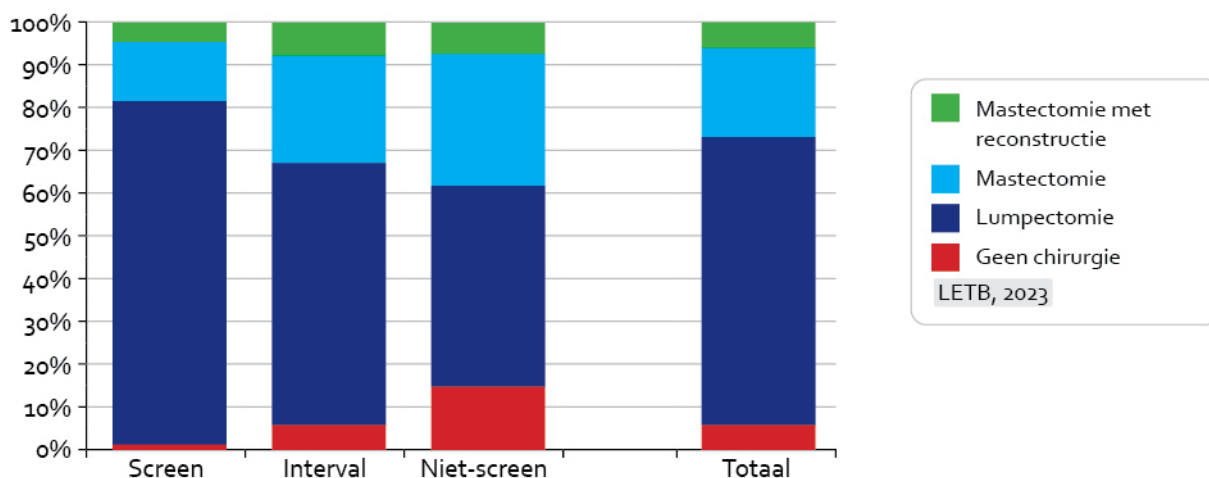
## 4.6 Behandeling naar detectiewijze

In hoofdstuk 3 is al beschreven dat screen-gedetecteerde borstkankers doorgaans kleiner zijn dan intervalkankers en borstkankers bij vrouwen die niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. Dit verschil in tumorstadiumverdeling resulteert in een andere therapieverdeling van screen-gedetecteerde tumoren ten opzichte van borstkankers bij niet-deelnemers, zoals te zien is in **Figuren 4.9-4.11**. Er wordt hier onderscheid gemaakt tussen screen-gedetecteerde kankers, intervalkankers ontdekt binnen 30 maanden na de laatste screen en klinisch gedetecteerde kankers meer dan 30 maanden na de laatste screen en bij niet-deelnemers.

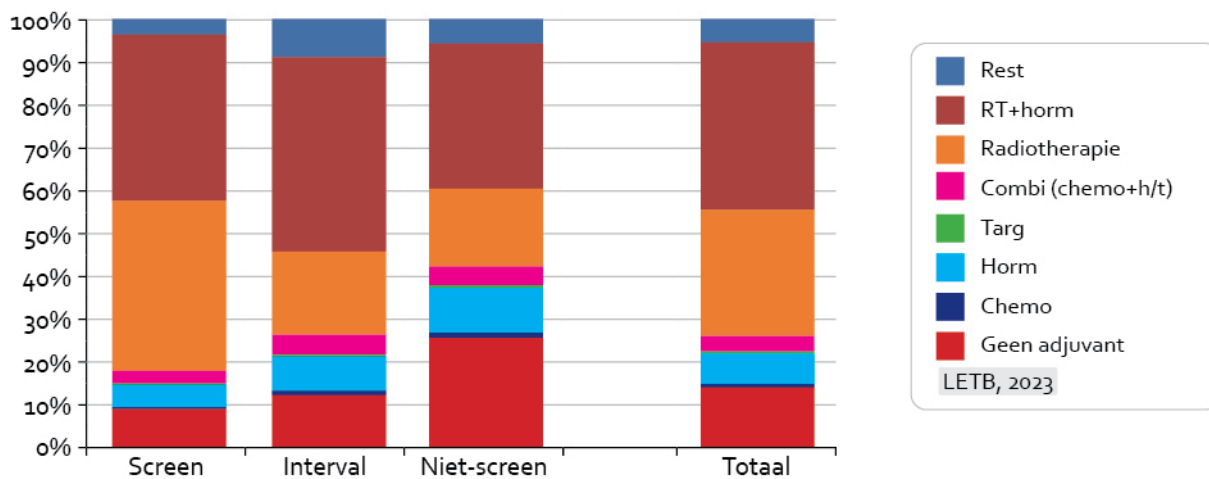
In het algemeen worden screen-gedetecteerde kankers minder intensief behandeld dan intervalkankers en borstkankers bij vrouwen die niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. Zo worden screen-gedetecteerde kankers minder vaak met neoadjuvante therapie behandeld (10% vs. 24%), vaker door middel van een borstsparende operatie (lumpectomie) (80% vs. 47%) en vaker met alleen radiotherapie (40% vs. 18%) dan borstkankers bij vrouwen die langer dan 30 maanden geleden (of nooit) gescreend zijn.



**Figuur 4.9**  
Neoadjuvante therapie bij invasieve borstkankers in 2017, uitgesplitst naar detectiewijze



**Figuur 4.10**  
Chirurgie bij invasieve borstkankers in 2017, uitgesplitst naar detectiewijze



**Figuur 4.11**  
Adjuvante therapie bij invasieve borstkankers in 2017, uitgesplitst naar detectiewijze



# 5

## Uitkomstmaten bij screening

### Kernpunten

- Vrouwen die voor borstkanker zijn behandeld na verwijzing vanuit het bevolkingsonderzoek hebben een iets hogere kwaliteit van leven en minder klachten dan vrouwen die gediagnosticeerd zijn buiten het bevolkingsonderzoek.
- Vrouwen met door screening ontdekte borstkanker hebben een gunstigere stadiumverdeling, kleinere kans op metastasen en kleinere kans op terugkeer van ziekte dan vrouwen met een intervalekanker of klinisch ontdekte borstkanker.
- De algemene sterfte en borstkankersterfte is hoger in borstkankerpatiënten dan in de algemene bevolking. Deze oversterfte, zowel algemeen als aan borstkanker, is beduidend lager - ongeveer de helft - in patiënten met door screening ontdekte borstkanker dan in patiënten die gediagnosticeerd zijn buiten het bevolkingsonderzoek.

## 5.1 Inleiding

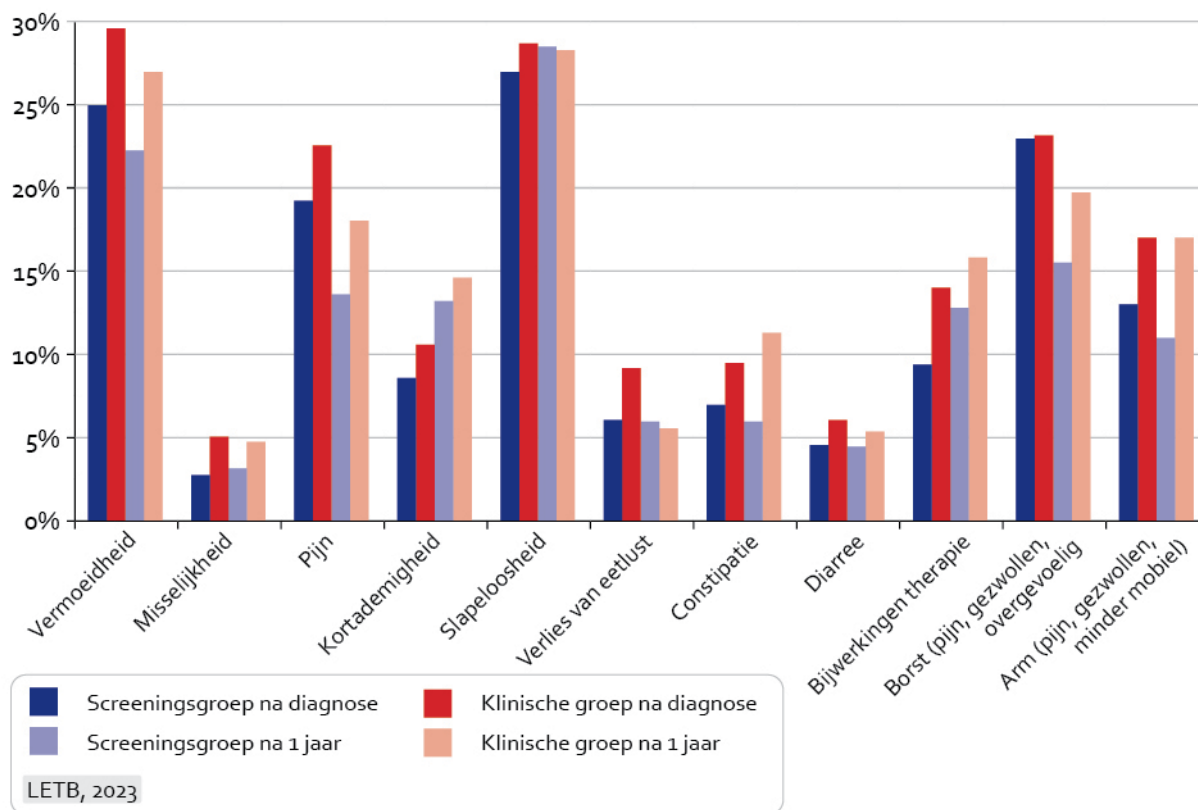
Het bevolkingsonderzoek borstkanker leidt tot een daling in de borstkankersterfte (zie hoofdstuk 2). Naast het effect op sterfte zijn er ook andere uitkomsten die beïnvloed worden door het bevolkingsonderzoek. Zo worden tumoren in een eerder stadium ontdekt, kan de behandeling minder intensief zijn en is de kwaliteit van leven mogelijk beter. Aan de andere kant zijn er ook ongewenste effecten van ontdekking van borstkanker zoals angst en depressiviteit maar ook ongewenste effecten ten gevolge van de behandeling van borstkanker. Daarom is het belangrijk om naast een effect op sterfte ook te kijken naar kwaliteit van leven. Een tweede vraag is of de borstkanker ontdekt tijdens het bevolkingsonderzoek na behandeling minder vaak terugkeert of uitbreidt in andere organen. Tenslotte is het ook belangrijk om te bepalen of late ongewenste effecten van behandeling leiden tot een hogere sterfte aan andere oorzaken. In dit hoofdstuk wordt naar deze drie verschillende uitkomstmaten gekeken (kwaliteit van leven, ziektevrije overleving en doodsoorzaken). Hieronder volgt een samenvatting van deze drie studies (Otten et al., 2020a, Otten et al., 2020b, Otten et al., 2021).

## 5.2 Kwaliteit van leven

In de UMBRELLA studie zijn vragenlijsten (EORTC QLQ-C30 en QLQ-BR23) afgenomen bij 1327 borstkankerpatiënten waarvan de tumor bij 775 (58%) door het bevolkingsonderzoek is ontdekt (screeningsgroep) en bij 552 (42%) door klachten (klinische groep) is gediagnosticeerd (Gal et al., 2019). De patiënten waren gediagnosticeerd in de periode 2013-2017. De screeningsgroep was iets ouder (61,3 vs. 60,1 jaar), had een gunstigere stadiumverdeling (66% vs. 37% stadium I) en had een minder intensieve behandeling ondergaan dan de klinische groep. Zo had 7% van de patiënten in de screeningsgroep een borstamputatie vergeleken met 18% in de klinische groep. De EORTC QLQ-C30 is een vragenlijst met 30 items en bestaat uit vragen over functioneren (fysiek, rol, cognitief, emotioneel en sociaal), algemene gezondheid, en symptomen (vermoeidheid, pijn, misselijkheid & braken, kortademigheid, slapeloosheid, verlies van eetlust, constipatie, diarree en financiële problemen). De EORTC QLQ-BR23 is een uitbreiding van de QLQ-C30 die zich specifiek richt op behandelings-specifieke problemen bij borstkanker en bestaat uit 23 vragen. Een hogere score bij symptomen betekent meer klachten.

De resultaten lieten zien dat 17-24% van alle patiënten problemen had met angst en/of depressiviteitsklachten, die een jaar na diagnose nog aanwezig waren. Er was een zeer klein verschil in angst en depressiviteit tussen de screeningsgroep en klinische groep en stadium bij diagnose had weinig invloed op de mate van angst en depressie.

De kwaliteit van leven was hoger en er waren minder klachten in de screeningsgroep dan in de klinische groep, maar de verschillen in scores tussen beide groepen waren klein (**Figuur 5.1**). Ook de verschillen tussen de twee groepen borstkankerpatiënten en een groep vrouwen zonder borstkanker (normpopulatie) waren klein, met uitzondering van klachten als kortademigheid, slapeloosheid en vermoeidheid, die mogelijk samenhangen met behandeling. Deze klachten kwamen vaker voor in de klinische groep. De kwaliteit van leven gemeten na één jaar was beter dan kort na diagnose. De kwaliteit van leven was lager voor patiënten met een stadium III tumor dan voor patiënten met een tumor in een beter stadium.

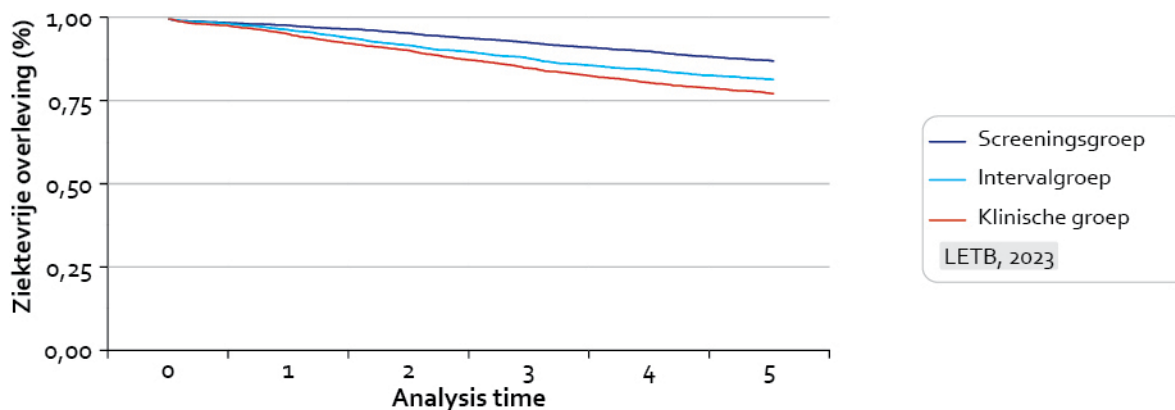


**Figuur 5.1.** Score op de QLQ-C30 en QLQ-BR23 vragenlijsten voor de screenings en klinische groep.

Borstkankerpatiënten die neoadjuvante therapie (hoofdstuk 4) hadden ontvangen ondervonden vooral last van bijwerkingen gedurende de behandeling, terwijl patiënten die chemotherapie hadden gekregen een verlaagde kwaliteit van leven lieten zien door bijwerkingen één jaar na de diagnose. Borstkankerpatiënten bij wie een borstamputatie was uitgevoerd hadden een beduidend negatiever lichaamsbeeld dan patiënten die met borstsparende chirurgie behandeld waren. Patiënten die een okselkliertoilet hadden ondergaan waarbij meer dan 3 lymfeklieren zijn verwijderd hadden significant meer armproblematiek (o.a. oedeem).

### 5-3 Ziektevrije overleving

Om te bepalen of er verschil is in ziektevrije overleving tussen patiënten met invasieve borstkanker gediagnosticeerd in het bevolkingsonderzoek en daarbuiten, is een dataset van IKNL gebruikt. Deze dataset bevat gegevens van 28.179 patiënten met invasieve borstkanker uit de periode 2004-2008. Borstkanker was in 55% via het bevolkingsonderzoek ontdekt (screeningsgroep) en in 45% klinisch (klinische groep). De screeningsgroep was iets ouder (62,2 vs. 60,6 jaar), had een gunstigere stadiumverdeling (63% vs. 34% stadium I) en minder intensieve behandeling ondergaan (30% vs. 49% borstamputatie) dan de klinische groep. De groepen zijn 5 jaar gevolgd en de kansen op het ontstaan van een (locoregionaal) recidief, een metastase op afstand, of een tweede borsttumor, zijn berekend, gecorrigeerd voor leeftijd. Voor de periode 2006-2008 is in het IKNL bestand onderscheid gemaakt tussen patiënten met een intervalekanker (klinisch gediagnosticeerde tumor tussen twee screeningsrondes in), en overige klinisch gediagnosticeerde tumoren (tumoren bij niet-deelnemers of vrouwen die één of meerdere screeningsrondes hebben overgeslagen).



**Figuur 5.2.**

Ziektevrije overleving voor patiënten ontdekt via screening (screeningsgroep), de intervalgroep en de klinische groep voor 5 jaar follow-up.

In **Figuur 5.2** is een duidelijk verschil te zien in de 5-jaars ziektevrije overleving tussen de groepen. De overleving pakt gunstiger uit voor de patiënten in de screeningsgroep (87%) en de intervalgroep (81%) in vergelijking met de klinische groep (76%). Het sterftcijfer was in de klinische groep (10,6 per 1000 patiënten) 1,4 keer hoger dan in de screeningsgroep (8,7 per 1000 patiënten).

Als de ziektevrije overleving onderbroken werd, was dat in de meeste gevallen door metastase, gevolg door een tweede tumor en recidief. Patiënten in de screeningsgroep hadden minder vaak metastasen (8,9 vs. 22,8 per 1000 vrouwjaren) en minder vaak een recidief (3,0 vs. 6,4 per 1000 persoonsjaren) dan patiënten in de klinische groep. Er was geen verschil tussen het ontstaan van een tweede tumor tussen de groepen.

Metastasen kwamen zowel in de klinische groep als in de intervalekankergroep 2,5 keer vaker voor dan in de screeningsgroep. Het sterftcijfer was 80% hoger in de klinische groep dan in de beide andere groepen. Diagnose van een tweede primaire borsttumor was vrijwel gelijk in de drie groepen (rond de 33 per 1000 patiënten).

## 5.4 Doodsoorzaken

Om te bepalen of er verschillen zijn in doodsoorzaken tussen patiënten met invasieve borstkanker na detectie in het bevolkingsonderzoek en daarbuiten, is hetzelfde IKNL bestand gekoppeld aan het doodsoorzakenregister bij het Centraal Bureau voor de Statistiek. Van de 26.166 borstkankerpatiënten waarvan de data gekoppeld konden worden, waren 8.310 (32%) patiënten overleden, 182 (1%) geëmigreerd en 17.674 (67%) nog in leven op 1 januari 2020.

Vergeleken met de algemene bevolking was de algehele sterfte onder de patiënten met borstkanker significant hoger (oversterfte), zowel in de screeningsgroep (1,4 maal hoger) als in de klinische groep (2,3 maal hoger, **Tabel 5.1**).

Sterfte aan kanker was de meest voorkomende doodsoorzaak onder patiënten met borstkanker en kwam vergeleken met de algemene bevolking ruim 2 keer vaker voor in de screeningsgroep en 4 keer vaker in de klinische groep. Zoals verwacht is de sterfte aan borstkanker de meest voorkomende specifieke doodsoorzaak: bijna 9 maal vaker in de screeningsgroep en 20 maal vaker in de klinische groep dan in de algemene bevolking. Longkanker was een relatief veel voorkomende doodsoorzaak voor beide groepen; ongeveer 20% hogere sterfte dan in de algemene bevolking. Dit kan gerelateerd zijn aan bestraling voor borstkanker, maar ook verband hebben met samenhangende risicofactoren zoals rookgedrag.

**Tabel 5.1.**

Meest voorkomende hoofd- en specifieke groepen van doodsoorzaken van 26.166 borstkankerpatiënten naar wijze van ontdekking in de periode 2004-2008.

	Door screening gedetecteerd (N = 14.546)			Klinisch gediagnosticeerd (N = 11.620)		
	Aantal (A)	Verwacht (V)	A/V	Aantal (A)	Verwacht (V)	A/V
<b>Vitale status</b>						
Overleden	4.125	2.917	1,41	4.185	1.846	2,27
<b>Specifieke doodsoorzaak</b>						
Kanker	2.434	1.089	2,23	2.942	728	4,04
Borstkanker	1.383	155	8,92	2.174	107	20,23
Longkanker	291	249	1,17	210	172	1,21
Pancreaskanker	86	79	1,08	76	51	1,46
Colonkanker	86	99	0,86	64	64	0,99
Ovariumkanker	61	62	0,98	63	41	1,50
Ziekte van hart en vaatstelsel	693	701	0,99	464	426	1,09
Myocardinfarct	97	106	0,91	118	66	1,77
Hartdecompensatie	91	101	0,89	54	59	0,91
Beroerte	69	79	0,87	64	46	1,37
Ziekte van het ademhalingsstelsel	228	255	0,89	194	159	1,22
COPD	130	158	0,82	118	100	1,18
Psychisch en gedragsstoornissen	153	178	0,88	84	102	0,82
Dementie	131	145	0,90	72	82	0,87

LETB, 2023

De overige meest voorkomende doodsoorzaken in de screeningsgroep – ziekte van hart en vaatstelsel (myocardinfarct, decompensatie en beroerte), ziekte van het ademhalingsstelsel en psychische en gedragsstoornissen als dementie – kwamen overeen met de verwachte sterfte in de algemene bevolking. De screeningsgroep lijkt daarmee voor de overige doodsoorzaken 'even gezond' te zijn als de algemene bevolking.

In de klinische groep kwam sterfte als gevolg van ziekte van het ademhalingsstelsel vaker voor dan in de algemene bevolking. Ook sterfte aan myocardinfarct (77% meer sterfte), beroerte (37% meer) en pancreas- (46% meer) en ovariumkanker (50% meer) kwam in de klinische groep meer voor dan in de algemene bevolking. Deze oversterfte lijkt niet direct het gevolg te zijn van borstkankerbehandeling. Eerder lijkt de klinische groep een minder gezonde groep te zijn.

## Referenties

Gal R, Monninkhof EM, van Gils CH, et al. The trials within cohorts (TwICs) design faced methodological advantages and disadvantages in the exercise-oncology setting. *J Clin Epidemiol.* 2019;113:137-46.

Otten JDM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT, et al. 2020a. Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Rapport I Uitkomstmaten bij borstkankerscreening – kwaliteit van leven. <https://pure.eur.nl/en/publications/landelijk-evaluatie-team-voor-bevolkingsonderzoek-naar-borstkanke-2>

Otten JDM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT, et al. 2020b. Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Rapport II Uitkomstmaten bij borstkankerscreening – ziektevrije overleving. <https://pure.eur.nl/en/publications/landelijk-evaluatie-team-voor-bevolkingsonderzoek-naar-borstkanke-3>

Otten JDM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT, et al. 2021. Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Rapport III Uitkomstmaten bij borstkankerscreening - doodsoorzaken. <https://pure.eur.nl/en/publications/landelijk-evaluatie-team-voor-bevolkingsonderzoek-naar-borstkanke>

# 6

## Screeningsperformance

### Kernpunten

- De screeningsperformance was vrijwel stabiel in de periode 2013-2017 (fase na invoering van de digitale mammografie)
- Er is een relatief gunstige balans tussen borstkankerdetectie en een fout-positieve doorverwijzing in het Nederlandse bevolkingsonderzoek ten opzichte van andere landen
- Bij eerste onderzoeken is die verhouding minder gunstig dan bij vervolgonderzoeken
- Bij een langer interval tussen 2 onderzoeken kan borstkanker later gevonden worden en is het detectiecijfer hoger: het neemt met zo'n 0,15 toe per extra maand screeningsinterval.

## 6.1 Screeningsperformance

Om de screeningsperformance in beeld te brengen zijn voor dit hoofdstuk landelijke cijfers gebaseerd op een gedefinieerde set indicatoren uit het Datawarehouse borstkanker van IKNL gebruikt. De data zijn compleet tot en met 2017 (jaar van screening), maar voor meer recente jaren ontbreken data van bijvoorbeeld intervalkankers. In de meest recente 5-jaarsperiode waar data beschikbaar was (2013-2017) zijn er ruim 5 miljoen screeningsonderzoeken uitgevoerd. Er werden ruim 122 duizend vrouwen doorverwezen (screen +) en bij 35 duizend vrouwen werd borstkanker door screening ontdekt. Ruim 11 duizend borstkankers werden gediagnosticeerd buiten het BVO om (**Tabel 6.1**).

In de periode van 2004 tot 2013 steeg het detectiecijfer geleidelijk van 5,1 per 1000 tot 6,9 per 1000 deelnemers. In de periode 2013-2017 was het detectiecijfer bijna 7 per 1000 en vrij stabiel (**Figuur 6.1**). Het intervalkankercijfer was over de hele periode 2004-2017 vrijwel stabiel met 2,2 per 1000.

**Tabel 6.1.**  
Screeningsperformance in de periode 2013-2017

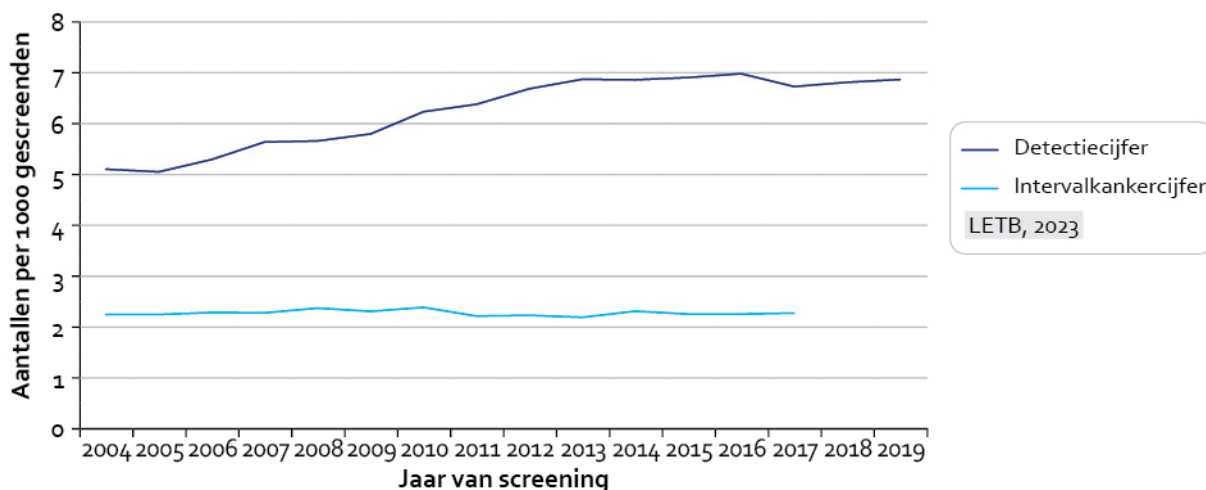
Testuitslag	Borstkanker +	Borstkanker –	Gescreend	PVV (%)	28,6%
Screen +	35.001 <sup>1</sup>	87.200	122.201	Verwijscijfer/1000	24,1
Screen –	11.053 <sup>2</sup>	4.947.286	4.958.339	Fout-positief/1000	17,2
	46.054	5.034.486	5.080.540	Detectiecijfer/1000	6,9
	Progr-Sens. 76,0%	Progr-Specif. 98,3%		Intervalkankers/1000	2,18
				Prevalentie/1000	9,1

PVV: positief voorspellende waarde

LETB, 2023

<sup>1</sup> Borstkanker ontdekt bij screening

<sup>2</sup> Borstkanker ontdekt buiten het bevolkingsonderzoek om



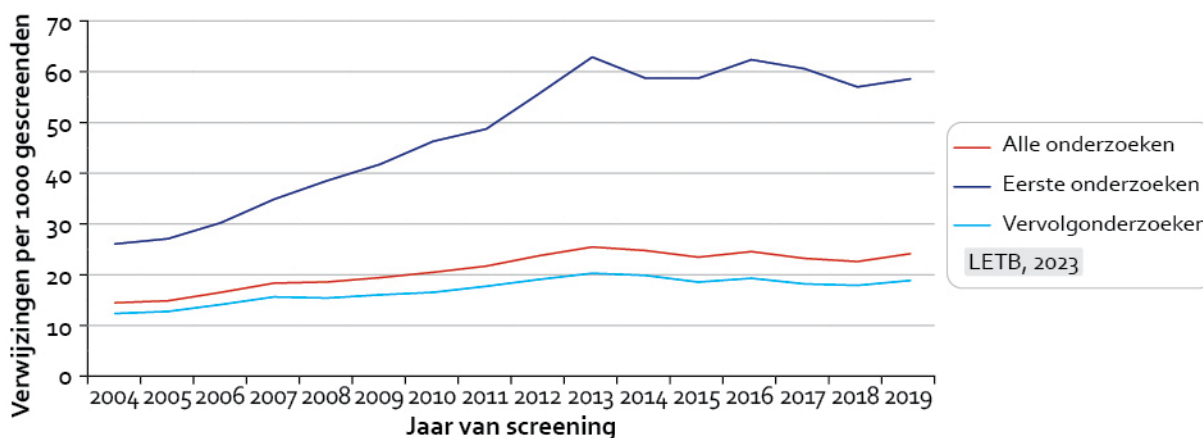
**Figuur 6.1.**  
Borstkankerdetectie en intervalkankercijfer per 1000 gescreenden over de tijd

## 6.2

## Screeningsperformance eerste vs. reguliere vervolgonderzoeken

Het is van belang om onderscheid te maken in de screeningsperformance tussen eerste vs. vervolgonderzoeken. Bij eerste onderzoeken zijn er (relatief) meer borstkankers aanwezig, omdat vrouwen nog niet eerder gescreend zijn. Tegelijkertijd is er nog geen eerder mammogram om het huidige mammogram mee te vergelijken. Daarom zal de screeningsperformance bij de eerste onderzoeken anders zijn dan bij reguliere vervolgonderzoeken (binnen 30 maanden sinds het vorige onderzoek).

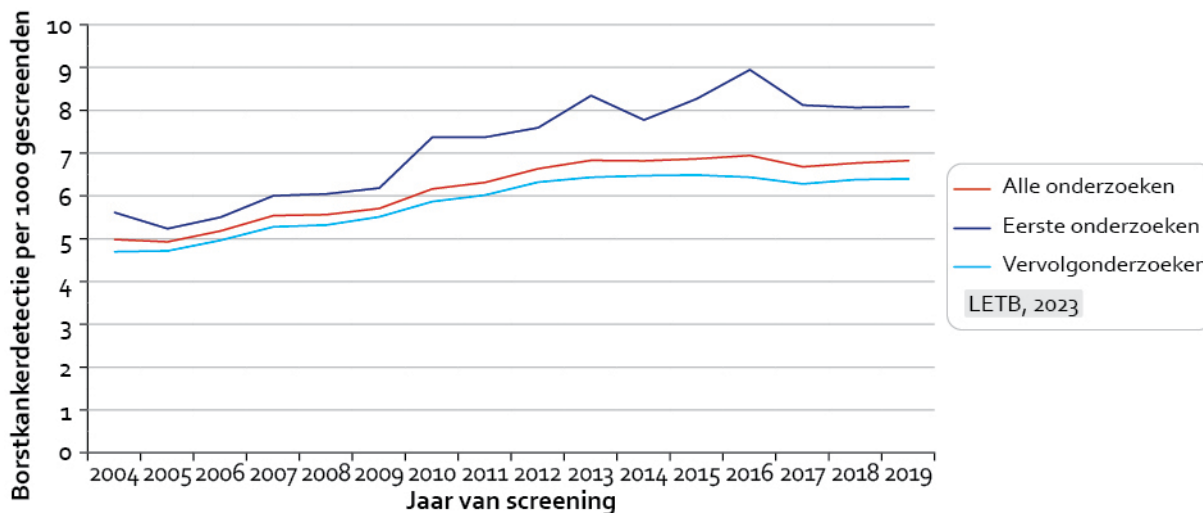
Het verwijscijfer van alle onderzoeken steeg over de tijd van 14 per 1000 in 2004 tot 24 per 1000 in 2019 (Figuur 6.2). Bij eerste onderzoeken was de stijging het grootst; meer dan een verdubbeling (van 26 per 1000 in 2004 tot 59 per 1000 in 2019), maar ook bij vervolgonderzoeken was er een substantiële stijging (van 12 per 1000 naar 18 per 1000). Ook hier zien we een stabilisatie in de trends vanaf 2013.



Figuur 6.2.

Verwijscijfer van eerste onderzoeken, vervolgonderzoeken en alle onderzoeken over de tijd

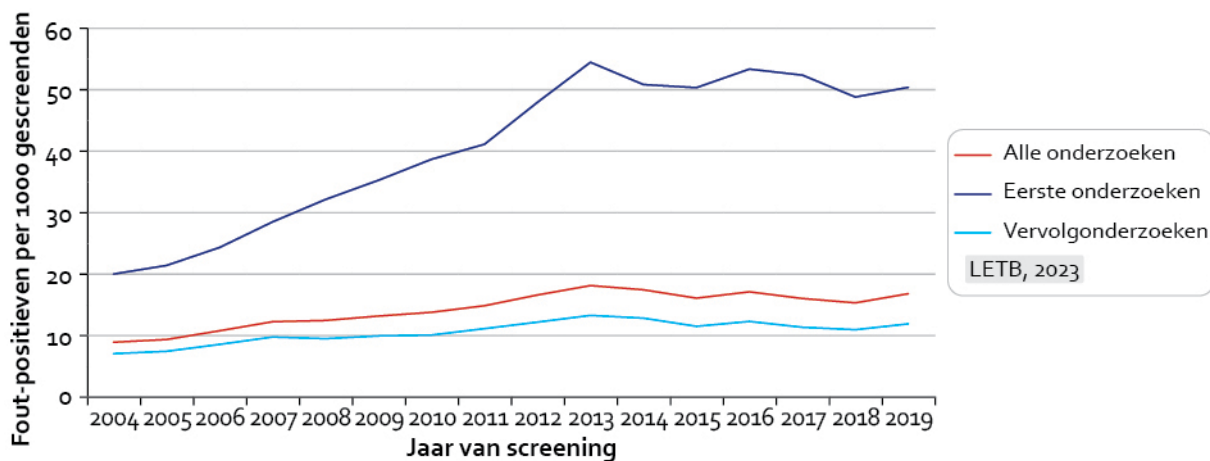
Met het toenemende verwijscijfer stegen ook de borstkankerdetectie en het aantal fout-positieve verwijzingen over de tijd (Figuur 6.3 & 6.4). Ook hier was de stijging het grootst voor eerste onderzoeken. De stijgende trends van verwijzing, aantal fout-positieve verwijzingen en detectie kunnen grotendeels verklaard worden door de overgang naar digitale mammografie. Verder hebben de herziening van de radiologische richtlijn voor verwijzing en een toename in de achtergrond incidentie van borstkanker ook bijgedragen aan de stijging van het verwijs-, en detectiecijfer.



Figuur 6.3.

Borstkankerdetectie bij eerste onderzoeken, vervolgonderzoeken en alle onderzoeken over de tijd

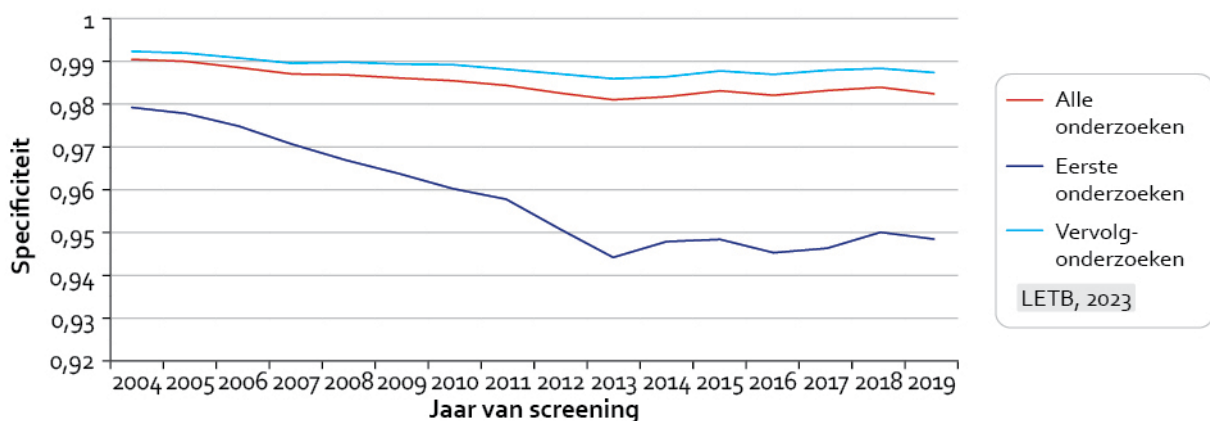




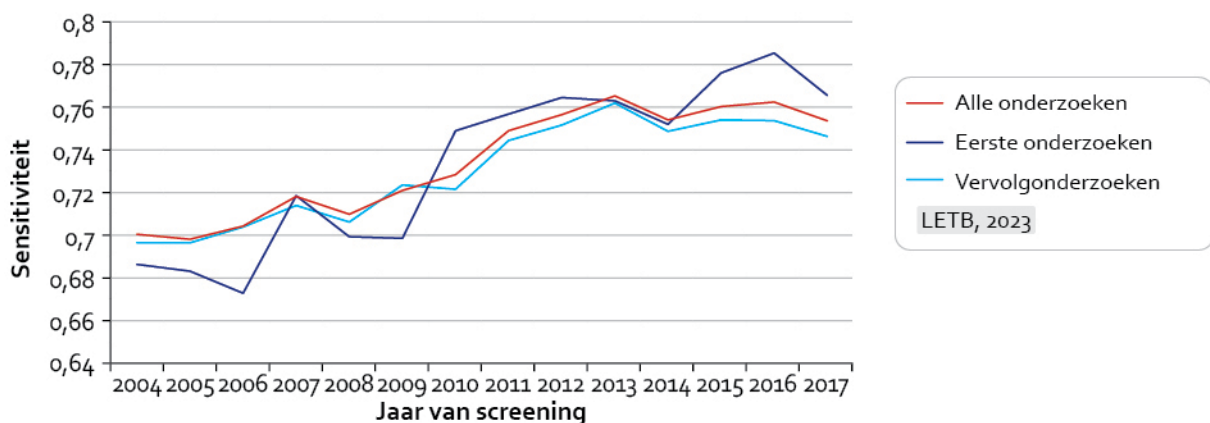
**Figuur 6.4.** Fout-positievcijfer van eerste onderzoeken, vervolgonderzoeken en alle onderzoeken over de tijd

Door het relatief hoge verwijscijfer bij de eerste onderzoeken, lag de programmaspecificiteit lager dan bij vervolgonderzoeken (in de periode 2013-2017: 94,7% vs. 98,7%). De specificiteit bij eerste onderzoeken is naar verhouding ook sterker gedaald dan bij vervolgonderzoeken, namelijk van 98,0% in 2004 naar 94,4% in 2013. In de periode erna lag de specificiteit rond de 95% (**Figuur 6.5**).

In de periode 2013-2017 was de waarde van de programmasensitiviteit van eerste onderzoeken vergelijkbaar met die van vervolgonderzoeken: 76,9% voor eerste onderzoeken en 75,4% voor vervolgonderzoeken (**Figuur 6.6**).



**Figuur 6.5.** Specificiteit van eerste onderzoeken, vervolgonderzoeken en alle onderzoeken over de tijd



**Figuur 6.6.** Sensitiviteit van eerste onderzoeken, vervolgonderzoeken en alle onderzoeken over de tijd

Als we kijken naar alle onderzoeken in de periode 2013-2017 was de borstkankerdetectie (terecht positieven (TP)) 6,9 per 1000 en het fout-positievencijfer (FP) 17,2 per 1000 (**Tabel 6.1 & 6.2**). De verhouding tussen borstkankerdetectie en een fout-positieve doorverwijzing is voor alle onderzoeken dus een ratio van 2,5 (**Tabel 6.2**). Dat betekent dat voor elke ontdekte borstkanker er 2,5 achteraf onterechte verwijzingen zijn geweest. De verhouding is minder gunstig voor eerste onderzoeken (6,3 fout-positieven per ontdekte borstkanker) dan voor vervolgonderzoeken (1,9 fout-positieven per ontdekte borstkanker). Ook is de verhouding iets verslechterd over de tijd van 1,8 in 2004 tot 2,4 in 2017. Echter in internationaal perspectief is deze ratio nog steeds gunstig. Zo rapporteerden verschillende studies uit Europa FP/TP ratio's variërend tussen 2,8 (gebaseerd op gegevens van voor de invoering van digitale mammografie) en 6,7 (Singh et al., 2016, Paci 2012, ECIBC, 2019). De Nederlandse ratio van 2,5 voor alle onderzoeken zit daar onder, wat erop wijst dat er in Nederland relatief minder vrouwen achteraf gezien onterecht verwezen worden.

**Tabel 6.2.**

Borstkankerdetectie (TP), fout-positieven (FP) en de verhouding FP/TP van eerste en vervolgonderzoeken in de periode 2013-2017

	FP/1000	TP/1000	FP/TP
Alle onderzoeken	17,2	6,9	2,5
Eerste onderzoeken	52,7	8,3	6,3
Vervolgonderzoeken	12,4	6,5	1,9

LETB, 2023

## 6.3

### Impact verlengde intervallen op detectie

Sinds enkele jaren is er binnen de gezondheidszorg, en binnen de screening naar borstkanker, een tekort aan Medisch Beeldvormings- en Bestralingsdeskundigen (MBB'ers). Het gevolg is dat er bij minder vrouwen borstfoto's gemaakt kunnen worden, vrouwen hierdoor later een uitnodiging ontvangen en het screeningsinterval oploopt. In **Tabel 6.3** is te zien dat het percentage vervolgonderzoeken met een interval tussen de 22 en 26 maanden door de jaren heen fluctueerde rond de 80%. In de periode 2014-2018 lag dit percentage rond de 85%, maar in 2019 nam het percentage aanzienlijk af tot 65%. In 2020 en 2021 lag dit percentage nog een stuk lager vanwege het stilleggen van het programma vanwege corona. Tussen 2013 en 2017 was het aantal screeningsonderzoeken met een interval tussen de 27 en 30 maanden minder dan 5%. In 2018 nam het percentage licht toe en in 2019 was het percentage substantieel hoger: 25%. Ook het percentage screeningsonderzoeken dat na meer dan 30 maanden plaatsvond was in 2019 iets hoger dan in de jaren daarvoor en was in 2020 en 2021 substantieel hoger.

Om te kijken wat het effect van een langer interval op borstkankerdetectie is, is data van IKNL gebruikt van alle vervolgonderzoeken die plaatsvonden tussen 2005 en 2018. De gegevens over 2019 konden niet gebruikt worden, omdat de detectiegegevens nog niet compleet waren. **Figuur 6.7** laat zien dat het detectiecijfer (het aantal TP-screeningsuitslagen per 1000 screeningsonderzoeken) toeneemt als het interval tussen twee screeningsrondes toeneemt. De onderzoeken met een interval van minder dan 20 maanden hebben het laagste detectiecijfer. De onderzoeken met een interval tussen de 22 en 26 maanden lijken een vergelijkbaar of iets toenemend detectiecijfer te hebben dat rond de 6 per 1000 ligt. Bij een interval tussen de 26 en 55 maanden neemt het detectiecijfer weer geleidelijk toe van 6 naar 10 borstkankers per 1000 onderzoeken. Gemiddeld genomen neemt het detectiecijfer met 0,15 toe per extra maand screeningsinterval. Een langer interval leidt naar verwachting ook tot meer intervalkankers, een later stadium en op termijn minder voorkomen sterfgevallen.

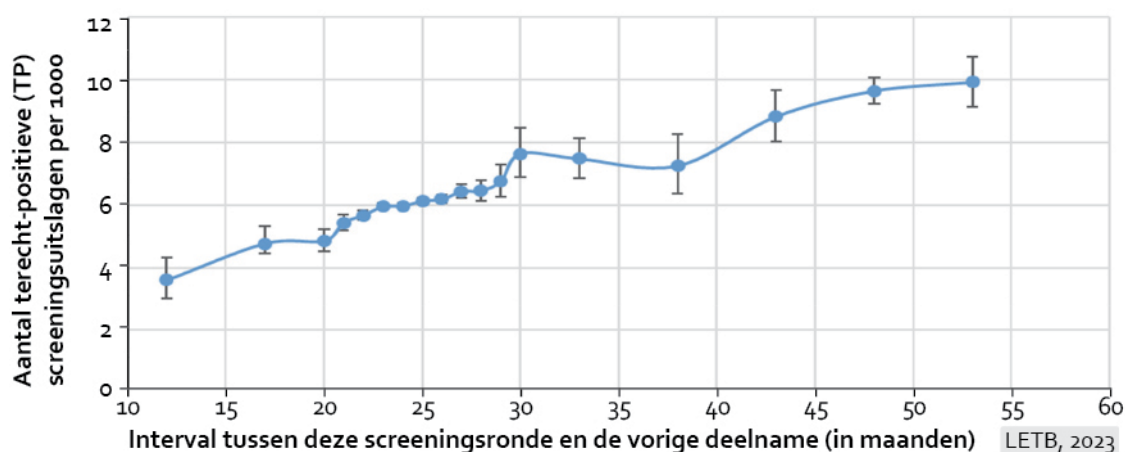
Tabel 6.3

Screeningsintervallen per kalenderjaar (2005-2021)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
n	780,255	773,639	802,187	807,000	805,404	849,494	875,770	893,072	908,400
<22 mnd	6%	6%	3%	4%	3%	4%	7%	10%	9%
22-26 mnd	83%	82%	81%	79%	81%	78%	77%	79%	81%
27-30 mnd	7%	8%	11%	13%	12%	13%	11%	6%	5%
>30 mnd	4%	4%	5%	4%	4%	5%	5%	4%	4%
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
n	883,965	910,858	909,326	918,275	875,029	819,142	*	*	
<22 mnd	6%	6%	7%	6%	5%	3%	3%	1%	
22-26 mnd	87%	86%	84%	86%	84%	65%	15%	1%	
27-30 mnd	3%	4%	4%	4%	6%	25%	33%	11%	
>30 mnd	4%	4%	5%	5%	5%	6%	49%	87%	

\* Gegevens uit monitor 2020/2021 betreffen het uitnodigingsinterval.

LETB, 2023

[Monitor bevolkingsonderzoek borstkanker 2020-2021 | RIVM](#)

Figuur 6.7.

Detectiecijfer (per 1000 screeningsonderzoeken) per screeningsinterval met bijbehorend betrouwbaarheidsinterval (95% BI)

## Referenties

European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. 2019. [https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/EtDs/ECIBC\\_GLS\\_EtD\\_double\\_reading.pdf](https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/EtDs/ECIBC_GLS_EtD_double_reading.pdf)

Paci E. Summary of the Evidence of Breast Cancer Service Screening Outcomes in Europe and First Estimate of the Benefit and Harm Balance Sheet. *J Med Screen* 2012;19:5-13.

Singh D, Pitkaniemi J, Malila N, Anttila A. Cumulative risk of false positive test in relation to breast symptoms in mammography screening: a historical prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159:305-13.

# 7

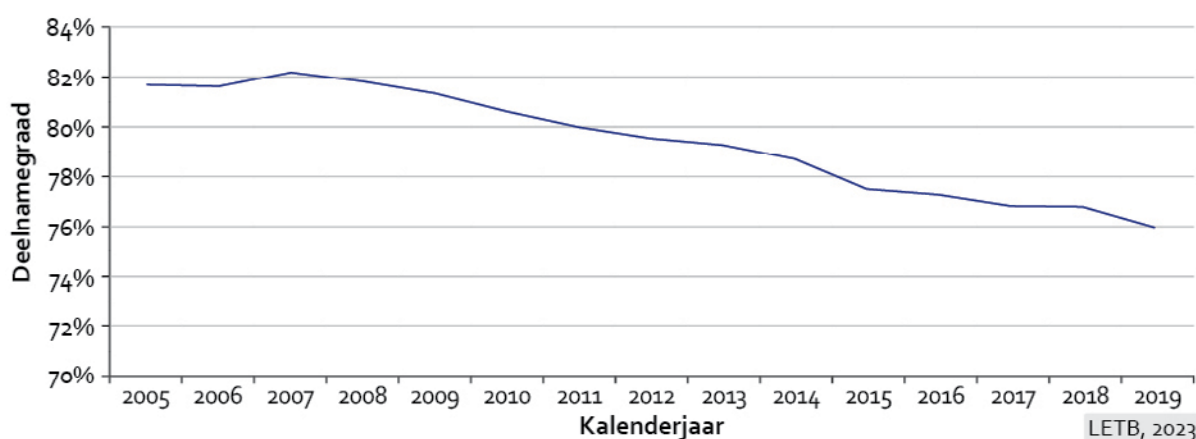
## Deelname

### Kernpunten

- Deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is in de afgelopen jaren licht gedaald naar 76,0% in 2019.
- De deelnamegraad is lager onder vrouwen met een lagere socio-economische status.
- In de corona-jaren nam de deelname af naar 71,2% van de uitgenodigde vrouwen in 2020 en 72,5% van de uitgenodigde vrouwen in 2021.
- Op leeftijd 55 en 60, neemt 54% van de Nederlandse vrouwen deel aan zowel het BVO voor borst-, baarmoederhals- als darmkanker.
- De informatiefolder bij de screeningsuitnodiging verhoogt de kennis van het bevolkingsonderzoek borstkanker en leidt tot meer positieve attitudes. Samen leidt dit tot meer geïnformeerde keuzes, vooral onder vrouwen die voor het eerst uitgenodigd worden voor het bevolkingsonderzoek.
- Impliciete attitudes lijken geen effect te hebben op de keuze om wel of niet deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek borstkanker.

## 7.1 Uitnodigingen en deelname

Deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker (BVO BK) is vrijwillig. Tussen 2015 en 2019 werden per jaar ongeveer 1,3 miljoen uitnodigingen verstuurd voor het bevolkingsonderzoek. Internationaal gezien is de deelname aan het bevolkingsonderzoek in Nederland relatief hoog, maar de laatste jaren is er een afnemende trend te zien. In **Figuur 7.1** is te zien dat de deelname langzaam afnam van ongeveer 82% tussen 2005 en 2008 naar 76% in 2019. In de jaren 2015 tot en met 2019 werden ongeveer 1 miljoen screeningstesten per jaar uitgevoerd. De afnemende deelname-trend zagen we ook al in voorgaande evaluatierapporten en heeft zich in de recente jaren doorgezet. Daardoor is de deelnamegraad dicht in de buurt gekomen van de minimaal gewenste deelnamegraad van 75%, zoals geadviseerd wordt door de Europese richtlijnen (Perry et al., 2006).



**Figuur 7.1**  
Deelnamegraad aan het bevolkingsonderzoek borstkanker van 2005 t/m 2019

Uit eerder onderzoek is gebleken dat vrouwen die eerder deelnamen aan het bevolkingsonderzoek borstkanker vaker deelnamen bij het ontvangen van een uitnodiging voor een latere ronde dan vrouwen die eerder niet deelnamen (Scaf-Klomp et al., 1995, Setz-Pels et al., 2013). Dit is ook terug te zien in de hoge percentages voor deelname-trouw die in de landelijke monitor worden genoemd (>90%). Het vermoeden is dat vrouwen niet bij elke uitnodiging opnieuw een expliciete keuze maken over deelname, maar dat ze uitgaan van de keuze die ze voorheen hebben gemaakt. Dit onderstreept het belang dat gehecht wordt aan de keuzes van de groep vrouwen die voor het eerst uitgenodigd worden voor het bevolkingsonderzoek. Deze keuzes kunnen immers leiden tot een reeks van wel of geen deelname in de toekomst.

### 7.1.1 Socio-economische status

De deelname aan het bevolkingsonderzoek borstkanker verschilt tussen groepen met een andere socio-economische status (SES). Een studie uit 2011 in screeningsregio Zuid keek naar deelname in verschillende SES groepen (Aarts et al., 2011). Hiervoor werden individuele SES data van CBS gebruikt over waarde van het huis en huishoudinkomen om SES te berekenen per postcode gebied (PC6). Deze studie vond dat, tussen 1998 en 2005, de deelnamegraad 79% was onder vrouwen met een lage SES score, 85% onder vrouwen met een gemiddelde SES score en 87% onder vrouwen met een hoge SES score ( $p < 0.001$ ). Dit verschil in deelnamegraad bleef zichtbaar na correctie voor leeftijd en kalenderjaar.

Meer recente data (2017-2019) over deelname op leeftijd 55, 60 en 65 jaar is ook gebruikt om te kijken naar de verschillen in deelname tussen SES-groepen. Hierbij werd SES berekend aan de hand van mediaan huishoudinkomen van het grotere (PC4) postcodegebied (Kregting et al., 2022). Bij een onderverdeling in vijf SES groepen van laag naar hoog, was de deelnamegraad respectievelijk

67%, 70%, 80%, 81% en 75%. Hier is dezelfde trend te zien als in de eerdere studie, met uitzondering van de lagere deelname in de hoogste SES groep. Deze groep is erg klein (<1%) en woont in een postcodegebied waar het mediaan huishoudinkomen extreem hoog is. De 'hoge SES' groep uit de eerdere studie komt overeen met de twee hoogste SES groepen uit deze recentere analyse.

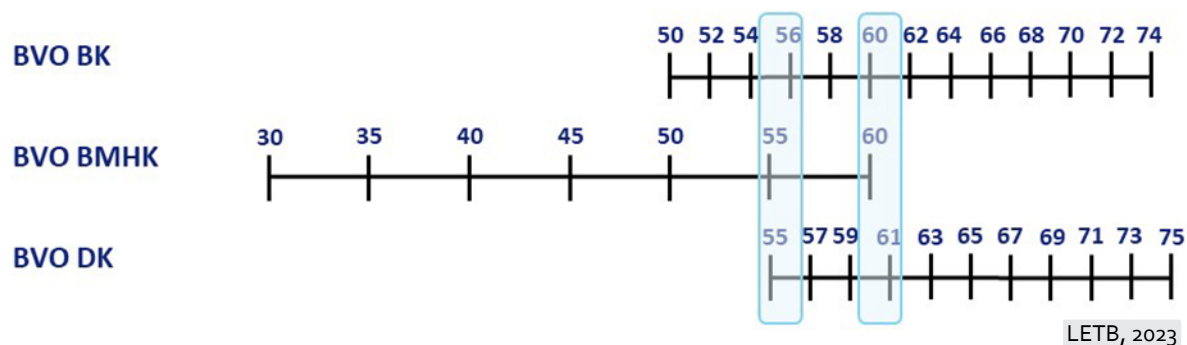
### 7.1.2 COVID-19

Op 16 maart 2020 is het bevolkingsonderzoek borstkanker per direct stilgelegd vanwege de COVID-19 pandemie. Vanaf half juni is het geleidelijk weer gestart. Dit gebeurde echter met een fors verlaagde capaciteit vanwege de afstands- en hygiënemaatregelen. De capaciteit nam geleidelijk aan toe tot ongeveer 80% in het najaar van 2020. Hierna nam de capaciteit nog maar licht toe, vanwege de overige corona-maatregelen en vanwege een krapte in personeel. Dit alles had tot gevolg dat er minder uitnodigingen werden verstuurd, minder mammogrammen konden worden gemaakt en het screeningsinterval tussen twee uitnodigingen opliep van gemiddeld twee jaar in de richting van drie jaar in 2022. In 2020 kon slechts 55,1% van de beoogde populatie worden uitgenodigd, werden er maar 539 duizend mammogrammen gemaakt en nam de deelnamegraad af naar 71,2% (Bron: IKNL). In 2021 nam het aantal uitnodigingen toe tot 87,6% van de beoogde populatie en werden 886 duizend mammogrammen uitgevoerd. De deelnamegraad in 2021 was licht toegenomen tot 72,5% (Bron: IKNL).

## 7.2

### Deelname aan meerdere bevolkingsonderzoeken

Naast het bevolkingsonderzoek borstkanker worden in Nederland vrouwen tijdens hun leven ook uitgenodigd voor de bevolkingsonderzoeken (BVO) naar baarmoederhalskanker (BMHK) en darmkanker (DK). Rond leeftijd 55 en 60 jaar worden vrouwen uitgenodigd voor alle drie de BVO's (Figuur 7.2). Een studie van LETB in samenwerking met LEBA (landelijke evaluatie team voor het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker) en LECO (landelijk evaluatie team voor bevolkingsonderzoek darmkanker) heeft gekeken naar de overlap in deelname aan de drie bevolkingsonderzoeken op deze leeftijden (Kregting et al., 2022).



**Figuur 7.2**

Leeftijden waarop vrouwen worden uitgenodigd voor een screeningstest per bevolkingsonderzoek. De lichtblauwe balk beschrijft de leeftijdsgroep waarin vrouwen voor alle drie de bevolkingsonderzoeken worden uitgenodigd.

Uit data van alle vrouwen die tussen 2017 en 2019 werden uitgenodigd voor de drie bevolkingsonderzoeken rond leeftijd 55 of 60 kwam naar voren dat 54% deelnam aan alle drie (Tabel 7.1). Verder nam ruim 22% deel aan twee bevolkingsonderzoeken, bijna 12% aan één en rond de 12% aan geen enkel bevolkingsonderzoek in beide leeftijdsgroepen. Deelname aan alleen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker was het laagst met 1,6%.

**Tabel 7.1**

Deelnamegraad per mogelijke combinatie van de drie bevolkingsonderzoeken op leeftijd 55 en 60

Deelname	BVO BK	BVO BMHK	BVO DK	%	
				Leeftijd 55	Leeftijd 60
3 BVO's	x	x	x	53,7%	54,1%
2 BVO's	x	x	-	5,3%	5,6%
	x	-	x	10,5%	11,9%
1 BVO	-	x	x	6,3%	5,2%
	x	-	-	5,6%	6,1%
	-	x	-	1,6%	1,6%
Geen deelname	-	-	x	4,5%	4,0%
	-	-	-	12,6%	11,6%

LETB, 2023

Aanvullende analyses lieten zien dat overlappende deelname het laagst was in de screeningsregio's Zuid-West en Midden-West en in de steden. Daarnaast was de overlappende deelname lager in de postcodegebieden waar het mediaan huishoudinkomen lager was. Deze analyse gaf een indicatie dat de deelname aan meerdere bevolkingsonderzoeken lager is onder vrouwen met een lagere SES. Er werd geen verschil gezien in overlappende deelname wanneer de drie uitnodigingen kort na elkaar ontvangen waren (binnen 3 maanden) ten opzichte van verder uit elkaar (meer dan 6 maanden uit elkaar).

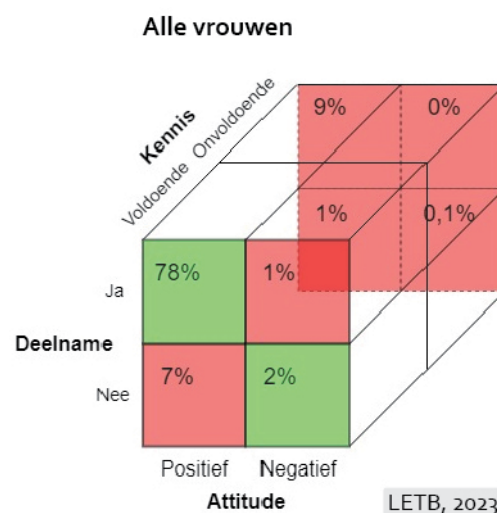
## 7.3

### Geïnformeerde keuze en impliciete attitudes

Het is belangrijk dat iedereen die wordt uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek een geïnformeerde keuze maakt om wel of niet deel te nemen. Volgens het multidimensionale model voor geïnformeerde keuze van Marteau et al. is een keuze geïnformeerd als iemand genoeg kennis heeft, een positieve attitude heeft en deelneemt aan het bevolkingsonderzoek óf als iemand genoeg kennis heeft, een negatieve attitude heeft en niet deelneemt aan het bevolkingsonderzoek (Marteau et al., 2001).

In een studie van het Erasmus MC in samenwerking met "Bevolkingsonderzoek Zuid-West (BOZW)" werd bij 988 vrouwen (50-75 jaar) onderzocht of zij een geïnformeerde keuze maakten wat betreft hun deelname aan het bevolkingsonderzoek borstkanker (Kregting et al., 2020). Aan de hand van vragenlijsten werd de kennis en attitude betreffende het bevolkingsonderzoek uitgevraagd. Daarnaast was deelname data beschikbaar over de eerst opvolgende screeningsronde waarvoor zij uitgenodigd waren.

Van alle respondenten bleek 89% voldoende kennis over het bevolkingsonderzoek borstkanker te hebben. Dit is te zien in het voorste grote vierkant in **Figuur 7.3** (78%, 1%, 7% en 2%). Daarnaast laat het figuur zien dat 78% de geïnformeerde keuze maakte om wel deel te nemen, (d.w.z. dat men voldoende kennis had, een positieve attitude had tegenover het bevolkingsonderzoek en deelnam) en 2% de

**Figuur 7.3**

Multivariabel figuur van geïnformeerde keuze (Groen: geïnformeerde keuze, Rood: geen geïnformeerde keuze)

De optelsom van de percentages wijkt af van 100% door afronding van de cijfers.

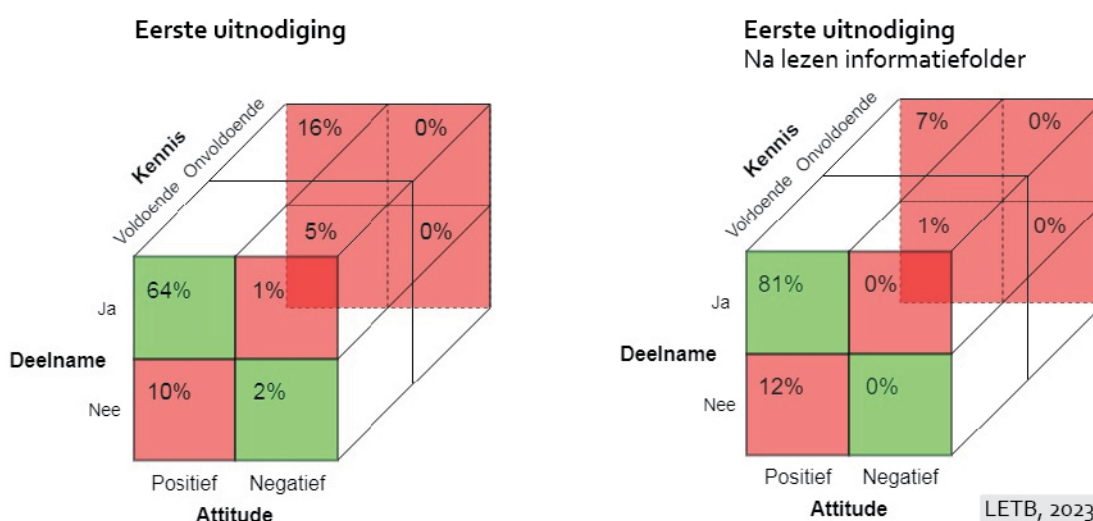
geïnformeerde keuze maakte om niet deel te nemen (zij hadden voldoende kennis, een negatieve attitude en deden niet mee). Verder maakte 8% een deelname keuze die niet overeen kwam met hun attitude (1% deelname: ja, attitude: negatief en 7% deelname: nee, attitude: positief) en had (afgerond) 11% onvoldoende kennis om een geïnformeerde keuze te maken (9%, 0%, 1% en 0,1%).

### 7.3.1 Informatiefolder

Als onderdeel van dit onderzoek kreeg een deel van de respondenten de RIVM informatiefolder over het bevolkingsonderzoek borstkanker uit 2018 te zien. Hierna had 94% van hen voldoende kennis over het bevolkingsonderzoek. Wat ook opviel was dat deze groep vaker een positieve attitude had dan de groep die de folder niet te zien had gekregen. Dit resulteerde in een hoger percentage geïnformeerde keuzes: 84% om wel deel te nemen en 2% om niet deel te nemen. Er was echter geen verschil tussen de groepen wat betreft deelname, maar mogelijk is dit te verklaren doordat iedereen uiteindelijk de folder ontvingen met de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek.

### 7.3.2 Eerste uitnodiging

Vrouwen die voor de eerste keer werden uitgenodigd hadden, voordat ze de informatiefolder ontvingen, minder vaak voldoende kennis dan vrouwen die al eerder waren uitgenodigd (80% i.p.v. 89%). Mede hierdoor was het percentage geïnformeerde keuzes in deze groep slechts 66% (64% om wel deel te nemen en 2% om niet deel te nemen). In het linker deel van **Figuur 7.4** is te zien dat 21% onvoldoende kennis (16%, 0%, 5% en 0%) had en dat 11% voldoende kennis had, maar een keuze maakte die niet overeenkwam met hun attitude (10% en 1%). Na het ontvangen van de informatiefolder steeg het percentage voor het eerst uitgenodigde vrouwen met voldoende kennis naar 93% (81%, 12%, 0% en 0%) en allen hadden een positieve attitude (rechter deel van **Figuur 7.4**). Hierdoor steeg het aantal geïnformeerde keuzes naar 81%.



**Figuur 7.4**

Geïnformeerde keuze in de groep van vrouwen die voor het eerst uitgenodigd werden voor (links) en na (rechts) het lezen van de folder.

(Groen: geïnformeerde keuze, Rood: geen geïnformeerde keuze)

De optelsom van de percentages wijkt af van 100% door afronding van de cijfers.

### 7.3.3 Expliciete en impliciete attitude

Attitudes zijn te onderscheiden in twee vormen; een expliciete en een impliciete attitude. Mensen zijn zich van hun expliciete attitude tegenover een bepaald onderwerp bewust en kunnen daarover spreken. Een impliciete attitude is latenter en heeft te maken met een automatische reactie op een onderwerp. Impliciete attitudes kunnen het gedrag beïnvloeden zonder dat iemand zich ervan bewust is en kunnen voor spontaan en automatisch gedrag zorgen. Iemand's impliciete attitude komt niet altijd overeen met zijn of haar expliciete attitude.



In de bovengenoemde studie is ook gekeken of er een verband was tussen de expliciete en impliciete attitudes met intentie voor deelname en werkelijke deelname, bevolkingsonderzoek gerelateerde kennis, opleidingsniveau, een geschiedenis van eerdere uitnodigingen, eerdere deelname en een eerdere verwijzing in het bevolkingsonderzoek. Hieruit kwam naar voren dat expliciete attitude sterk samenhangt met intentie tot deelname en matig samenhangt met werkelijke deelname. Opleidingsniveau hing zwak samen met expliciete attitude. Er werd geen enkel verband gevonden met impliciete attitudes en evenmin met intentie tot deelname of werkelijke deelname. Dit lijkt erop te wijzen dat de keuze om deel te nemen slechts wordt beïnvloed door de expliciete attitude en niet door de impliciete attitude. Dit zou betekenen dat men een 'bewuste' mening heeft over deelname en dat deze mening rationeel beïnvloed zou kunnen worden, bijvoorbeeld door informatieverstrekking.

## Referenties

- Aarts MJ, Voogd AC, Duijm LEM, et al. Socioeconomic inequalities in attending the mass screening for breast cancer in the south of the Netherlands—associations with stage at diagnosis and survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128:517-25.
- IKNL, Monitor bevolkingsonderzoek borstkanker 2020/2021, 2022.
- Kregting LM, Olthof EMG, Breekveldt ECH, et al. Concurrent participation in breast, cervical, and colorectal cancer screening in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2022;175:180-6.
- Kregting LM, van Ravesteyn NT, Spijker W, et al. Effects of a leaflet on breast cancer screening knowledge, explicit attitudes, and implicit associations. *Patient Educ Couns.* 2020;103:2499-507.
- Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect* 2001;4:99-108.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 2006.
- Scaf-Klomp W, van Sonderen FLP, Stewart R, et al. Compliance after 17 Years of Breast Cancer Screening. *J Med Screen* 1995;2:195-9.
- Setz-Pels W, Duijm LE, Coebergh JW, et al. Re-attendance after false-positive screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br J Cancer* 2013;109:2044-50.

# 8

## Cumulatieve kansen op screeningsuitkomsten

### Kernpunten

- Na deelname aan de eerste zeven screeningsrondes is de cumulatieve kans 9,1% op een fout positieve (FP) uitslag en 3,7% op een terecht positieve (TP) uitslag.
- Over een periode van 11 screeningsrondes worden cumulatieve kansen van 13,5% voor FP uitslagen en 7,1% TP uitslagen verwacht.
- Internationaal gezien is de cumulatieve kans op een FP uitslag relatief laag, terwijl de cumulatieve kans op een TP uitslag vergelijkbaar is. Dit wijst op een gunstige balans in FP uitslagen per TP uitslagen.
- Deelnemers die een FP uitslag ontvingen nemen minder vaak deel in de opvolgende screeningsronde. Dit effect is het meest zichtbaar wanneer de FP uitslag in ronde 1 is ontvangen en wordt minder sterk wanneer de FP uitslag in een latere ronde wordt ontvangen.
- Deelnemers die eerder een FP uitslag ontvingen hadden daarna vaker een screen-gedetectede borstkanker, interval kanker of nog een FP uitslag dan deelnemers die voorheen terecht negatieve uitslagen ontvingen.

## 8.1 Inleiding

Vaak wordt de kans op een bepaalde screeningsuitkomst beschreven voor deelname aan één ronde. Het hele bevolkingsonderzoek bestaat echter uit 13 opeenvolgende screeningsrondes. Vrouwen lijken bij de eerste ronde vaak een fundamentele keuze te maken of zij deel nemen of niet en blijven hierbij voor de komende rondes (zie hoofdstuk 7). Daarom is het belangrijk om hen te informeren over de risico's van deelname over meerdere rondes. Dit kan door naar de cumulatieve kansen te kijken op een fout positieve (FP) en terecht positieve (TP: screen-gedetecteerde borstkanker diagnose) uitslag na meerdere screeningsrondes.

Daarnaast kan er worden onderzocht of deze cumulatieve kansen verhoogd zijn voor deelnemers die in een eerdere ronde een FP-uitslag hebben gehad ten opzichte van deelnemers die steeds terecht negatieve (TN) uitslagen ontvingen.

### Screeningsuitkomsten

TP: terecht positieve test uitslag, ook wel screen-gedetecteerde borstkanker genoemd. Er werd een afwijking gezien op het mammogram waarna borstkanker werd gediagnosticeerd in de follow-up.

FP: fout positieve test uitslag. Er werd een afwijking gezien op het mammogram, maar geen borstkanker gediagnosticeerd in de follow-up.

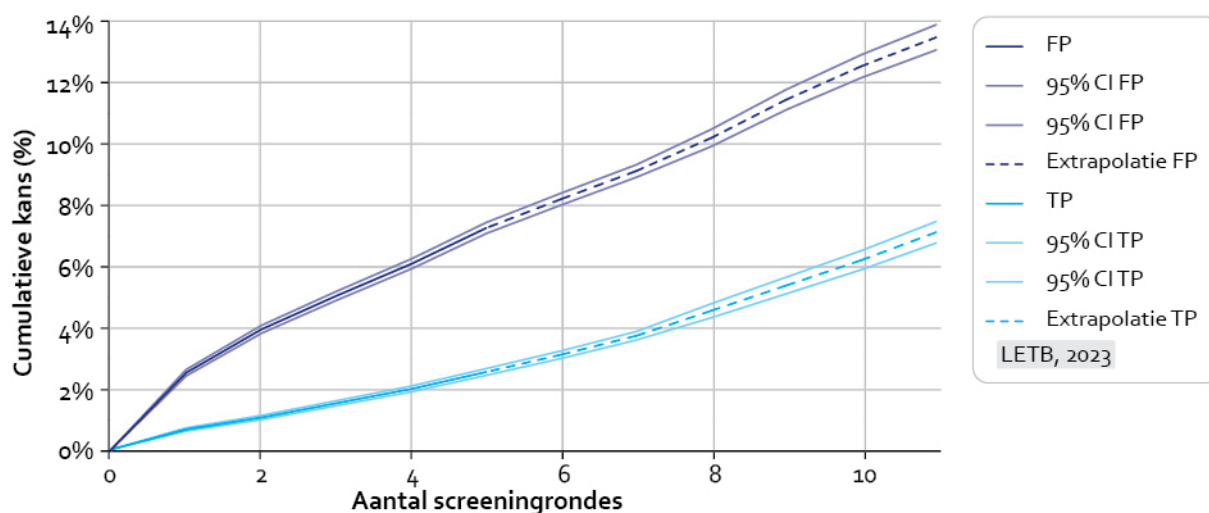
FN: fout negatieve test uitslag. Er werd geen afwijking gezien op het mammogram, maar de vrouw bleek toch borstkanker te hebben. Vaak wordt het aantal FN uitslagen gemeten als het aantal kankers dat gediagnosticeerd wordt binnen 30 maanden na een negatief screeningsmammogram.

TN: terecht negatieve test uitslag. Er werd geen afwijking gezien op het mammogram en er is inderdaad geen borstkanker.

## 8.2 Cumulatieve kans op een FP of TP uitslag

Voor deze studie zijn data verkregen over opvolgende screeningsonderzoeken in het bevolkingsonderzoek vanaf 2005 (Kregting et al). De populatie in deze dataset bestond uit vrouwen die in 2005 tussen de 49 en 59 jaar oud waren. Met deze data konden cumulatieve kansen op screeningsuitkomsten over maximaal zeven rondes aan borstkankerscreening berekend worden specifiek voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Door extrapolatie kon dit verlengd worden tot elf rondes.

Uit de analyses bleek dat de cumulatieve kans op een FP verwijzing 9,1% was en op een TP verwijzing 3,7% na zeven screeningsrondes (**Figuur 8.1**). Na elf rondes werden cumulatieve kansen van 13,5% op een FP uitslag en 7,1% op een TP uitslag geschat. Deze kansen komen wat hoger uit dan die uit eerdere



**Figuur 8.1**  
Cumulatieve kansen over meerdere rondes van het BVO BK

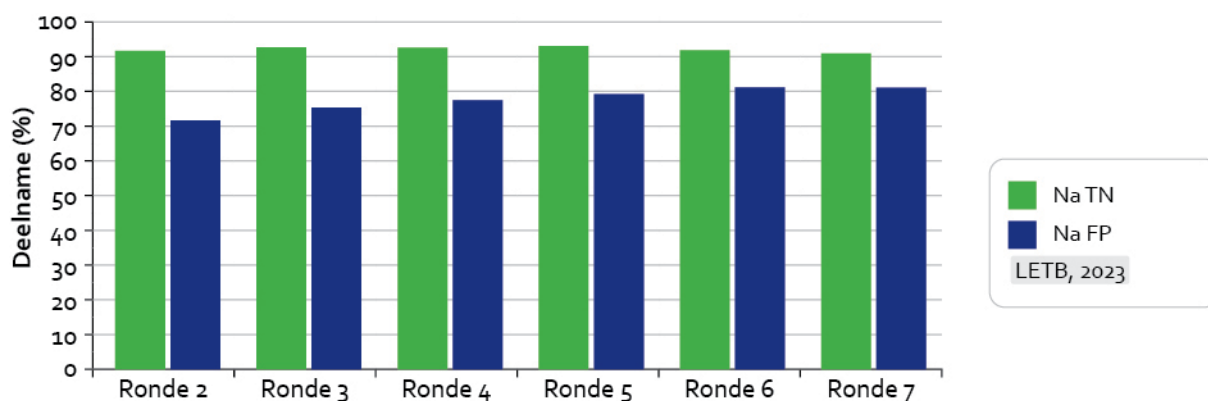
analyses die in het LETB rapport XIV in 2019 zijn gepubliceerd. Dit verschil is te verklaren doordat er nu een andere analysetechniek is gebruikt waarbij alleen de data van personen werden geanalyseerd die alle rondes hadden deelgenomen. Een studie van Otten et al. voorspelde cumulatieve kansen van 16,1% op een FP uitslag en 7,1% op een TP uitslag na dertien screeningsrondes (Otten et al., 2013). De huidige analyses laten na elf rondes een kans van 13,5% zien op een FP uitslag wat in lijn lijkt te liggen met een kans van 16,1% na dertien rondes. Echter, de kans op een TP uitslag is in de huidige studie na elf rondes even hoog als na dertien rondes in de studie van Otten. Dit verschil lijkt te verklaren door een toename in de incidentie van borstkanker in de huidige populatie ten opzichte van de populatie in de studie van Otten.

Internationaal gezien zijn de cumulatieve kansen op een FP uitslag, zoals berekend in de huidige studie, relatief laag. Zo vonden Europese studies cumulatieve kansen over tien screeningsrondes van tussen de 8% en 23% (Singh et al., 2016, Roman et al., 2014, Salas et al., 2011, Njor et al., 2007). Alleen de cumulatieve kansen van 8% uit een studie in Funen, Denemarken was lager dan de 12,6% die in de huidige studie werd gevonden na 10 rondes (Njor et al., 2007). De andere studies in Finland, Noorwegen, Spanje en Kopenhagen, Denemarken vonden hogere percentages. Een waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat het verwijscijfer in Nederland lager ligt dan in deze landen en regio's, waardoor er minder FP resultaten zijn.

De Finse studie keek ook naar de cumulatieve kansen op een TP uitslag en vond een kans van 3,4% na zeven rondes en 5,7% na tien rondes (Singh et al., 2016). Een Spaanse studie vond dat de cumulatieve kans op een TP uitslag na zeven screeningsrondes varieerde tussen de 2,6% en 6,1% afhankelijk van de familiegeschiedenis met borstkanker en eerdere benigne borstziekte (Román et al., 2014). Het gewogen gemiddelde van deze groepen kwam uit op een cumulatieve kans van 3,0%. De kans op een screen-gedetecteerde borstkanker diagnose in Finland of Spanje is dus iets lager dan in Nederland. De combinatie van een relatief lage cumulatieve kans op een FP uitslag en een relatief hoge cumulatieve kans op een TP uitslag in het bevolkingsonderzoek resulteert in een gunstige verhouding tussen FP en TP uitslagen wat positief is voor de balans in voor- en nadelen.

### 8.3 Deelname en kansen na eerdere FP uitslag

Van de deelnemers die een FP uitslag kregen, nam in de ronde daaropvolgend slechts 72-81% deel, terwijl van de deelnemers met een TN uitslag 91-93% deelnam. Hierbij was te zien dat het verschil in deelname het grootst was wanneer de FP uitslag in de eerste ronde van het BVO BK verkregen was en kleiner werd naarmate de FP uitslag in latere rondes werd ontvangen (**Figuur 8.2**). Een eerdere studie van Setz-Pels liet zien dat een deel van de personen die niet meer deelnam aan het bevolkingsonderzoek na een FP uitslag wel regelmatig onderzocht werd op borstkanker in het ziekenhuis. Mogelijk blijft een deel van de niet deelnemende FP populatie nog langdurig onder controle m.b.v. klinische mammografie.



**Figuur 8.2**  
Deelname in rondes 2 t/m 7 na een TN of FP uitslag in de voorgaande ronde

Echter, personen met een FP uitslag die daarna weer deelnamen aan het bevolkingsonderzoek kregen 1,59 keer vaker een TP uitslag en 1,66 keer vaker een intervalkanker (FN uitslag) (zie **Tabel 8.1**). Daarnaast kregen zij bijna twee keer zo vaak een FP uitslag in deze vervolgrondes (factor 1,96). Hieruit blijkt dat deelnemers die een FP uitslag hebben gehad een hoger risico lijken te hebben om later te worden gediagnosticeerd met borstkanker. Echter deze groep neemt minder vaak deel aan latere rondes, waardoor een borstkanker mogelijk pas later gediagnosticeerd wordt.

**Tabel 8.1**  
Screeningsuitslagen in de rondes na een TN of FP uitslag

Uitslag in ronde 2 t/m 7 per 1000 screeningtests	FP	TP	Interval kanker	BK (TP + interval kanker)
<b>Na TN</b>	34,6	16,5	5,0	21,5
<b>Na FP</b>	67,8	26,1	8,2	34,3
<b>Factor (FP/TN)</b>	1,96	1,59	1,66	1,60

LETB, 2023

## Referenties

- Njor SH, Olsen AH, Schwartz W, et al. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen* 2007;14:94-7.
- Otten JDM, Fracheboud J, den Heeten GJ, et al. Likelihood of early detection of breast cancer in relation to false-positive risk in life-time mammographic screening: population-based cohort study. *Ann Oncol* 2013;24:2501-6.
- Román M, Quintana MJ, Ferrer J, et al. Cumulative risk of breast cancer screening outcomes according to the presence of previous benign breast disease and family history of breast cancer: supporting personalised screening. *Br J Cancer* 2017;116:1480-5.
- Roman M, Skaane P, Hofvind S. The cumulative risk of false-positive screening results across screening centres in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Eur J Radiol* 2014;83:1639-44.
- Salas D, Ibáñez J, Román R, et al. Effect of start age of breast cancer screening mammography on the risk of false-positive results. *Prev Med*. 2011;53:76-81.
- Singh D, Pitkaniemi J, Malila N, Anttila A. Cumulative risk of false positive test in relation to breast symptoms in mammography screening: a historical prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159:305-13.
- Setz-Pels W, Duijm LE, Coebergh JW, et al. Re-attendance after false-positive screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br J Cancer* 2013;109:2044-50.
- Kregting LM, van Ravesteyn NT, Chootipongchaivat S, Heijnsdijk EAM, Otten JDM, Broeders MJM, de Koning HJ. Cumulative risks of false positive recall and screen-detected breast cancer after multiple screening examinations. *Int J Cancer*. 2023 Apr 10. doi: 10.1002/ijc.34530.

# 9

## Kosteneffectiviteit

### Kernpunten

- Een screeningsonderzoek naar borstkanker kostte in de periode 2013-2019 ca. €65-€70.
- In 2020 werden vanwege COVID veel minder onderzoeken uitgevoerd, waardoor de kosten per onderzoek dat jaar veel hoger uitkwamen op €111.
- Het huidige programma heeft een gunstige verhouding tussen kosten en effecten, maar vanuit een kosteneffectiviteitsperspectief zijn achteraf nog betere alternatieven gevonden.
- Mogelijke alternatieven voor het huidige programma zijn overgaan naar een langer interval, gecombineerd met een eerdere startleeftijd. Voor de subgroep van vrouwen met zeer dicht borstweefsel (zo'n 8% van de screeningspopulatie) kan screening met MRI leiden tot een substantiële afname in het aantal borstkankersterfgevallen, tegen redelijke kosten.

## 9.1 Kosten borstkankerscreening

Het aantal screeningsonderzoeken nam licht toe tussen 2012 en 2017. In 2018 en 2019 zijn er minder screeningsonderzoeken uitgevoerd, vanwege een tekort aan personeel. In 2020 zijn er veel minder onderzoeken uitgevoerd door het tijdelijk stopzetten van het programma vanwege COVID.

Tussen 2012 en 2019 zijn de kosten per onderzoek vrij stabiel gebleven en varieerden tussen €65 en €70 (**Tabel 9.1**). In 2020 lagen de kosten per onderzoek ineens een stuk hoger (€111), veroorzaakt door het kleiner aantal onderzoeken dat werd uitgevoerd.

De totale kosten voor screening namen tussen 2012 en 2017 toe van €64,6 tot €69,8 miljoen om vervolgens licht te dalen tot €66,0 miljoen in 2019. In 2020 waren de kosten 59,2 miljoen. Over dezelfde periode (2012-2020) nam de consumentenprijsindex met 13% toe (bron: CBS).

**Tabel 9.1.**

De gemiddelde kosten per screeningsonderzoek, het aantal onderzoeken en de totale kosten

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kosten per onderzoek (€)	64,05	65,05	66,06	66,30	67,01	67,82	70,11	66,26	110,96
Aantal onderzoeken	1.007.966	1.017.596	996.080	1.023.449	1.021.388	1.029.097	978.833	996.447	533.256
Totale kosten screening (mln. €)	64,6	66,2	65,8	67,9	68,4	69,8	68,6	66,0	59,2

LETB, 2023

## 9.2 Effecten (utiliteiten)

Voor het bepalen van de kosteneffectiviteit, zijn niet alleen de kosten van belang, maar ook de effecten. Effecten kunnen worden uitgedrukt in gewonnen levensjaren en *quality-adjusted life years* (QALY's). QALY's drukken het aantal extra levensjaren die een interventie oplevert uit, gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven in die jaren. Om QALY's uit te rekenen worden utiliteitsscores toegepast. Daarbij worden de gewonnen levensjaren vermenigvuldigd met de utiliteit. Op basis van vragenlijsten kan een utiliteitsscore worden berekend. De utiliteit is de waardering voor de kwaliteit van de gezondheidstoestand. Deze utiliteit kan variëren van 0 (dood) tot 1 (perfecte gezondheid). Disutiliteiten geven de afname weer ten opzichte van een perfecte gezondheidstoestand (1-utiliteit).

Voor het berekenen van QALY's worden in het Microsimulation Screening Analysis (MISCAN) model verschillende utiliteiten, met bijbehorende duren, aangenomen. Voor de gezondheidstoestand zonder borstkanker is een utiliteit van 0,858 gebruikt o.b.v. een studie van Versteegh et al. (2016). Op basis van een studie van Stout et al. (2006), zijn er disutiliteiten van 10%, 25% en 40% gebruikt voor respectievelijk DCIS/kleine tumoren, grotere tumoren en metastase (**Tabel 9.2**). Voor screeningdeelname is een disutiliteit van 0,006 voor 1 week toegepast. Voor een positieve uitslag is een disutiliteit van 0,105 voor 5 weken toegepast (de Haes et al., 1994).

**Tabel 9.2.**  
Utiliteiten en bijbehorende duren

Gezondheidstoestand	Utiliteit	Tijdsduur
Geen borstkanker	0,858	n.a.
Na het ondergaan van screening	0,853*	1 week
Na een positieve screeningsuitslag	0,768#	5 weken
DCIS/kleine tumoren	0,772	2 jaar
Grotere tumoren	0,644	2 jaar
Metastase	0,515	Tot aan overlijden
Dood	0	

\*gebaseerd op disutiliteit van 0,006:  $(0,858 - 0,006 * 0,858)$

# gebaseerd op disutiliteit van 0,105:  $(0,858 - 0,105 * 0,858)$

LETB, 2023

### 9.3 Kosteneffectiviteit van het huidige programma en alternatieve scenario's

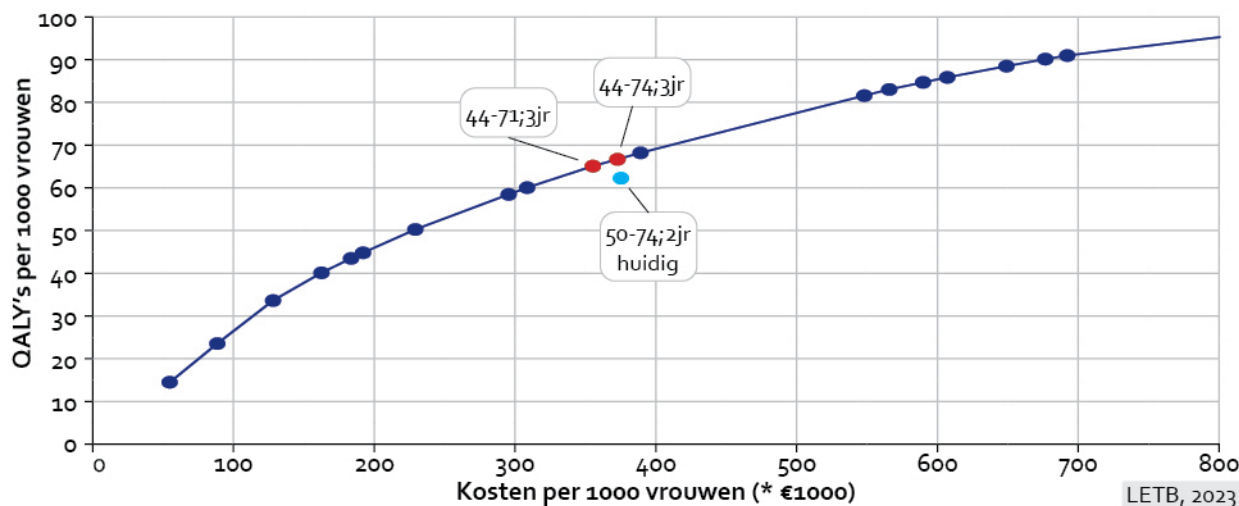
Om te kunnen bepalen hoe de kosten van screening zich verhouden tot de effecten, kan een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd worden. In zo'n kosteneffectiviteitsanalyse worden de kosten en effecten van een situatie met screening en een situatie zonder screening met elkaar vergeleken. De uitkomst wordt uitgedrukt in het bedrag dat één gewonnen levensjaar (of QALY) kost. Hoe lager dit bedrag, des te kosten-effectiever is de screening.

De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker werd eerder geschat op ongeveer €5.000 per gewonnen levensjaar (verdiscontering van zowel kosten als effecten met 3,5% per jaar) (LETB rapport XIV). Deze schatting werd gemaakt met behulp van het MISCAN model. Recente veranderingen in risico op borstkanker, verbeteringen in behandelingen en screening kunnen er voor hebben gezorgd dat de balans tussen voor- en nadelen van screening is veranderd en dat de huidige screeningstrategie niet langer optimaal is. Met MISCAN is daarom een uitgebreide set van 920 screeningstrategieën gesimuleerd voor de huidige situatie in Nederland en is de kosteneffectiviteit bepaald.

Uitgaande van een conservatieve betalingsbereidheidsdrempel van € 20.000 per gewonnen QALY, zou tweejaarlijkse screening voor de leeftijd van 40 tot 76 jaar het meest kosteneffectief zijn. Deze strategie resulteerde echter in meer overdiagnoses en fout-positieve (FP) resultaten, en vereiste een hogere screeningcapaciteit dan de huidige strategie. De huidige Nederlandse strategie (tweejaarlijkse screening voor 50- tot 74-jarigen) was in de buurt van, maar niet op de efficiëntiegrens (**Figuur 9.1**). Dit betekent dat er andere strategieën zijn die meer effect opleveren en minder geld kosten. Deze alternatieven waren driejaarlijkse screening van 44 tot 71 of 74 jaar. Deze strategieën resulteerden in respectievelijk 5% en 7% meer gewonnen QALY's, terwijl de kosten 5% en 1% lager waren (Kregting et al., 2022).

Concluderend, het huidige programma heeft een gunstige verhouding tussen kosten en effecten, maar is niet optimaal vanuit een kosteneffectiviteitsperspectief. Mogelijke alternatieven voor de hele bevolking zijn overgaan naar een langer interval, gecombineerd met een eerdere startleeftijd.





**Figuur 9.1**

Effecten (gewonnen QALY's) en kosten van verschillende screeningsscenario's per 1000 vrouwen  
 3jr: driejaarlijkse screening  
 2jr: tweejaarlijkse screening

## 9.4

### Vrouwen met zeer dicht borstweefsel

Zowel nationaal als internationaal was er de afgelopen jaren veel aandacht voor aanvullende screening voor vrouwen met (zeer) dicht borstweefsel met (o.a.) MRI. De DENSE-studie onderzoekt aanvullende screening met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel en een negatief mammogram (Veenhuizen et al., 2021, Bakker et al., 2019, Emaus et al., 2015). In de MRI-groep werden significant minder intervalkankers gevonden dan in de controlegroep (Bakker et al., 2019). Er waren echter ook meer fout-positieve verwijzingen in de MRI-groep dan in de controlegroep en de kosten van het uitvoeren van een MRI zijn hoger (€272).

Resultaten van de eerste en tweede ronde van de DENSE studie zijn gebruikt in het MISCAN model om de kosteneffectiviteit van (aanvullende) MRI screening te schatten (Geuzinge et al., 2021). Gegevens uit de DENSE-studie werden gebruikt om het MISCAN-borstmodel te kalibreren en een groep vrouwen met zeer dicht borstweefsel te modelleren, met een hoger risico om borstkanker te ontwikkelen en een lagere sensitiviteit van mammografie. Screeningsstrategieën met verschillende intervallen en combinaties van mammografie en MRI werden gemodelleerd, allemaal beginnend op de leeftijd van 50 en stoppend op de leeftijd van 74 jaar. De huidige screening voor deze vrouwen, resulteerde in 69 screen-gedetectede tumoren en 43 borstkankerdoden (11 voorkomen sterfgevallen) per 1000 vrouwen. Met de toevoeging van MRI hieraan, werden er 28 additionele tumoren screen-gedetectedeerd en waren er 8 minder borstkankerdoden (dus 19 voorkomen sterfgevallen in totaal). Alle strategieën die als 'efficiënt' beschouwd werden, bestonden enkel uit MRI screening en geen mammografie. Wanneer we een drempelwaarde van € 20.000 per gewonnen QALY toepasten, dan was MRI met een interval van vier jaar de meest kosteneffectieve screeningsstrategie. Voor deze strategie werden de incrementele effecten vs. de incrementele kosten (ICER) geschat op €15.620 per gewonnen QALY. Wanneer een hogere drempelwaarde werd toegepast, dan was MRI met een interval van drie jaar ook kosteneffectief (ICER: €37.181 per gewonnen QALY). Wanneer men liever wil vasthouden aan een screeningsinterval van twee jaar, dan zou altemeerend mammografie en MRI een goed alternatief zijn, hoewel deze strategie niet als efficiënt wordt beschouwd. De kosteneffectiviteitsratio's werden het meeste beïnvloed door de prijs van MRI screening.

Kortom, voor de subgroep van vrouwen met zeer dicht borstweefsel kan screening met MRI leiden tot een substantiële afname in het aantal borstkankersterfgevallen, tegen redelijke kosten.

## 9.5 Tomosynthese

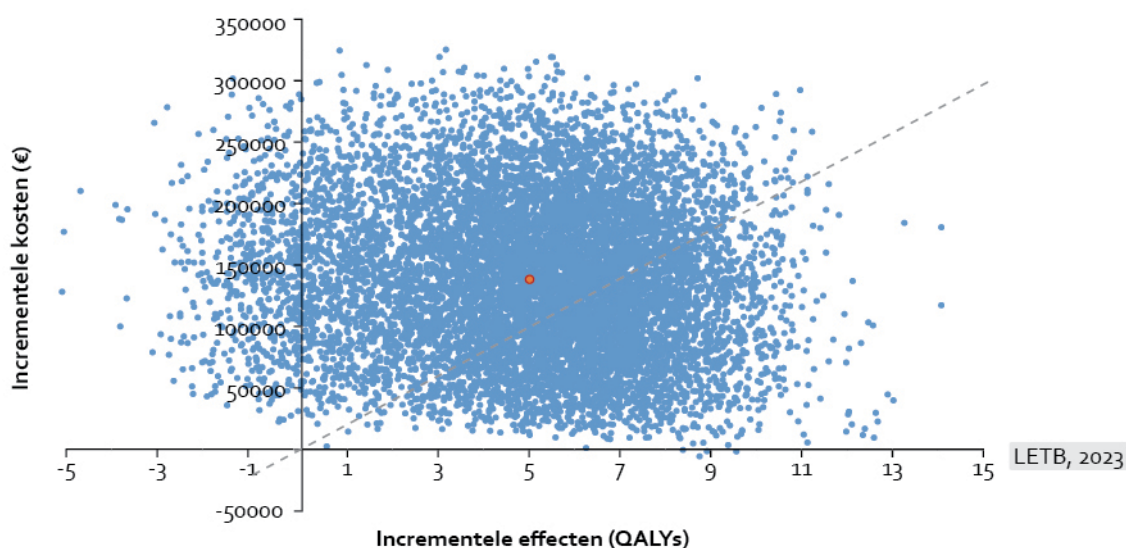
De huidige mammografen hebben de mogelijkheid zowel 2D mammografie als tomosynthese (3D mammografie) uit te voeren. Tomosynthese lijkt een veelbelovende techniek die ingevoerd zou kunnen worden in het bestaande bevolkingsonderzoek ter vervanging van digitale mammografie. Een recente meta-analyse vond een hogere kankerdetectie met tomosynthese dan met digitale mammografie, maar het effect op intervalkankers is niet eenduidig (Houssami et al., 2021). Bovendien zijn gegevens over langetermijneffecten nog erg schaars.

Na het uitbreiden van MISCAN met de voor tomosynthese specifieke modelparameters (vanuit de literatuur en experts), is de kosteneffectiviteit van tomosynthese ten opzichte van huidige screening met digitale mammografie berekend (Sankatsing et al., 2020). Hierbij is uitgegaan van een tweejaarlijks screeninginterval en tomosynthese screening tussen leeftijd 50 en 74, zoals in het huidige programma.

Met modelanalyses hebben we geschat dat eens in de twee jaar screenen met tomosynthese tussen leeftijd 50 en 74 jaar zal leiden tot 13 additioneel gewonnen levensjaren per 1000 vrouwen (7% toename), t.o.v. digitale mammografie, 0,9 additioneel voorkomen borstkankerdoden per 1000 vrouwen (6% toename) en 4 fout-positieve bevindingen minder per 1000 vrouwen (2% afname).

Er wordt minder waarde gehecht aan kosten en effecten naarmate ze verder in de toekomst liggen. Daar wordt rekening mee gehouden door de uitkomsten te disconteren. De gemiddelde extra kosten van tomosynthese, vergeleken met digitale mammografie, zijn (met 3,5% per jaar verdisconteerd) €137.555 per 1000. De gemiddelde additionele effecten bedragen (met 3,5% per jaar verdisconteerd) 5 gewonnen levensjaren per 1000 vrouwen. Beide uitkomsten laten een behoorlijke spreiding zien (**Figuur 9.2**) en resulteren in een gemiddelde ICER van €27.023 per gewonnen levensjaar.

Onze analyses ondersteunen dat de invoering van tomosynthese in Nederland zou kunnen leiden tot een toename van het aantal voorkomen sterfgevallen en gewonnen levensjaren. Het is echter waarschijnlijk dat de invoering ook gepaard zal gaan met een toename in kosten. Met name de kosten van tomosynthese screening veroorzaken een groot deel van de onzekere toename in totale kosten.



**Figuur 9.2.**

Additionele kosten en effecten van tomosynthese vs. digitale mammografie. Op de x-as staat het incrementale effect (QALYs) en op de y-as de incrementale kosten (beide verdisconteerd met 3,5%). Elk punt geeft de resultaten weer van 1 modelrun met een bepaalde combinatie van inputparameters. In totaal zijn er 10.000 punten (modelruns). De rode punt geeft de gemiddelde resultaten weer. De geschatte uitkomsten van punten (modelruns) in het vlak rechtsonder de grijze gestippelde lijn zijn kosteneffectief.

Kortom, er bestaat nog behoorlijke onzekerheid rondom de kosten en effecten van borstkanker-screening met tomosynthese. Aanvullend onderzoek waarbij de kosten van tomosynthese in een screeningssetting beter in kaart worden gebracht, waarin verschillende leesstrategieën worden onderzocht en waarin meerdere screeningsrondes worden meegenomen om de effectiviteit van tomosynthese beter te bepalen, is daarom van belang en zal de komende jaren uitgevoerd worden.

## Referenties

- Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2091-102.
- Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PHM, et al. MR imaging as an additional screening modality for the detection of breast cancer in women aged 50–75 years with extremely dense breasts: the DENSE trial study design. *Radiology*. 2015;277(2):527-37.
- Geuzinge HA, Bakker MF, Heijnsdijk EAM, et al. Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance Imaging Screening for Women With Extremely Dense Breast Tissue. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(11):1476-83.
- de Haes JC, de Koning HJ, van Oortmarssen GJ, et al. The impact of a breast cancer screening programme on quality-adjusted life-years. *Int J Cancer* 1991;49(4):538-44.
- Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer* 2021;148:14-23.
- Kregting LM, Sankatsing VDV, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Finding the optimal mammography screening strategy: A cost-effectiveness analysis of 920 modelled strategies. *Int J Cancer*. 2022 Jul 15;151(2):287-296.
- Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, et al. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. *Radiology*. 2020;297(1):40-8.
- Stout NK, Rosenberg MA, Trentham-Dietz A, et al. Retrospective cost-effectiveness analysis of screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(11):774-82.
- Veenhuizen SGA, de Lange SV, Bakker MF, et al. Supplemental breast MRI for women with extremely dense breasts: results of the second screening round of the DENSE trial. *Radiology*. 2021;299(2):278-86.
- Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, et al. Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D. *Value in Health*. 2016;19(4):343-52.

# 10

Epiloog – balans opmaken & toekomstige ontwikkelingen

**10.1****Effecten van het huidige bevolkingsonderzoek naar borstkanker****10.1.1 Screeningsperformance**

Jaarlijks worden in Nederland zo'n 1,3 miljoen vrouwen in de leeftijd 50 tot 75 jaar voor het bevolkingsonderzoek uitgenodigd. In de pre-corona jaren 2013 tot en met 2019 nam zo'n 78% van de genodigden deel en werden ongeveer 1 miljoen screeningstesten per jaar uitgevoerd. In hoofdstuk 7 wordt beschreven dat de deelname in de afgelopen jaren licht gedaald is naar 76% in 2019 en dat deelname lager is onder vrouwen met een lagere socio-economische status. We beschrijven daar ook een onderzoek naar geïnformeerde keuze bij deelname aan screening. Een overgrote meerderheid van de genodigden heeft voldoende kennis (89%) en maakt een geïnformeerde keuze over deelname (80%). Deze 80% bestaat uit 78% die de geïnformeerde keuze maken om wel deel te nemen, (d.w.z. dat ze een positieve attitude hebben tegenover het bevolkingsonderzoek en mee doen) en 2% die de geïnformeerde keuze maakt om niet deel te nemen (zij hebben een negatieve attitude en doen niet mee).

In hoofdstuk 6 wordt de screeningsperformance beschreven. In de periode 2013-2017 werd er van elke 1.000 deelnemers bij 7 (vroegtijdig) borstkanker vastgesteld en werden er 17 achteraf onterecht voor verder onderzoek verwezen. Verder werd bij 2 deelnemers in het screeningsinterval borstkanker klinisch vastgesteld (intervalkanker), ondanks het feit dat het screeningsonderzoek geen aanleiding gaf voor verwijzing (**Tabel 10.1**). Dit rapport beschrijft het bevolkingsonderzoek in een relatief stabiele situatie; in de cijfers voor de volgende periode zal de impact van COVID-19 duidelijk te zien zijn.

De getallen in tabel 10.1 geven een goed beeld van wat genodigden kunnen verwachten bij deelname aan één screeningsronde. Echter, deelnametrouw is hoog en de meeste genodigden ondergaan meerdere screeningsonderzoeken in hun leven. Het is daarom ook belangrijk om te communiceren wat de kansen zijn om gedurende meerdere screeningsrondes verschillende screeningsuitslagen te krijgen. In hoofdstuk 8 beschrijven we de kansen gebaseerd op deelname aan meerdere screeningsrondes. Personen die aan 11 rondes deelnemen hebben over die 11 rondes in totaal een kans van 13,5% om één of meerdere keren een achteraf ontrechte verwijzing te ontvangen en 7,1% kans dat er bij screening borstkanker vastgesteld wordt. Dit is in internationaal perspectief een erg gunstige verhouding, met name door het lagere verwijscijfer in Nederland.

**Tabel 10.1.**

Screeningsresultaten in de periode 2013-2017, in de eerste twee jaar na een screeningsonderzoek, geschaald naar 1000 deelnemers

	Wel borstkanker	Geen borstkanker	Gescreend
Positieve test	7	17	24
Negatieve test	2	974	976
Totaal	9	991	1000
	progr. sens 76,0%	prog. spec 98,3%	

progr.sens: programmasensitiviteit: aandeel terecht-positieve uitslagen ten opzichte van alle borstkankers in de eerste twee jaar na het screeningsonderzoek. LETB, 2023

progr.spec: programmaspecificiteit: aandeel terecht-negatieve uitslagen ten opzichte van alle screeningsonderzoeken zonder borstkankerdiagnose in de eerste twee jaar na het screeningsonderzoek.

### 10.1.2 Gunstige effecten van het bevolkingsonderzoek

Deelnemers bij wie borstkanker gevonden wordt door screening hebben een gunstigere stadiumverdeling (hoofdstuk 3), kleinere kans op metastasen, en een kleinere kans op terugkeer van ziekte dan deelnemers met een intervalkanker of vrouwen met een klinisch ontdekte borstkanker (hoofdstuk 5). Screen-gedetecteerde borstkankers hoeven, doordat ze in een eerder stadium ontdekt worden, minder intensief behandeld te worden. Deelnemers bij wie borstkanker vastgesteld wordt door screening ontvangen daardoor minder vaak neoadjuvante therapie en kunnen vaker door middel van een borstsparende ingreep behandeld worden (hoofdstuk 4). We zien dan ook dat vrouwen die voor borstkanker zijn behandeld na verwijzing vanuit het bevolkingsonderzoek een iets hogere kwaliteit van leven hebben en minder klachten dan degenen die gediagnosticeerd zijn buiten het bevolkingsonderzoek (hoofdstuk 5). Het belangrijkste gunstige effect en doel van het bevolkingsonderzoek is het verkleinen van de kans om te overlijden aan borstkanker. Op individueel niveau is niet vast te stellen bij wie borstkankersterfte wordt voorkomen, maar modelberekeningen laten zien dat het bevolkingsonderzoek in Nederland jaarlijks naar schatting rond de 1300 borstkankersterfgevallen voorkomt.

### 10.1.3 Ongunstige effecten van het bevolkingsonderzoek

Naast deze voordelen zijn er ook nadelen verbonden aan het bevolkingsonderzoek, waaronder het krijgen van een fout-positieve uitslag, overdiagnose en overbehandeling. Zoals eerder beschreven is de cumulatieve kans (over 11 rondes) op een fout-positieve uitslag 13,5%. Van iedereen die heeft deelgenomen aan een eerdere screeningsronde neemt 91-93% weer deel aan de volgende ronde. Onder personen met een fout-positieve uitslag is dit slechts 72-81%. Dit is daarmee mogelijk één van de redenen waarom het opkomstpercentage voor het bevolkingsonderzoek geleidelijk is gedaald van 82% in 2007 naar 76% in 2019.

Het meest ongunstige effect voor een klein deel van de deelnemers aan het bevolkingsonderzoek, namelijk overdiagnose, is direct gerelateerd aan de goede kwaliteit van het bevolkingsonderzoek. Een goede test maakt het namelijk mogelijk om bij vrouwen zonder klachten borstkanker in een vroeg stadium te ontdekken. Daarmee wordt ook vaker ductaal carcinoma in situ (DCIS) ontdekt, vooral omdat dit gekenmerkt wordt door duidelijke afwijkingen op het mammogram. Er zijn echter vrouwen die na ontdekking en behandeling van een DCIS overlijden aan andere ziektes. Ook bij invasieve borstkankers komt overdiagnose en achteraf gezien onnodige behandeling voor. Het gaat hierbij echter om veel minder gevallen (Chootipongchaivat, et al., 2020).

Als er bij screening een DCIS ontdekt en behandeld wordt, is bij een deel een invasieve borstkanker voorkomen. Echter, bij een ander substantieel deel (geschat op zo'n 50%, variërend naar histologische graad) is er sprake van overdiagnose, d.w.z. detectie van een DCIS terwijl er zonder screening geen klachten en geen diagnose geweest zouden zijn (van Luijt, et al., 2016).

Er zijn verschillende belangrijke klinische trials opgezet om vrouwen met DCIS te volgen om het natuurlijk beloop ervan te bestuderen en therapie te kunnen aanpassen. In Nederland onderzoekt de Low Risk DCIS (LORD) trial (Elshof et al., 2015) of de standaardbehandeling bij laag risico (graad I/II) DCIS, bestaand uit een operatie eventueel gevolgd door bestraling en/of hormoontherapie, veilig weggelaten kan worden. Dit kan onnodige operaties, bestralingen en/of hormonale therapie besparen. Veilig weglaten wordt nauwlettend gevolgd. Dit betekent dat vrouwen een jaarlijks mammogram krijgen om eventuele veranderingen van de DCIS te bepalen. De resultaten van deze en vergelijkbare internationale studies zullen in de toekomst een belangrijke bijdrage leveren aan de kennis over en de behandeling van DCIS.

Net als bij voorkomen borstkankersterfte is het voor overdiagnose ook niet op individueel niveau vast te stellen bij wie het voorkomt. Met het MISCAN model kunnen we daar wel op populatieniveau een inschatting voor geven. Het model wordt continu aangepast op basis van de nieuwste inzichten, zowel op het gebied van screening als behandeling. Met de meest recente versie zijn er naar schatting

per 1000 vrouwen die aan alle screeningsonderzoeken deelnemen en over hun leven lang gevolgd worden 16 voorkomen sterfgevallen en 5 overdiagnoses (Kregting, et al., 2022).

#### 10.1.4 Kosteneffectiviteit

Een screeningsonderzoek naar borstkanker kost €65-€70 en de totale kosten voor het bevolkingsonderzoek bedroegen in 2019 €66 miljoen. Als we die kosten meenemen en naar het hele bevolkingsonderzoek kijken, kunnen we de balans opmaken tussen de (gunstige én ongunstige) effecten en kosten. De effecten worden daarbij uitgedrukt in 'quality-adjusted life-years' (QALYs), waarbij één QALY gelijk is aan één levensjaar in perfecte gezondheid. Bij de kosten worden niet alleen de kosten voor het bevolkingsonderzoek meegenomen, maar ook kosten voor (vervolg)diagnostiek en behandeling. Voor het huidige bevolkingsonderzoek leidt dit tot een geschatte verhouding van €6.000 per gewonnen QALY (bij 3,5% discontering van effecten en kosten). Internationaal gezien worden preventieve interventies met kosten tot aan €35.000 per gewonnen levensjaar of QALY als kosteneffectief beschouwd. Het bevolkingsonderzoek valt dus ruim onder deze drempelwaarde. In hoofdstuk 9 wordt de kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek berekend en vergeleken met andere screeningsstrategieën. De resultaten laten zien dat overgaan naar een langer (3-jaarlijks) interval, gecombineerd met een eerdere startleeftijd, er als een gunstig alternatief uitkomt.

## 10.2

### Toekomstige ontwikkelingen

#### 10.2.1 Risicostatificatie

Het bevolkingsonderzoek borstkanker wordt vanaf de start in 1989 aangeboden aan vrouwen in een bepaalde leeftijdscategorie. Dat is de groep waarbij borstkanker gezien wordt als een belangrijk gezondheidsprobleem en waar vroege detectie van borstkanker een verschil kan maken in de prognose. In de afgelopen jaren wordt steeds vaker de vraag gesteld of zo'n uniform programma ook het beste programma is. De keuze voor de leeftijdsgroep 50 tot en met 75 jaar is afgestemd op een gemiddeld risico voor borstkanker en de balans tussen de voor- en nadelen van screening in deze groep. Maar levert dit eigenlijk wel een goede balans op voor alle vrouwen in deze leeftijd? Ook binnen deze leeftijdsgroep verschillen vrouwen in hun risico op borstkanker. Kunnen we het programma daar beter op afstemmen zodat het bevolkingsonderzoek nog effectiever en efficiënter wordt?

Om een indruk te krijgen hoe de balans tussen voor- en nadelen van screening uitvalt voor groepen met een hoger of lager dan gemiddeld risico op borstkanker, is met MISCAN een screeningsprogramma gesimuleerd waarin de doelgroep is verdeeld in drie groepen (laag, gemiddeld, en hoog risico) (Sankatsing, et al., 2020). De resultaten laten zien dat optimale screening voor vrouwen met een laag risico bestaat uit een langer screeningsinterval (3 jaar) en een vroegere stopleeftijd (71 jaar). Met een driejaarsinterval houden vrouwen met een laag risico een groot deel van het voordeel van de screening, terwijl de nadelen – met name de fout-positieve verwijzingen – en kosten worden verlaagd. Voor vrouwen met een hoog risico lijkt vooral een eerdere startleeftijd van belang (40 jaar).

De studie van Sankatsing et al. gaat voor de simulatie uit van aannames ten aanzien van de hogere of lagere risico's in de subgroepen, met name op basis van de literatuur (Sankatsing, et al., 2020). In de afgelopen jaren is in de [PRISMA studie](#) veel informatie verzameld over risicofactoren bij deelnemers aan het bevolkingsonderzoek borstkanker. Met deze gegevens is het mogelijk om te schatten hoeveel vrouwen in de Nederlandse doelgroep in bepaalde risicogroepen vallen. Naast het risico op borstkanker is ook de borstdensiteit belangrijk, dat wil zeggen de hoeveelheid klierweefsel in de borst. Borstdensiteit is niet alleen een risicofactor voor borstkanker, maar een hoge borstdensiteit zorgt er ook voor dat borstkanker minder goed zichtbaar is op een mammogram. Het verschil in risico en densiteit zorgt ervoor dat de huidige 'one-size-fits-all' strategie leidt tot uiteenlopende uitkomsten in de verschillende subgroepen, wat erop wijst dat er verbetering mogelijk is door screening te

personaliseren. Toekomstig werk zal verder in kaart brengen wat de voor- en nadelen zijn van meer gestratificeerde strategieën.

Ook buiten Nederland zijn er screeningscohorten, vergelijkbaar met PRISMA, waar informatie over risicofactoren voor borstkanker is verzameld bij screeningsdeelnemers. Voorbeelden zijn het [KARMA](#) cohort in Zweden en het [PROCAS](#) cohort in Engeland. Daarnaast worden er twee gerandomiseerde trials uitgevoerd, [WISDOM](#) (Women Informed to Screen Depending on Measures of Risk) in de Verenigde Staten en [MyPEBS](#) (My Personal Breast Cancer Screening in Europa). De laatst genoemde trial is voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek het meest relevant. In deze trial wordt in zes Europese landen een gepersonaliseerd screeningsprogramma vergeleken met de huidige borstkanker screening. De inclusie voor MyPEBS heeft tijdens de coronapandemie stil gelegen waardoor de trial vertraging heeft opgelopen. Tot en met 31 december 2022 zijn 43.456 deelnemers geïnccludeerd van de 56.435 beoogde deelnemers (77%). De deelnemers worden ingedeeld in risicogroepen op basis van hun kans om binnen 5 jaar een invasieve borstkanker te krijgen. Het screeningsaanbod wordt gebaseerd op het risico van de deelnemer en de borstdensiteit (zie Tabel 10.2). De belangrijkste uitkomstmaat in MyPEBS is het verschil in de detectie van borstkankers in een gevorderd stadium. Daarnaast wordt in MyPEBS gekeken naar de aanvaardbaarheid en persoonlijke ervaring van deelnemers en de economische aspecten van personaliseerde screening.

**Tabel 10.2.**  
Risicogroepen en screeningsaanbod in MyPeBS

Risico op borstkanker	Laag risico	Gemiddeld risico	Hoog risico	Zeer hoog risico
<b>Definitie van risico</b> (Kans op een invasieve borstkanker binnen 5 jaar)	<1%	1-1.66%	1.67 - 6%	≥6%
<b>Mammogram</b>	1 aan het einde van de studie	Elke 2 jaar	Jaarlijks	Jaarlijks
<b>Aanvullend</b>	Jaarlijkse reminder 'breast cancer awareness'	Bij hoge densiteit (D): echo of 3D echo elke 2 jaar	Bij hoge densiteit (D): echo of 3D echo elke 2 jaar	Jaarlijkse MRI tot leeftijd 60

LETB, 2023

### 10.2.2 Het schatten van het risico op borstkanker

Om een screeningsprogramma op maat aan te bieden is allereerst nodig dat er voor elke deelnemer een schatting gemaakt wordt van het individuele risico op borstkanker. In de afgelopen 10 jaar is veel energie gestoken in het aanpassen en uitbreiden van risicopredictiemodellen, die ontwikkeld zijn in de klinische genetische setting, om deze toe te kunnen passen in de screeningspraktijk. Voorbeelden van deze modellen zijn IBIS, Gail, BOADICEA en BCSC (Louro, et al., 2019). Om het voorspellend vermogen van deze modellen te verbeteren, is gekeken naar het toevoegen van een maat voor borstdensiteit en een polygene risicoscore op basis van kleine variaties in de genen (SNPs). Dit heeft er inderdaad voor gezorgd dat deze modellen nu beter onderscheid kunnen maken tussen vrouwen met en zonder borstkanker, maar ze zijn nog niet substantieel verbeterd (Clift, et al., 2021). Parallel aan het onderzoek naar de klassieke risicopredictiemodellen zijn onderzoeksgroepen ook bezig met het voorspellen van het risico op borstkanker op basis van informatie in het mammogram met behulp van computeralgoritmen (machine learning / deep learning). De uitkomsten van deze studies zijn veelbelovend en geven op dit moment al vaak een betere voorspelling dan de klassieke risicopredictiemodellen (Lehman, et al., 2022). Recente ontwikkelingen laten verder een verschuiving zien van de voorspelling van een 5- of 10-jaars borstkankerrisico naar een kortere termijn risico, bijvoorbeeld een 2-jaars risico in lijn met het huidige screeningsinterval (Eriksson, et al., 2017). Een korte termijn risico geeft vooral inzicht in de kans dat een deelnemer gediagnosticeerd zal worden met een intervalekanker, dat wil zeggen tussen twee screeningsronden in. Het is duidelijk dat het voorspellen van de kans op borstkanker een veld is dat sterk in beweging is. Op dit moment is nog



geen methode of model aan te wijzen dat gezien kan worden als de gouden standaard. Er zijn op dit moment nog geen landen in Europa die borstkankerscreening 'op maat' aanbieden als standaard screeningsbeleid.

### 10.2.3 Nieuwe screeningsmodaliteiten

#### **Tomosynthese**

In het huidige bevolkingsonderzoek bestaat het screeningsonderzoek uit twee digitale röntgenfoto's van elke borst. Deze foto's geven een tweedimensionaal beeld van de borst. Dit heeft als nadeel dat structuren in de borst over elkaar heen geprojecteerd kunnen worden waarmee het lijkt dat er een afwijking aanwezig is of deze juist over het hoofd gezien wordt. Dit kan ertoe leiden dat deelnemers verwezen worden naar het ziekenhuis voor nader onderzoek, waarbij geen borstkanker gevonden wordt, of dat een borstkanker gemist wordt. Digitale tomosynthese is een röntgentechniek waarmee een driedimensionaal beeld van de borst gemaakt wordt. Van een gemiddelde borst, 5 tot 6 cm dik, worden zo'n 50 opnamen met een lage stralingsdosis gemaakt, elk van ongeveer 1 mm dik. Deze plaatjes komen samen in een driedimensionaal beeld waardoor structuren niet overlappen en de screeningsradioloog meer informatie over een mogelijke afwijking heeft. Europese studies in screeningsprogramma's hebben laten zien dat tomosynthese meer borstkankers op kan sporen dan digitale mammografie. Tomosynthese verhoogt de detectie van 6 naar 9 borstkankers per 1000 deelnemers, bij een verwijscijfer tussen de 3,5 en 4%. Aangezien Nederland een laag verwijscijfer heeft met digitale mammografie (2,4%), zal het aantal verwijzingen, en daarmee het aantal fout-positieve uitkomsten, mogelijk toenemen. Nog niet duidelijk is of de extra gevonden borstkankers leiden tot gezondheidswinst en een lager aantal borstkankers dat tussen screeningsronden in (intervalkankers) of in een gevorderd stadium gediagnosticeerd wordt. Om te bepalen of tomosynthese een meerwaarde heeft voor het Nederlands bevolkingsonderzoek is per 1 januari 2023 de STREAM studie gestart. Het doel van deze studie is om het effect van tomosynthese op de screeningsuitkomsten op zowel de korte-, middellange- als de lange termijn te bepalen, de acceptatie van deze screeningstechniek door cliënten, screeningslaboranten en screeningsradiologen in kaart te brengen, en de beste leesstrategie voor tomosynthese te selecteren.

#### **MRI of contrastmammografie**

Het mammogram is voor veel vrouwen in de doelgroep een goede screeningstest. We weten echter dat het mammogram bij vrouwen met een hoge borstdensiteit veel minder goed presteert. Voor deze groep zou een MRI of mogelijk een contrastmammografie (contrast-enhanced mammography, CEM) uitkomst kunnen bieden.

In de DENSE studie hebben screeningsdeelnemers met een negatief mammogram en zeer dicht borstweefsel een MRI aangeboden gekregen. De resultaten laten zien dat een MRI bij deze groep leidt tot de detectie van meer borstkanker bij screening en een vermindering van het aantal intervalkankers (Bakker, et al., 2019; Veenhuizen, et al., 2021). Maar de MRI heeft ook nadelen. Vergeleken met het mammogram worden meer vrouwen naar het ziekenhuis verwezen bij wie na aanvullend onderzoek geen borstkanker wordt gevonden. Daarnaast leidt een MRI vaker tot overdiagnose en overbehandeling dan het huidige programma. Het zijn vooral deze nadelen, maar ook de hogere kosten, die de minister van VWS hebben doen besluiten dat de tijd nog niet rijp is om MRI op te nemen in het bevolkingsonderzoek voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel. In plaats daarvan wil de minister, op advies van de Gezondheidsraad, eerst weten of een mammogram met contrastvloeistof voor deze groep een goed alternatief zou kunnen zijn. Deze aanpak lijkt veel op het mammogram dat we al gebruiken, maar het verschil is dat er van tevoren een contrastmiddel wordt ingespoten, vergelijkbaar met de MRI. Dit contrastmiddel kan, net als bij de MRI, aanwijzen waar mogelijk een kanker zit in de borst. Maar ook aan dit onderzoek zitten nadelen. En, heel belangrijk, er

is nog geen onderzoek gedaan met contrastmammografie in de screeningspopulatie. In februari 2023 is een subsidieoproep gepubliceerd door ZonMw om daar verandering in te brengen.

### **Kunstmatige intelligentie**

Voor mammografie, maar ook voor nieuwe screeningsmodaliteiten, levert kunstmatige intelligentie, in de vorm van computeralgoritmen, nieuwe mogelijkheden op om de beoordeling van screeningsonderzoeken effectiever en/of efficiënter te maken. Kunstmatige intelligentie kan op verschillende plaatsen in het screeningsproces een rol spelen. Algoritmen kunnen op basis van de beelden een inschatting maken van het risico op borstkanker, op de korte- of langere termijn (zoals eerder beschreven in paragraaf 10.2.2). Maar algoritmen kunnen ook ingezet worden om:

1. Screeningsonderzoeken te selecteren die niet gelezen hoeven te worden door een radioloog omdat er een hele lage kans is dat er borstkanker aanwezig is (pre-screening);
2. De radioloog te ondersteunen bij het beoordelen van beelden;
3. Eén of meerdere radiologen te vervangen bij het beoordelen van beelden;
4. Screeningsonderzoeken die als negatief beoordeeld zijn door een radioloog, met of zonder consensuslezing, alsnog door een AI algoritme te laten beoordelen (post-screening). (Freeman, et al., 2021)

Voor het inzetten van kunstmatige intelligentie voor prescreening is het nodig dat er overeenstemming is hoeveel borstkankers gemist mogen worden door het algoritme (Hickmann, et al., 2022). Want algoritmes zijn niet perfect, net als radiologen. Recente literatuuroverzichten laten zien dat ondersteuning met kunstmatige intelligentie de prestaties van radiologen verbetert (Anderson, et al., 2022). Algoritmen die als zelfstandige lezer worden ingezet bereiken nog niet altijd het niveau van radiologen algoritme (Hickmann, et al., 2022). Postscreening met kunstmatige intelligentie is nog maar heel beperkt onderzocht (Freeman, et al., 2021)

Het is belangrijk om hierbij in gedachten te houden dat alle studies die tot nu zijn uitgevoerd allemaal gebruik maken van al verzamelde data (retrospectieve studies). Veel van deze studies maken ook gebruik van datasets die verrijkt zijn, dat wil zeggen dat er meer borstkankers in voorkomen dan in de screeningspopulatie. Dit maakt dat er nog weinig bekend is over de toepassing van dit soort algoritmen in de dagelijkse screeningspraktijk. Het is belangrijk dat er prospectieve studies uitgevoerd worden die ook zicht geven op het effect van kunstmatige intelligentie op het leesgedrag van radiologen.

Het inzetten van kunstmatige intelligentie als informatieleverancier in het bevolkingsonderzoek levert ook nieuwe vragen op. Mag of kan een algoritme ook in zijn eentje een mammogram beoordelen? **Of moet er toch altijd een radioloog meekijken?** Hoe zeker willen we weten dat het algoritme de juiste informatie geeft? Prospectieve studies kunnen laten zien hoe de computer en de radioloog het beste kunnen samenwerken. Daarnaast zal onderzocht moeten worden hoe acceptabel het is dat een algoritme een beslissing neemt in het screeningsproces.

#### **10.2.4 Mogelijkheden op de langere termijn**

Op de wat langere termijn komen mogelijk nog andere beeldvormende technieken in beeld, zoals de mamma-CT. In Nederland wordt deze techniek onderzocht in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). De eerste resultaten zijn veelbelovend, maar **volgens het LUMC** is het nog te vroeg om te stellen dat dit onderzoek een plek in het bevolkingsonderzoek borstkanker kan krijgen. Daarnaast komen in de media ook technieken naar voren die nog niet in wetenschappelijke studies zijn onderzocht, zoals de **Early Warning Scan**.

Verder wordt veel onderzoek gedaan naar biologische kenmerken (biomarkers) die iets kunnen zeggen over de aanwezigheid van borstkanker, maar ook andere vormen van kanker. Deze zogenaamde biomarkers kunnen mogelijk helpen om de kans op borstkanker te voorspellen. En misschien kunnen ze in de toekomst ook gebruikt worden als screeningstest. Biomarkers, zoals bijvoorbeeld stukjes tumor DNA, kunnen voorkomen in het bloed als er ergens in het lichaam tumorcellen zijn. Maar er worden ook biomarker testen ontwikkeld voor de urine en de adem (Duque, et al., 2022). Deze biomarkers worden

vaak eerst onderzocht in kleinere studies met patiënten. Deze studies kijken dan naar het vermogen van de biomarker om onderscheid te maken tussen vrouwen met en zonder borstkanker. Dit is een belangrijke eerste stap in het onderzoek naar biomarkers. Maar voor de mogelijke toepassing in het bevolkingsonderzoek moet onderzocht worden of een biomarker de ziekte borstkanker ook in een vroege fase kan vinden, mogelijk zelfs eerder dan via de huidige screening. Dat kan alleen onderzocht worden in vrouwen die (nog) geen symptomen van de ziekte hebben. Dit soort studies zijn er echter nog maar heel weinig.

## 10.3 Tot slot

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker bevindt zich in een stabiele fase. De resultaten laten een gunstige verhouding zien tussen de voordelen en de nadelen van het programma voor de deelnemers. Dat geeft ruimte om te onderzoeken of en hoe het nog beter kan. Want we weten ook dat voor bepaalde subgroepen het huidige screeningsbeleid niet optimaal is. Dankzij nieuwe ontwikkelingen in de beeldvorming en kunstmatige intelligentie hebben we steeds meer mogelijkheden om de screening beter aan te laten sluiten bij het individuele risico op borstkanker van een deelnemer. In de komende jaren zal steeds meer wetenschappelijk bewijs beschikbaar komen over deze nieuwe ontwikkelingen. Dit vraagt om keuzes, om te bepalen welke nieuwe ontwikkelingen een plaats zullen krijgen in het bevolkingsonderzoek. Beleidsmakers, screeningsorganisatie, en cliënten zullen daarop voorbereid moeten worden.

### Referenties

- Anderson AW, Marinovich ML, Houssami N, Lowry KP, Elmore JG, Buist DSM, Hofvind S, Lee CI. Independent External Validation of Artificial Intelligence Algorithms for Automated Interpretation of Screening Mammography: A Systematic Review. *J Am Coll Radiol*. 2022 Feb;19(2 Pt A):259-273.
- Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2091-102.
- Chootipongchaivat S, van Ravesteyn NT, Li X, Huang H, Weedon-Fekjær H, Ryser MD, Weaver DL, Burnside ES, Heckman-Stoddard BM, de Koning HJ, Lee SJ. Modeling the natural history of ductal carcinoma in situ based on population data. *Breast Cancer Res*. 2020 May 27;22(1):53.
- Clift AK, Dodwell D, Lord S, Petrou S, Brady SM, Collins GS, Hippisley-Cox J. The current status of risk-stratified breast screening. *Br J Cancer*. 2022 Mar;126(4):533-550.
- Duque G, Manterola C, Otzen T, Arias C, Palacios D, Mora M, Galindo B, Holguín JP, Albarracín L. Cancer Biomarkers in Liquid Biopsy for Early Detection of Breast Cancer: A Systematic Review. *Clin Med Insights Oncol*. 2022 Nov 2;16:11795549221134831.
- Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, Pijnappel RM, Bijker N, Rutgers EJ, Wesseling J. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer*. 2015 Aug;51(12):1497-510.
- Eriksson M, Czene K, Pawitan Y, Leifland K, Darabi H, Hall P. A clinical model for identifying the short-term risk of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2017 Mar 14;19(1):29.
- Freeman K, Geppert J, Stinton C, Todkill D, Johnson S, Clarke A, Taylor-Phillips S. Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. *BMJ*. 2021 Sep 1;374:n1872.
- Hickman SE, Woitek R, Le EPV, Im YR, Mouritsen Luxhøj C, Aviles-Rivero AI, Baxter GC, MacKay JW, Gilbert FJ. Machine Learning for Workflow Applications in Screening Mammography: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2022 Jan;302(1):88-104.
- Kregting LM, Sankatsing VDV, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Finding the optimal mammography screening strategy: A cost-effectiveness analysis of 920 modelled strategies. *Int J Cancer*. 2022 Jul 15;151(2):287-296.
- Lehman CD, Mercaldo S, Lamb LR, King TA, Ellisen LW, Specht M, Tamimi RM. Deep Learning vs Traditional Breast Cancer Risk Models to Support Risk-Based Mammography Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Oct 6;114(10):1355-1363

- Louro J, Posso M, Hilton Boon M, Román M, Domingo L, Castells X, Sala M. A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models. *Br J Cancer*. 2019 Jul;121(1):76-85.
- van Luijt PA, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Overbeek LI, Broeders MJ, Wesseling J, den Heeten GJ, de Koning HJ. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res*. 2016 May 10;18(1):47.
- Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Broeders MJM, de Koning HJ. Risk stratification in breast cancer screening: Cost-effectiveness and harm-benefit ratios for low-risk and high-risk women. *Int J Cancer*. 2020 Dec 1;147(11):3059-3067.
- Veenhuizen SGA, de Lange SV, Bakker MF, et al. Supplemental breast MRI for women with extremely dense breasts: results of the second screening round of the DENSE trial. *Radiology*. 2021;299(2):278-86.

# Dankwoord

Wij willen graag de volgende personen bedanken voor hun bijdrage aan eerdere dataverzamelingen, data-analyses, en modelstudies, waar we in dit rapport op hebben voortgeborduurd: Dr. Valérie D.V. Sankatsing, Dr. H. Amarens Geuzinge en Jacques Fracheboud. Ook gaat onze dank uit naar Dr. Linda de Munck voor het aanleveren van en meedenken over de data onderliggend aan hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4.