

Landelijke evaluatie van
bevolkingsonderzoek naar
borstkanker in Nederland
1990-2007

LETB XII

Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker
National Evaluation Team for Breast cancer screening

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg
Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA
Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen

Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland

National evaluation of breast cancer screening in the Netherlands

1990 – 2007 (XII)

Het twaalfde evaluatierapport
Twelfth evaluation report

Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB)
National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB)

J. Fracheboud, arts¹
Mw drs R. de Gelder¹
Mw dr S.J. Otto¹
Drs B.M. van Ineveld²
Drs J.D.M. Otten³
Mw dr M.J.M. Broeders³
Prof.dr A.L.M. Verbeek³
Prof.dr G. den Heeten, adviseur⁴
Prof.dr R. Holland, adviseur⁴
Mw A.E. de Bruijn, secretaris¹
Prof.dr H.J. de Koning, voorzitter¹

¹ Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

² Instituut Beleid en Management van de Gezondheidszorg /
Instituut voor Medical Technology Assessment, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

³ Afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

⁴ Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker, p/a Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Auteursrecht voorbehouden	Gebruik van de inhoud van deze publicatie is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld. Gehele of gedeeltelijke herdruk is alleen mogelijk na verkregen schriftelijke toestemming van het LETB.
Bestelinformatie	Verkrijgbaar bij de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam. Tel. 010 - 704 37 23 Fax 010 - 703 84 75 Email a.debruijn@erasmusmc.nl Prijs van het rapport bedraagt € 15 (incl. verzend- en administratiekosten).
Secretariaat LETB	Voor verdere inlichtingen en/of vragen is het secretariaat van het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) te bereiken via: mw A.E. de Bruijn, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam. Tel. 010 - 704 37 23. http://www.erasmusmc.nl/mage
Verschenen	December 2009
ISBN	978-90-8559-608-0
Vormgeving	Anna Bosselaar Zoiets Communicatie (www.zoiets.com)
Omslagfoto	Ed de Jong Zoiets Communicatie (www.zoiets.com)
Druk	Optima Grafische Communicatie, Rotterdam (www.ogc.nl)

National evaluation of breast cancer screening in the Netherlands

1990 – 2007

Twelfth evaluation report

For non-Dutch speaking readers, Appendix 6 (bijlage 6) provides some basic information on the Dutch breast cancer screening programme and definitions of the main outcome parameters. Titles and legends of all figures and the tables in this report as well as in the Appendices (bijlage) 2, 3 and 4 are in both Dutch and English.

Inhoudsopgave

1 Inleiding	1
2 Landelijke resultaten 1990-2007	3
2.1 Doelpopulatie	3
2.2 Uitnodigingen en opkomst	4
2.3 Screeningsonderzoeken	8
2.4 Verwijsadviezen	10
2.5 Detectiecijfer en voorspellende waarde van het verwijsadvies	11
2.6 Screeningscarcinomen	14
3 Screeningsperformance	17
3.1 Fasen bevolkingsonderzoek	17
3.2 Bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 70-75 jaar	18
3.3 Digitale screening	20
3.4 Screeningsperformance per fase van het bevolkingsonderzoek	20
4 Borstkankerincidentie en borstkankersterfte	31
4.1 Borstkankerincidentie en -therapie	31
4.2 Verloop borstkankersterfte	35
4.3 Invloed van het screeningsprogramma op de incidentie van en sterfte aan borstkanker in Nederland	38
4.4 Pilot onderzoek naar het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte gebruik makend van individuele gegevens	41
4.5 Borstkankersterfte voorkómen; welke andere doodsoorzaken nu?	44
5 De invloed van het bevolkingsonderzoek op borstkankerincidentie en borstkankersterfte in Nederland – Validatie en voorspellingen door middel van micro-simulatie	51
6 Kosten 2005-2007	59
6.1 Landelijke kostenontwikkeling bevolkingsonderzoek	59
6.2 Regionale kostenverdeling	60
6.3 De verwachte additionele kosten en besparingen van digitale screening en reorganisatie	62
6.4 Conclusies	63

7 Beschouwing	65
7.1 Criteria voor screening	65
7.2 Voldoet bevolkingsonderzoek naar borstkanker aan de criteria?	65
7.3 Voldoet het huidige Nederlandse programma nog steeds aan de verwachte criteria?	66
7.4 Screenen van 70-75 jarigen	68
7.5 Tot slot	68
8 Samenvatting, conclusies en aanbevelingen	71
Literatuur	77
Bijlagen	
1 Screeningsregio's en integrale kankercentra	83
2 Tabellen	85
2.1 Kengetallen bevolkingsonderzoek naar borstkanker 1990-2007	
2.2 Signaalwaarden	
2.3 Jaarlijkse regionale indicatoren in vergelijking met landelijk gemiddelde in de periode 2003-2007	
3 Tabellen	89
3.1 Uitnodigingen en opkomst 1990-2007	
3.2 Screeningsonderzoeken 1990-2007, alle leeftijden	
3.3A Resultaten eerste screeningsonderzoeken 1990-2007	
3.3B Resultaten vervolgscreeningen binnen 2,5 jaar na vorig onderzoek 1990-2007	
3.4A Tumorgrootteverdeling en lymfklierstatus screeningscarcinomen, 1e screeningsonderzoeken 1990-2007	
3.4B Tumorgrootteverdeling en lymfklierstatus screeningscarcinomen, vervolgscreeningen < 2,5 jaar 1990-2007	
3.5A Screeningscarcinomen en intervalekankers, eerste screeningen 1990-2004, 49-54 jaar	
3.5B Screeningscarcinomen en intervalekankers, vervolgscreeningen < 2,5 jaar 1990-2004, 50-69 jaar	
4 Tabellen	99
4.1 Borstkankerincidentie 1989-2004	
4.2 Primair borstsparende chirurgie (BST), primair mastectomie en niet-chirurgische primaire therapie, 1990-2004	
4.3A/B Adjuvante therapie na primaire chirurgie / Primaire behandeling DCIS, 1990-2004	
5 Evaluatietabellen en begrippen	103
6 The Dutch nation-wide breast cancer screening programme	105

Inleiding

Het laatste uitgebreide rapport van het Landelijk Evaluatie Team (LETB) over het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker verscheen in 2005. Het beschreef screeningsresultaten tot en met 2003 die echter niet voor alle regio's volledig beschikbaar waren. Dit geldt ook voor de twee beknopte tussenrapportages die in 2006 en in 2007 werden uitgebracht.

Het nieuwe evaluatierapport voegt nu vier verslagjaren, t.w. de periode 2004-2007, toe aan de totale evaluatieperiode. Bijzonder verheugend is dat dit 12e rapport van het LETB gebaseerd is op landelijk volledige gegevens over de screeningsactiviteiten van de negen screeningsregio's. Dit is te danken aan de extra inspanningen van de twee regio's die sinds jaren achterliepen met follow-upgegevens van gescreende vrouwen, zodat de achterstand in het voorjaar 2009 definitief kon worden weggewerkt. Zodoende konden nu 18 jaar landelijk bevolkingsonderzoek optimaal in kaart worden gebracht en de uitkomsten zonder voorbehoud worden geïnterpreteerd. Helaas geldt dat niet voor de gegevens over intervalkankers die na het verslagjaar 1999 landelijk verre van volledig beschikbaar zijn.

In vergelijking met de eerdere uitgebreide LETB-rapporten worden de primaire resultaten van de evaluatietabellen nu minder in detail beschreven. Door de toenemende hoeveelheid en detaillering van evaluatiegegevens door de jaren heen is dat ook nauwelijks meer te doen. De kracht van de evaluatie van het Nederlandse bevolkingsonderzoek is juist dat ze recente resultaten in relatie kan zetten tot een langere tijdsperiode. Daarmee kan goed worden beoordeeld of, en zo ja, welke maatregelen en beleidsveranderingen in het verleden daadwerkelijk vruchten afwierpen. Mooie voorbeelden hiervan zijn de

Optimalisatiestudie en de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar, die beiden ongeveer tien jaar geleden werden gestart. Zonder vooruit te lopen op de specifieke uitkomsten hiervan verderop in dit rapport, kan alvast worden gesteld dat dit rapport de gevolgen duidelijk laat zien.

De nadruk van deze rapportage ligt dus vooral op verdergaande analyses van talrijke aspecten van het bevolkingsonderzoek. Dit waren feitelijk ook de voornaamste activiteiten van de leden van het LETB in de recente jaren, mede in gang gezet door de behoefte aan optimaal inzicht in de voor- en nadelen van borstkankerscreening ten behoeve van een evenwichtige voorlichting aan de doelgroep. En dan niet zozeer de voor- en nadelen in het algemeen, maar de bij voorkeur gekwantificeerde voor- en nadelen specifiek van het Nederlandse bevolkingsonderzoek.

Nu het Nederlandse bevolkingsonderzoek op het punt staat om in korte tijd volledig over te gaan op digitale mammografie, krijgt dit rapport extra betekenis. Het kan worden beschouwd als een referentiepunt voor hetgeen na bijna twee decennia analoge screening is bereikt, en wat door digitale mammografie op zijn minst zou moeten worden geëvenaard. Het gaat hierbij niet alleen om de vraag welke methode meer borstkankers kan opsporen, maar om de verdere verlaging van de borstkankersterfte, het minimaliseren van de nadelen en het beheersbaar houden van de kosten. Wij denken dat dit rapport laat zien dat dit allemaal mogelijk is – maar het is aan de lezer om daar zelf een oordeel over te vellen.

Opbouw van dit rapport

In *Hoofdstuk 2* worden de belangrijkste landelijke resultaten beschreven van het bevolkingsonderzoek in 2007 en over de hele periode 1990-2007, zoals de opkomst, de verwijzadviezen, de opgespoorde borstkankers (*screeningscarcinomen*) met tumorspecifieke kenmerken.

Hoofdstuk 3 gaat op een aantal resultaten uit hoofdstuk 2 dieper in. Hierbij wordt rekening gehouden met verschillende fasen van het bevolkingsonderzoek en specifieke aspecten, zoals het bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 70-75 jaar en digitale screening. Voor de optimale vergelijkbaarheid van de jaarlijkse resultaten over een langere tijd zijn in dit hoofdstuk vaak subsets van gegevens gebruikt en waar nodig gecorrigeerd voor verschillen in leeftijdsopbouw door de jaren heen.

Hoofdstuk 4 beschrijft de borstkankerincidentie, de borstkankertherapie en de borstkankersterfte zowel binnen als buiten de doelgroep van het bevolkingsonderzoek. Er worden verschillende benaderingen getoond hoe een verband tussen het screeningsprogramma en de (dalende) borstkankersterfte aanneemelijk gemaakt kan worden. Tenslotte wordt in dit hoofdstuk ook de vraag besproken of het toekomstige overlijdenspatroon in de vrouwelijke bevolking anders eruit zal gaan zien als er (steeds) minder vrouwen aan borstkanker komen te overlijden.

Onlangs is het MISCAN-microsimulatiemodel uitgebreid herzien en aangepast aan nieuwste inzichten op basis van nieuw beschikbare gegevens. In *Hoofdstuk 5* wordt hiervan verslag gedaan en ook eerste voorspellingen over de effecten van het lopende bevolkingsonderzoek voor de komende tien jaar gepresenteerd.

De kosten van het bevolkingsonderzoek zijn grondig bijgewerkt tot het actuele jaar, zoals *Hoofdstuk 6* laat zien. Een wezenlijk aspect hierbij is de vraag welke gevolgen de aanstaande volledige digitalisering van het bevolkingsonderzoek op de kosten zal hebben.

In *Hoofdstuk 7* worden de resultaten van de voorafgaande vijf hoofdstukken besproken en op de weegschaal van voor- en nadelen van screening gelegd.

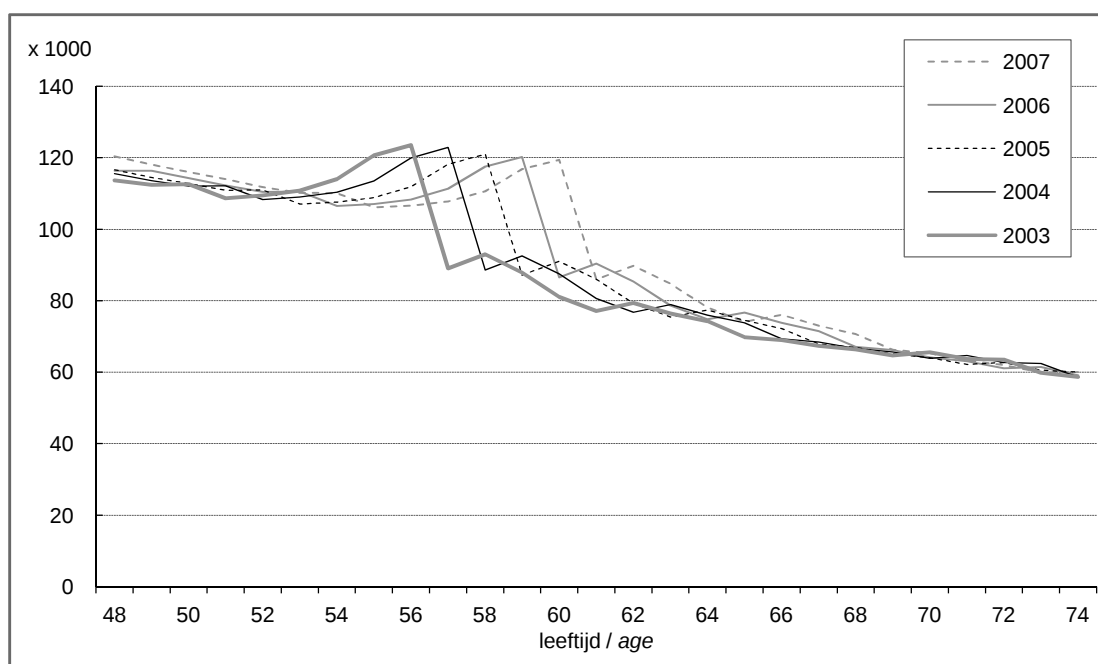
In de *Bijlagen* zijn een lijst van de screeningsregio's met bijbehorende regiocode (Bijlage 1), een overzicht met kengetallen en met regionale vergelijking van enkele kengetallen (Bijlage 2), en een korte beschrijving van de evaluatietabellen en evaluatiebegrippen (Bijlage 5) opgenomen. Daarnaast zijn er diverse overzichtstabellen met gegevens per jaar over opkomst, screeningsonderzoeken, screeningsresultaten, intervalkankers, borstkankerincidentie en borstkankertherapie te vinden.

Landelijke resultaten 1990-2007

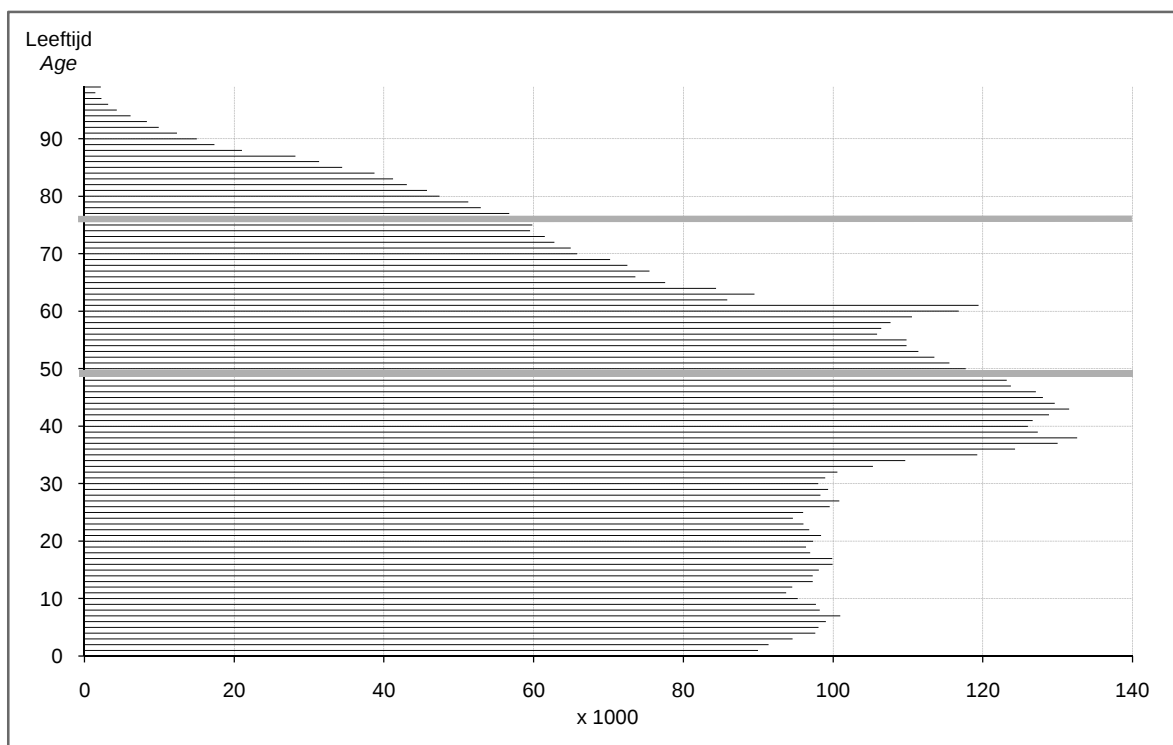
In dit hoofdstuk zijn alle gegevens van de zogenaamde A-tabellen (opkomst) en B-tabellen (screeningsresultaten) verwerkt die tot begin mei 2009 van de negen screeningsregio's werden ontvangen. Naast gegevens over het verslagjaar 2007 die grotendeels al in de herfst 2008 werden verstrekt, gaat het ook om updates van eerdere verslagjaren (grotere volledigheid van follow-up van verwezen vrouwen en van kenmerken van screeningscarcinomen) en het inlopen van de achterstand die twee regio's sinds enkele jaren hadden. Met uitzondering van de intervalkankers is dit hoofdstuk dan ook gebaseerd op volledige gegevens over de hele periode 1990-2007 van het landelijke bevolkingsonderzoek.

2.1 Doelpopulatie

In 2007 leefden 2,37 miljoen vrouwen van 50-75 jaar in Nederland, van wie ongeveer de helft in aanmerking kwam voor een uitnodiging voor screening in datzelfde jaar. Reeds vóór de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek naar 75 jaar was de doelpopulatie jaarlijks met 1-3% gegroeid. De uitbreiding in 1998 betekende een eenmalige toename van de doelpopulatie met 25,6%. Sinds 1998 is de jaarlijkse doelpopulatie voor het bevolkingsonderzoek gegroeid van 1,02 miljoen naar 1,18 miljoen in 2007; dat komt neer op een toename met bijna 16%. Figuur 2.1 laat het 'babyboom-effect' zien: een piek in het aantal



Figuur 2.1 Leeftijdsspecifieke doelpopulatie 2003-2007
 Figure 2.1 Age-specific target population 2003-2007



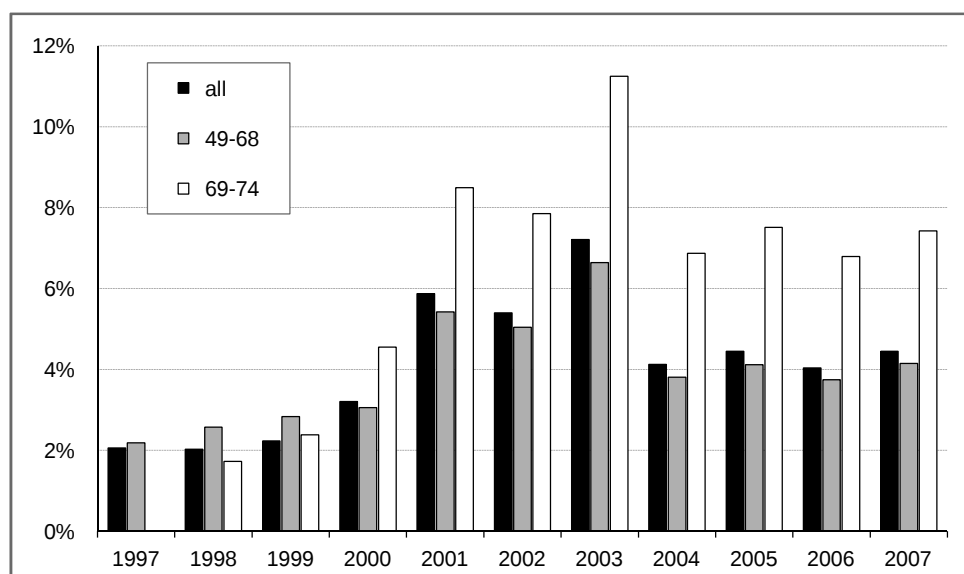
Figuur 2.2 Vrouwelijke bevolking van Nederland in 2008 (bron: CBS)
 Figure 2.2 Female population in the Netherlands in 2008 (source: Statistics Netherlands)

vrouwen met geboortjaar 1947 en later. In 2007 is het aantal vrouwen tussen 49-60 jaar dan ook ongeveer de helft groter dan van vrouwen van 60-70 jaar. Figuur 2.2 toont de vrouwelijke bevolking van Nederland aan het begin van 2008. Daaruit valt af te leiden dat er ook het komende decennium omvangrijke geboortejaren in het bevolkingsonderzoek zullen instromen, hetgeen in een verdere toename van de doelpopulatie in de eerstvolgende 10 jaar zal resulteren. Daarna zal de doelpopulatie binnen enkele jaren met ongeveer 10% slinken.

2.2 Uitnodigingen en opkomst

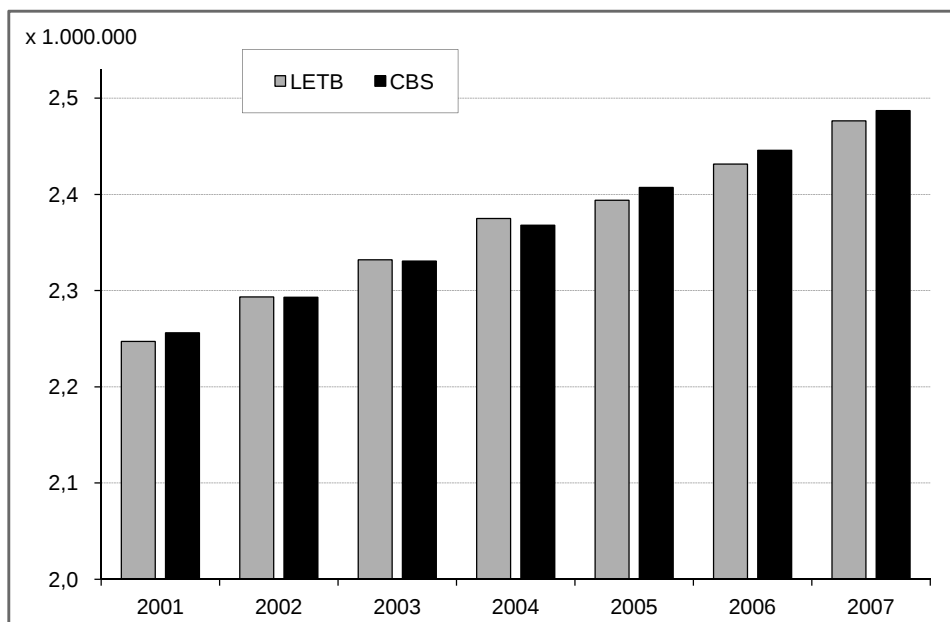
Definitieve non-participatie

Niet alle vrouwen uit de doelpopulatie worden daadwerkelijk uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek. Ondanks dat vrouwen niet meer uitgenodigd worden die bekend zijn met borstkanker (al dan niet door het bevolkingsonderzoek opgespoord), blijft het aandeel van zogenoemde definitieve non-participanten in de doelpopulatie sinds 2004 constant tussen de 4-4,5% (figuur 2.3). Dit is verrassend gezien



Figuur 2.3
 Percentage definitieve non-participatie voor de totale doelgroep 50-75 jaar, en voor de leeftijden 50-69 jaar en 70-75 jaar, 1997-2007

Figure 2.3
 Percentage of definite non-participation in the total targeted age group 50-75, and for ages 50-69 and 70-75 years, 1997-2007



Figuur 2.4
Doelpopulatie volgens de
screeningsorganisaties
(LETB) en volgens het
Centraal Bureau voor de
Statistiek (CBS), 2001-
2007

Figure 2.4
Target population as
reported by the screening
organisations (LETB) and
according to Statistics
Netherlands (CBS), 2001-
2007

het toenemende aantal vrouwen met een screeningscarcinoom of intervalkanker. Het zou kunnen betekenen dat andere redenen van niet meer uitgenodigd willen worden afnemen, of dat meer vrouwen die na behandeling van borstkanker klachtenvrij zijn weer naar het bevolkingsonderzoek terugstromen. Omdat niet alle screeningsregio's dit kunnen registreren, kan geen onderscheid gemaakt worden tussen non-participatie vanwege een screenings-/intervalcarcinoom en non-participatie op initiatief van de betrokken vrouw zelf. Wel neemt definitieve non-participatie met de leeftijd toe tot ongeveer 8% rond de 73 jaar.

Het is onduidelijk waarom het aandeel definitieve non-participanten in 2001-2003 beduidend hoger was dan de perioden ervoor en erna (figuur 2.3). In de periode vóór 2002 waren de gegevens over de doelpopulatie en de achterliggende redenen om niet meer uit te nodigen incompleet (5-7 van de in totaal 9 regio's), hetgeen de van de recente jaren afwijkende percentages zou kunnen verklaren. In 2002 en in 2003 waren de gegevens landelijk wel volledig, maar kunnen de hoge percentages definitieve

non-participatie moeilijk verklaard worden. Mede naar aanleiding van deze situatie werd de doelpopulatie zoals door de negen screeningsregio's gerapporteerd vergeleken met bevolkingsgegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Figuur 2.4 laat zien dat er nauwelijks verschil is tussen de twee gegevensbronnen, en dat het relatieve hoge aandeel definitieve non-participatie in 2002 en 2003 in elk geval niet op een selectie van de doelpopulatie berust.

Uitnodigingen en opkomst

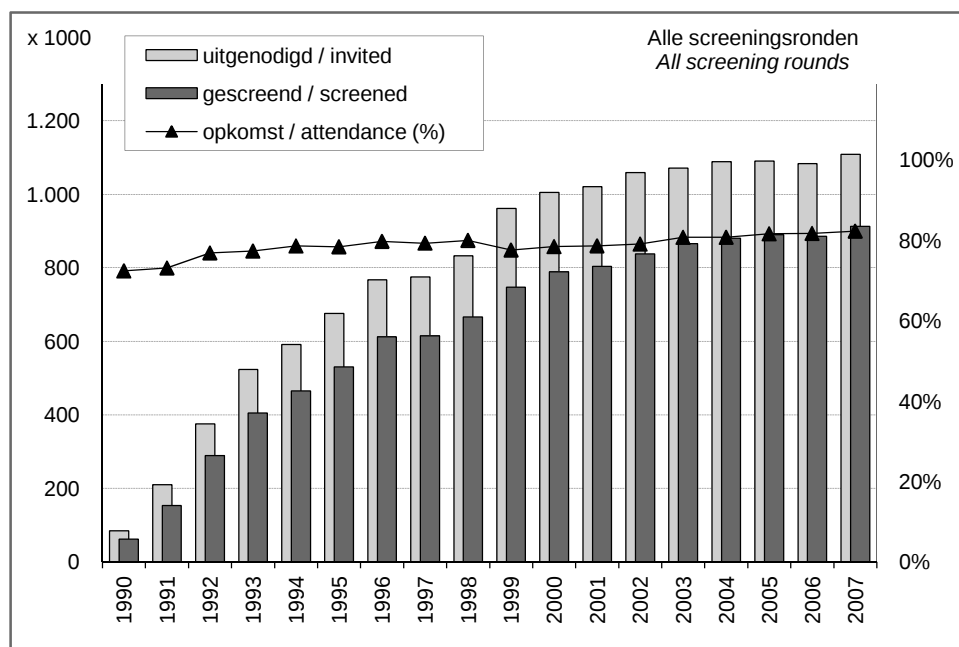
In 2007 zijn voor het eerst meer dan 1,1 miljoen vrouwen voor het bevolkingsonderzoek uitgenodigd. Nadat in 2006 het aantal uitnodigingen een kleine teruggang liet zien (minus 0,6% t.o.v. 2005), steeg dit aantal in 2007 weer met 2,3%. Het aandeel uitnodigingen voor een eerste screeningsonderzoek was 11,2%; het opkomstpercentage bij deze voornamelijk jonge instromende vrouwen was 79,0% (tabel 2.1). Naar aanleiding van de bijna 1 miljoen uitnodigingen voor een vervolgonderzoek nam 82,8% van de uitgenodigde vrouwen deel. In totaal kreeg precies

Tabel 2.1 Aantallen in 2007 uitgenodigde en opgekomen vrouwen, en opkomstpercentage
Table 2.1 Numbers of women invited and attending in 2007, and attendance rate (%)

	Oorspronkelijke uitnodiging Initial invitation		Herinneringsuitnodiging Reminder invitation		Totaal Total	
	N	Opkomst (%) Attendance (%)	N	Opkomst (%) Attendance (%)	N	Opkomst (%) Attendance (%)
1e uitnodiging 1st invitation	123.946	76,8%	17.450 14,1%	2,3%	97.974	79,0%
Uitnodiging vervolgscreening Invitation subsequent screening	984.217	81,4%	93.848 9,5%	1,4%	814.705	82,8%
Totaal Total	1.108.163	80,9%	111.298 10,0%	1,5%	912.679	82,4%

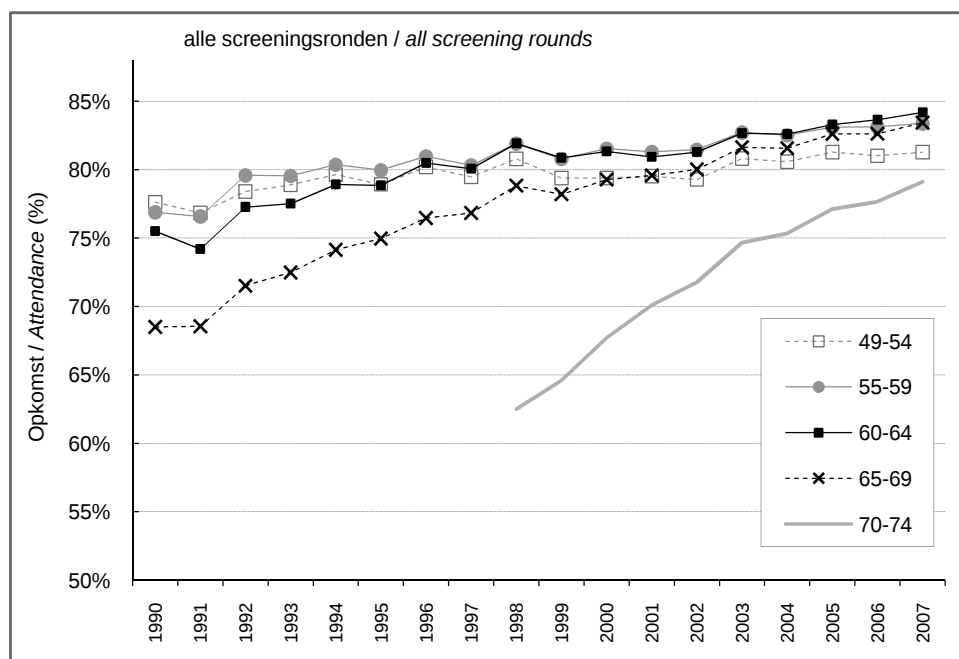
Figuur 2.5
Aantallen uitgenodigde en onderzochte vrouwen, en opkomstpercentages (1990-1997: 50-69 jaar; 1998-2007: 50-75 jaar)

Figure 2.5
Number of invited and screened women, and attendance rate (%) by year (1990-1997: 50-69 years; 1998-2007: 50-75 years)



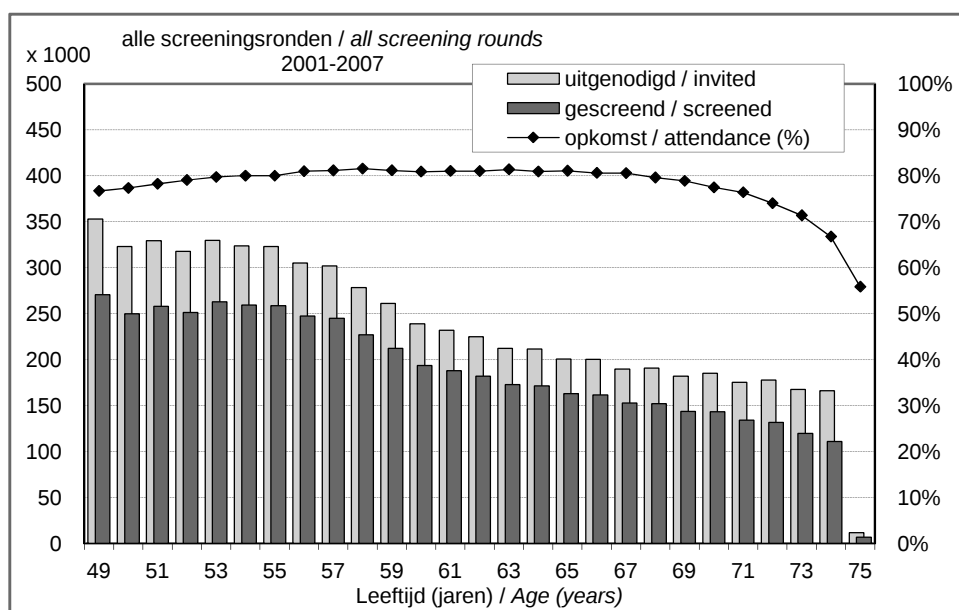
Figuur 2.6
Leeftijdsspecifieke opkomstpercentages per jaar, 1990-2007

Figure 2.6
Age-specific attendance rates (%) by year, 1990-2007



Figuur 2.7
Aantallen in de periode 2001 t/m 2007 uitgenodigde en onderzochte vrouwen en opkomstpercentage naar leeftijd

Figure 2.7
Number of invited and screened women, and attendance rate by single age year, during 2001-2007



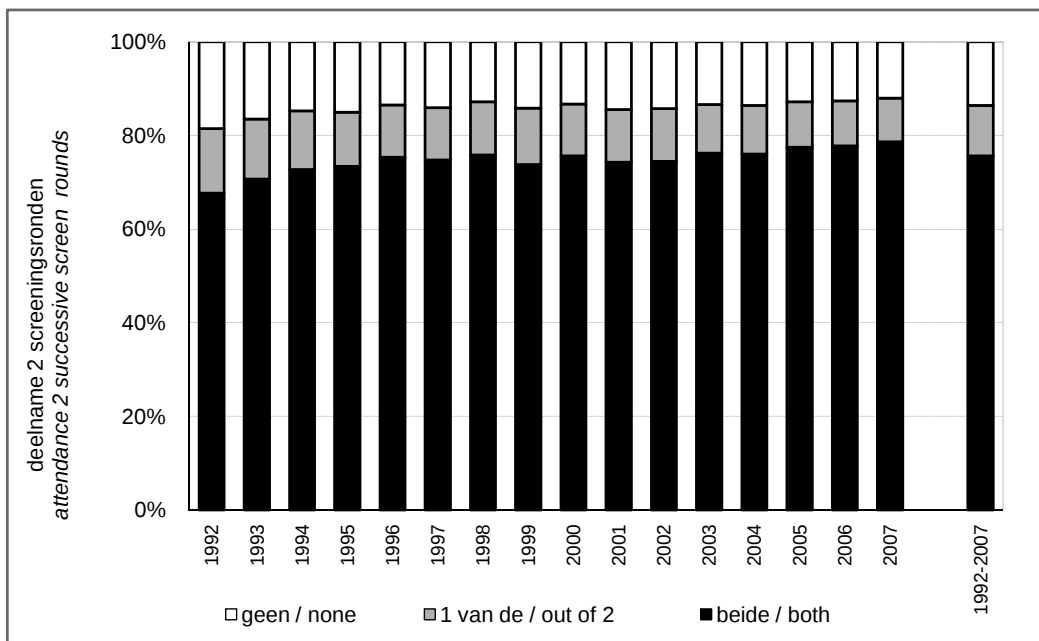
10% van de uitgenodigde vrouwen een herinneringsuitnodiging, die 1,5% aan het totale opkomstpercentage van 82,4% in 2007 bijdroeg. Bij eerste uitnodigingen werden meer herinneringsuitnodigingen verstuurd (14,1%) en was de extra opkomst naar aanleiding ervan groter (2,3%).

In de periode 1990-2007 werden ruim 14 miljoen uitnodigingen voor een screeningsonderzoek verstuurd naar circa 3 miljoen vrouwen. Over de hele periode 1990-2007 bedraagt de opkomst 79,7%. Tijdens de implementatie van het bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 50-69 jaar steeg het opkomstpercentage van 72,5% in 1990 naar 80,1% in 1997 (figuur 2.5). De uitbreiding van het bevolkingsonderzoek naar 75 jaar leidde in 1999 tot een daling van de totale opkomst tot 77,7%, waarna deze echter continu steeg tot 82,4% in 2007. De toename van de opkomst betreft alle leeftijdsgroepen, maar is het sterkst bij vrouwen van 70-74 jaar en dan bij vrouwen van 65-69 jaar (figuur 2.6). De opkomst van de oudste 5-jaarleeftijdsgroep verschilt in 2007 nog maar 2-5% van de jongere leeftijdsgroepen. Wel neemt de opkomst vanaf 72 jaar snel af tot minder dan 70% op 74 jarige leeftijd (figuur 2.7).

Alle beschreven trends gelden voor zowel eerste uitnodigingen als uitnodigingen voor een vervolgonderzoek maar zijn bij de laatste in het algemeen

uitgesprokener. Na de voltooide uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar in 2001 krijgen gemiddeld per jaar nog zo'n 1000 vrouwen van 70-75 jaar een eerste uitnodiging voor screening, waarvan ongeveer de helft gehoor geeft. Het betreft hier vermoedelijk vooral migranten of repatrianten die mogelijk weinig bekend zijn met bevolkingsonderzoek in het algemeen en borstkankerscreening in het bijzonder, en om die reden niet in groten getale opkomen.

Van de vrouwen die aan de vorige screeningsronde hebben deelgenomen en een uitnodiging voor een volgende ronde krijgen, neemt in 2007 93,8% opnieuw aan het bevolkingsonderzoek deel. Deze participatietrouw was in 1992 minder dan 90 procent. Figuur 2.8 laat zien dat in recente jaren van de tien vrouwen die voor twee opeenvolgende screeningsrondes worden uitgenodigd, acht vrouwen beide keren aan het bevolkingsonderzoek deelnemen, één vrouw aan een van de twee rondes, en één vrouw beide keren verstek laat gaan. Deze verhoudingen zijn iets ongunstiger bij zowel de jonge instromende vrouwen als bij vrouwen vanaf 70 jaar. Iets meer dan 30% van de vrouwen die de vorige keer niet waren opgekomen, neemt een volgende ronde wel deel aan het bevolkingsonderzoek.



Figuur 2.8 Procentuele verdeling van (niet-)deelname over 2 opvolgende screeningsrondes per jaar, 1992-2007
 Figure 2.8 Percent distribution of (non-)participation in two successive screening rounds by year, 1992-2007

2.3 Screeningsonderzoeken

In 2007 werden 911.547 screeningsonderzoeken uitgevoerd. Na een geringe afname met 0,7% in 2006 vergeleken met 2005 is het aantal screeningsonderzoeken weer met 3% gegroeid en bedroeg het voor het eerst meer dan negenhonderdduizend. Het aandeel eerste screeningsonderzoeken was met 12% lager dan ooit, en ook het aandeel vervolgscreeningsonderzoeken die 2,5 jaar of langer na het vorige werden uitgevoerd ('lang interval'), was met 4,0% het laagst sinds de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek in 1998. Dientengevolge was het aandeel van reguliere vervolgscreeningen binnen 2,5 jaar met 84% hoger dan ooit. Deze verhoudingen zijn echter sinds 2002 redelijk constant (figuur 2.9). Over de hele periode sinds 1990 is iets minder dan een kwart een eerste screeningsonderzoek (23,2%), en bijna driekwart een regulier vervolgonderzoek (72,3%). De resterende 4,5% zijn vervolgonderzoeken met een lang screeningsinterval (bijlage 3.2).

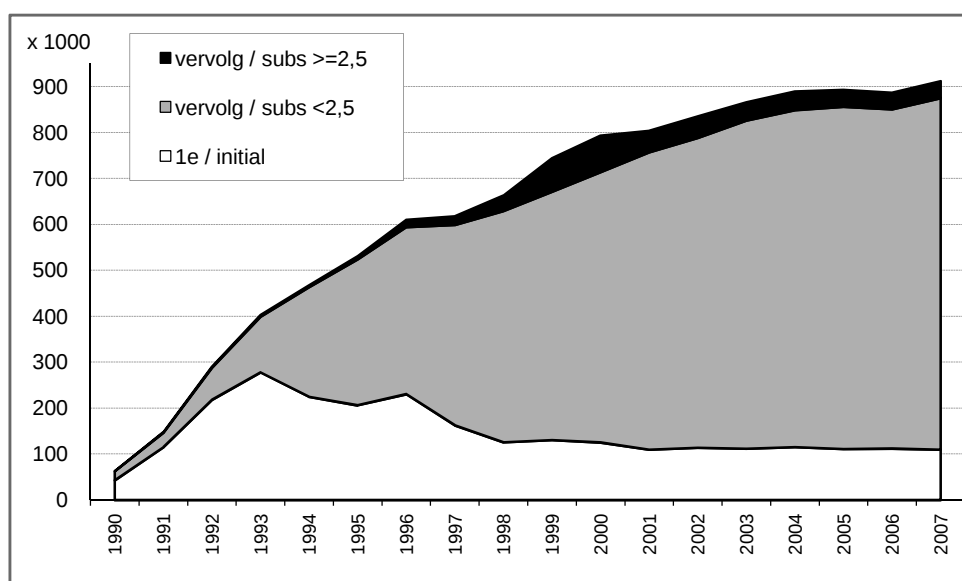
In 2004 werden voor het eerst ook digitale screeningsonderzoeken in het kader van het bevolkingsonderzoek uitgevoerd; hun aandeel was 1,1% van alle onderzoeken. Dit aandeel nam toe tot 7,4% in 2007. Bij digitale onderzoeken werden naar verhouding meer eerste (14,0%) en meer vervolgscreeningen met een lang interval (4,8%) verricht dan bij analoge onderzoeken.

Uitnodigings- en screeningsinterval

Een reguliere vervolgscreening is destijds om pragmatische redenen gedefinieerd als een vervolgscreening die binnen 2,5 jaar na het voorafgaande screeningsonderzoek wordt uitgevoerd. Dit lijkt een erg

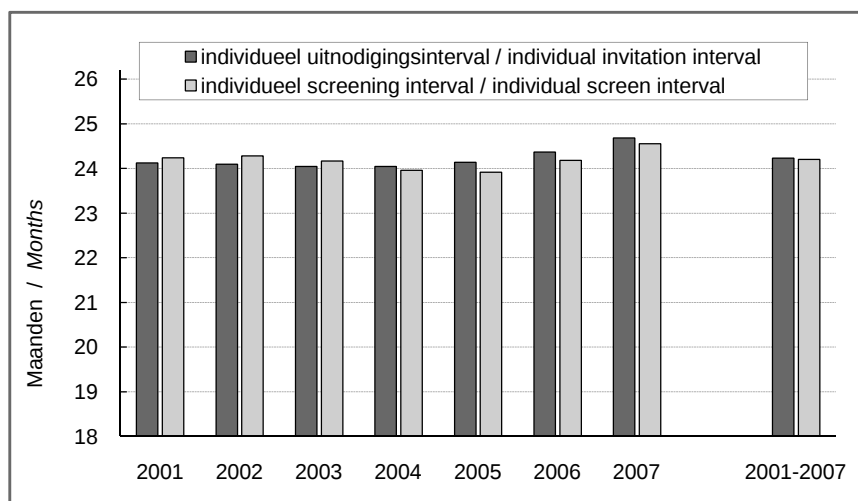
ruime marge bij een formeel screeningsinterval van 2 jaar. Het is echter vrijwel onmogelijk om dit interval voor grote groepen vrouwen te garanderen, zelfs als op individueel niveau zou worden uitgenodigd. Vrouwen zou dan een onderzoeksdatum precies twee jaar later moeten worden aangeboden, en vrouwen zouden dan de afspraak liefst niet mogen verzetten. En er zou dan alleen op vaste en permanente onderzoekslocaties gescreend moeten worden. In de praktijk van het Nederlandse bevolkingsonderzoek wordt echter op groepsniveau (postcodegebieden) uitgenodigd, en in meerderheid wordt het moment van uitnodigingen bepaald door de periode waarin de mobiele onderzoekseenheid weer in de betreffende woonplaats kan worden geplaatst. Daarnaast hebben vrouwen de mogelijkheid de aangeboden onderzoeksdatum te verplaatsen; naar schatting maakt 30% van de uitgenodigde vrouwen hiervan gebruik. En tenslotte kunnen vrouwen door verhuizing naar een andere woonplaats of zelfs andere regio in een heel ander screeningsschema terechtkomen.

Het formele screeningsinterval is dus primair afhankelijk van het moment van uitnodigen, en dit weer van een goede planning. In de optimale situatie wordt in een bepaald postcodegebied precies twee jaar later weer een onderzoekswagen geplaatst. Volgens richtlijnen horen vrouwen op groepsniveau, t.w. een bepaald postcodegebied, binnen 24 ± 2 maanden weer te worden uitgenodigd. In het verleden werd dit gecontroleerd door opgave van de startdatum van nieuwe screeningsrondes per gemeente. Maar met de opheffing, samenvoeging en herindeling van gemeenten – het aantal gemeenten in Nederland nam af van 749 in 1990 naar 443 in 2007 – voldeed dit niet meer als meetinstrument. Sinds



Figuur 2.9 Aantallen eerste screeningsonderzoeken, reguliere vervolgscreeningen binnen 2,5 jaar, en vervolgscreeningen met interval $\geq 2,5$ jaar per jaar, 1990-2007

Figure 2.9 Number of initial screens, regular subsequent screens within 2.5 years, and subsequent screens ≥ 2.5 years by year, 1990-2007



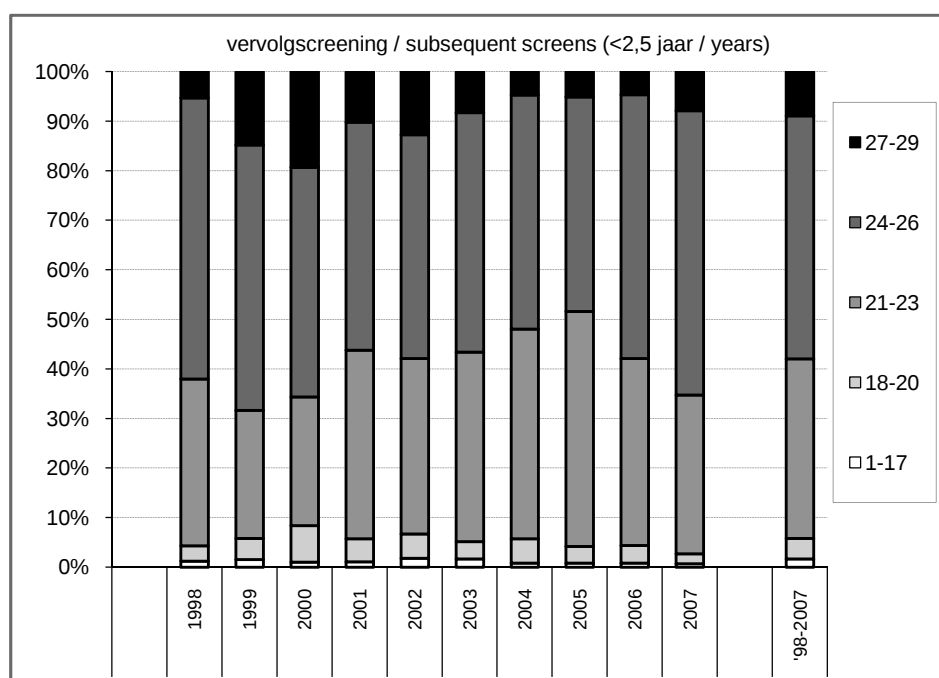
Figuur 2.10
Duur van het gemiddelde
individuele uitnodigings- en
screeningsinterval in maanden,
2001-2007

Figure 2.10
Length of the mean individual
invitation and screening interval
in months, 2001-2007

2001 rapporteren acht van de negen, en sinds 2004 alle screeningsregio's in een nieuwe tabel de aantallen uitnodigingen per 2-maandperiode. Op basis hiervan wordt een gemiddeld individueel uitnodigingsinterval berekend dat gerelateerd kan worden aan het gemiddelde individuele screeningsinterval. Figuur 2.10 laat zien dat de gemiddelde individuele uitnodigings- en screeningsintervallen rond de 24-24,5 maanden bedragen en tamelijk gelijk op gaan. Verrassend is wel dat het gemiddelde uitnodigingsinterval in sommige jaren langer is dan het gemiddelde screeningsinterval. Men zou eerder het omgekeerde verwachten, omdat bij het verplaatsen van de afspraak het onderzoek waarschijnlijk vaker later dan vroeger zal plaatsvinden, maar feitelijk is hierover niets bekend. Waarschijnlijk is deze 'scheve verhouding' vooral aan een verschillende berekeningswijze van uitnodigings- en screeningsinterval te wijten, die ook niet op precies dezelfde manier

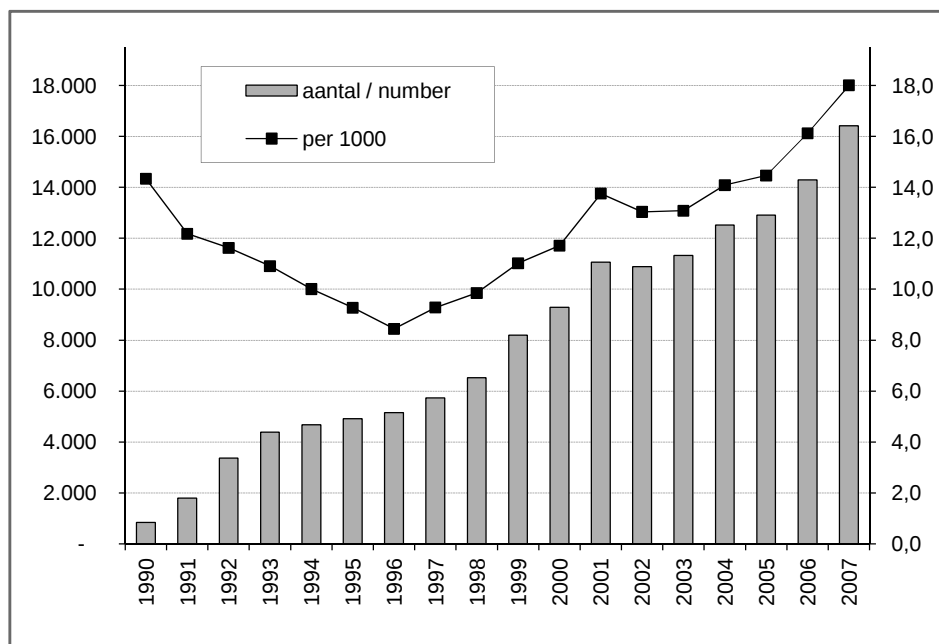
worden aangeleverd (resp. per 2-maand- en per 3-maandperiodes).

Het gemiddelde individuele screeningsinterval bij reguliere vervolgscreeningen varieerde de laatste tien jaar tussen de 23,9 en 24,7 maanden. Dat lijkt een geringe spreiding, maar figuur 2.11 toont dat de verschillen tot stand komen door behoorlijke jaarlijkse verschillen van spreiding van intervallen binnen deze groep. Zo werd in 2000 ongeveer 80% van alle onderzoeken binnen 24 ± 3 maanden verricht, terwijl dit vanaf 2004 in meer dan 90% van alle onderzoeken het geval was. Het enige jaar waarin ongeveer evenveel onderzoeken vóór en na de tweemaaljaarsgrens zijn uitgevoerd is 2005. Een langer gemiddeld screeningsinterval zou samen kunnen gaan met een hogere borstkankerdetectie, die dan ten onrechte aan een betere prestatie (screeningsperformance) van het bevolkingsonderzoek zou worden toegeschreven.



Figuur 2.11
Procentuele verdeling
van de duur van het
gemiddelde individuele
screeningsinterval per
jaar, 1998-2007

Figure 2.11
Percent distribution of the
length of the mean individual
screening interval by
year, 1998-2007



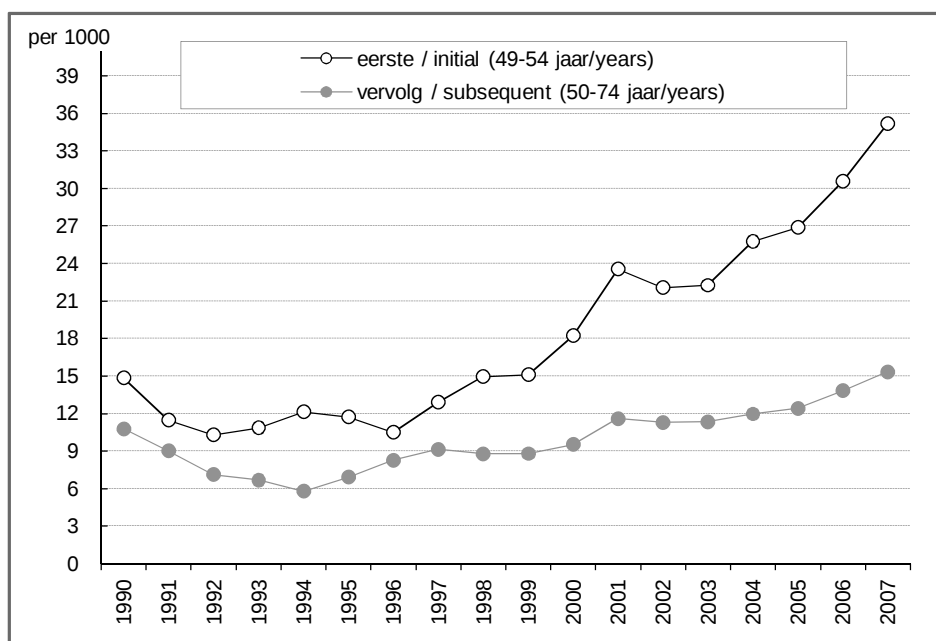
Figuur 2.12
Aantallen verwijfsadviezen
en ruw verwijfscijfer per
1000 per jaar, 1990-2007

Figure 2.12
Number of referral recom-
mendations and crude
referral rate per 1000 by
year, 1990-2007

2.4 Verwijfsadviezen

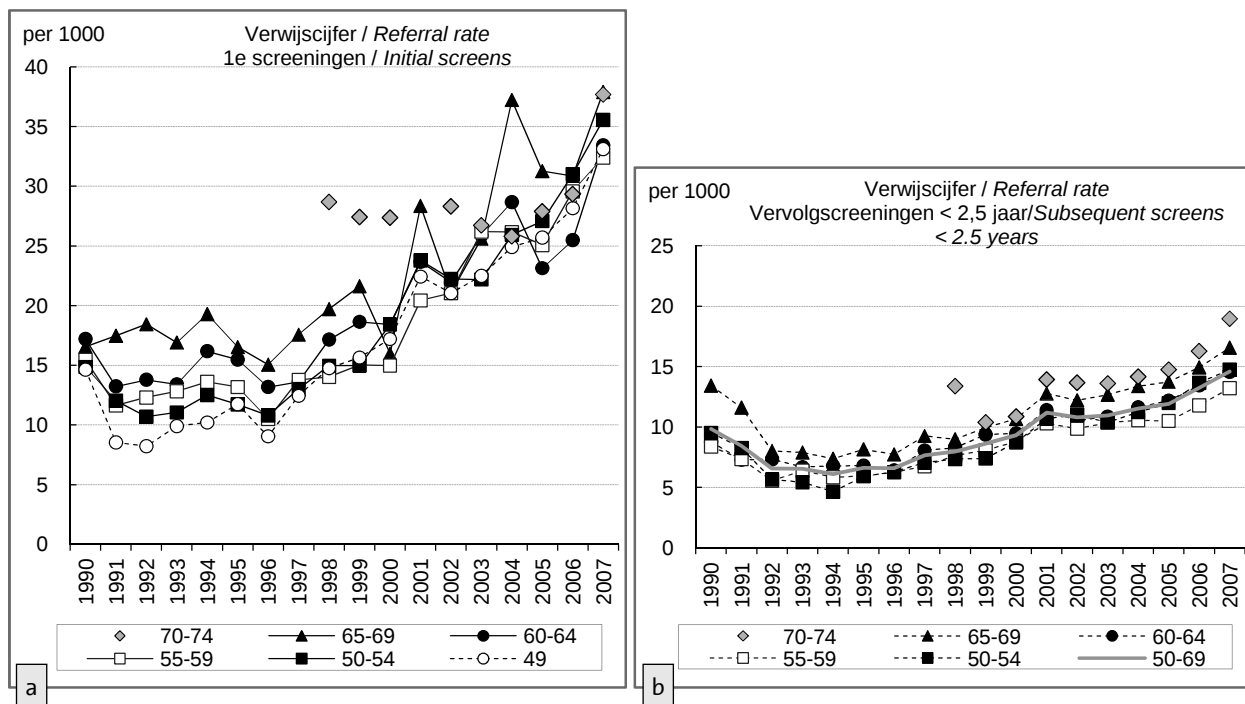
Het aantal verwijfsadviezen voor verder onderzoek is in 2007 16.414, wat op een verwijfscijfer van 18,0 per 1000 gescreende vrouwen neerkomt. Sinds 1996, in welk jaar het verwijfscijfer met 8,4 per 1000 het laagst was, is het verwijfscijfer meer dan verdubbeld (figuur 2.12). De daling van het verwijfscijfer in de eerste helft van de jaren 1990 was deels het resultaat van de verschuiving van aanvankelijk vooral eerste screeningsonderzoeken naar steeds meer vervolgscreeningen, en deels van een reële afname van het verwijfscijfer bij zowel eerste als vervolgscreeningen. Bij de vervolgscreeningen leidde dit ook tot een lager detectiecijfer (zie hoofdstuk 3). Vanaf 1996 was er sprake van een stijgend verwijfscijfer, dat in 2002-2003 leek te stabiliseren rond de 13 per 1000, maar vanaf 2004 weer verder steeg.

Om een goed beeld te krijgen van het verloop van het verwijfscijfer over langere tijd, werd het verwijfscijfer voor leeftijdsverschillen gecorrigeerd, en bij eerste screeningsonderzoeken beperkt tot de leeftijdsgroep 49-54 jaar. Figuur 2.13 laat dan zien dat het verloop van het verwijfscijfer bij zowel eerste als reguliere vervolgscreeningen een vergelijkbaar patroon vertoont. Bij eerste screeningen steeg het verwijfscijfer echter sterker en was het in 2007 drie keer hoger dan in 1996, terwijl bij reguliere vervolgscreeningen sprake was van een verdubbeling over dezelfde periode. De toename van het verwijfscijfer bij zowel eerste als vervolgscreeningen kan in alle negen screeningsregio's worden waargenomen met een vergelijkbaar verloop als van het landelijk gemiddelde.



Figuur 2.13
Gestandaardiseerd verwijfs-
cijfer per 1000 voor eerste
screeningsonderzoeken bij
vrouwen van 49-54 jaar, en
voor reguliere vervolgscreen-
ingen bij vrouwen van
50-74 jaar, 1990-1997

Figure 2.13
Age-adjusted referral rate
per 1000, for initial screens
in women aged 49-54 years,
and b. regular subsequent
screens in women aged
50-74 years, 1990-2007



Figuur 2.14 Leeftijdsspecifieke verwijscijfers per 1000, 1990-2007, voor a. eerste screeningsonderzoeken, en b. voor reguliere vervolgscreeningen

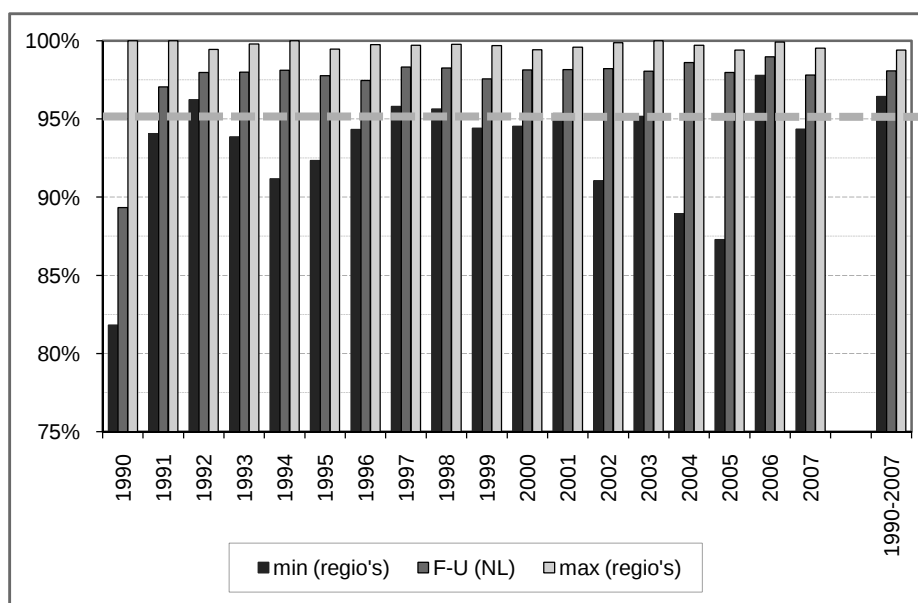
Figure 2.14 Age-specific referral rates per 1000, 1990-2007, for a. initial, and b. regular subsequent screen examinations

De stijging van het verwijscijfer betreft alle leeftijdsgroepen. Het verwijscijfer neemt in het algemeen toe met de leeftijd (figuur 2.14a en 2.14b), maar bij eerste screenings (figuur 2.14a) is de leeftijdsafhankelijkheid minder duidelijk zichtbaar. Dat heeft voornamelijk te maken met de relatief kleine aantallen vrouwen van 55 jaar en ouder met een eerste screeningsonderzoek na 1997, waardoor de leeftijdspecifieke lijnen vanaf deze leeftijd een grillig fluctuerend verloop vertonen.

2.5 Detectiecijfer en voorspellende waarde van het verwijsadvies

Follow-up van screen-positieve vrouwen

Bijna 145.000 vrouwen (1,27%) kregen in de periode 1990-2007 naar aanleiding van een mammografisch verdachte afwijking bij het onderzoek een verwijsadvies voor aanvullende diagnostiek in het ziekenhuis. Van 98,1% van deze verwijsadviezen is de uitslag van de verdere diagnostiek bekend. De follow-up van verwezen vrouwen was landelijk voor alle jaren sinds 1991 voor meer dan 95% volledig, ondanks dat in enkele jaren niet alle regio's dit percentage haalden (figuur 2.15). Wel was er in alle jaren tenminste één



Figuur 2.15 Jaarlijks percentage volledige follow-up (F-U) van verwijsadviezen in Nederland, en het regionale minimum (min) en maximum (max) percentage volledige follow-up, 1990-2007

Figure 2.15 Annual percentage of complete follow-up (F-U) of referral recommendations in the Netherlands, and the regional minimum (min) and maximum (max) percentage of complete follow-up, 1990-2007

Tabel 2.2 Gemiddeld aantal en percentage verwijfsadviezen per jaar waarbij geen einddiagnose gesteld kon worden voor de periode 2002-2007

Table 2.2 Average number and percentage of all referral advices per year without a final diagnosis, period 2002-2007

Reden geen einddiagnose <i>Reason for missing final diagnosis</i>	Gemiddeld per jaar (2002-2007) <i>Annual mean (2002-2007)</i>	
	N	%
overleden vóór einddiagnose <i>death before final diagnosis</i>	5,0	0,04%
vertrokken <i>moving to another place</i>	6,3	0,05%
cliënt ziet af van nader onderzoek <i>diagnostic assessment not desired</i>	14,8	0,11%
ingevuld bezwaarschijft <i>no permission for follow-up</i>	1,8	0,01%
onvolledige follow-up <i>incomplete follow-up</i>	12,5	0,10%
niet verwezen of verder onderzocht <i>not referred or no diagnostic assessment</i>	12,3	0,09%
geen reden / onbekend <i>no reason / unknown</i>	20,3	0,16%
Totaal / <i>Total</i>	73,2	0,56%

regio met een 100% volledige follow-up. Het hoge landelijke gemiddelde van meer dan 95% volledige follow-up van verdachte screeningsbevindingen maakt betrouwbare conclusies over de prestaties van het bevolkingsonderzoek mogelijk. Periodiek, b.v. jaarlijks, monitoren van een bevolkingsonderzoek is afhankelijk van hoe tijdig en hoe volledig de relevante gegevens beschikbaar zijn op een bepaald moment. Het wachten op honderd procent volledige follow-upgegevens zou te lang duren om monitoring effectief te laten zijn.

Bovendien is honderd procent praktisch niet haalbaar. Zo hebben ruim 7.000 vrouwen (0,62% van alle onderzoeken) bezwaren kenbaar gemaakt tegen het vastleggen van hun gegevens en/of het uitwisselen ervan met huisarts, ziekenhuis of kankerregistratie. Mochten deze vrouwen een verwijfsadvies hebben gekregen, dan is niet bekend wat de uiteindelijke diagnose was. Verder heeft een aantal vrouwen met een verwijfsadvies geen einddiagnose omdat ze overlijden voordat de diagnostiek is afgerond, vertrekken, van nader onderzoek afzien of niet zijn doorverwezen door de huisarts. Sinds 2002 betrof dit gemiddeld 0,56% van de verwezen vrouwen (tabel 2.2).

Detectiecijfer

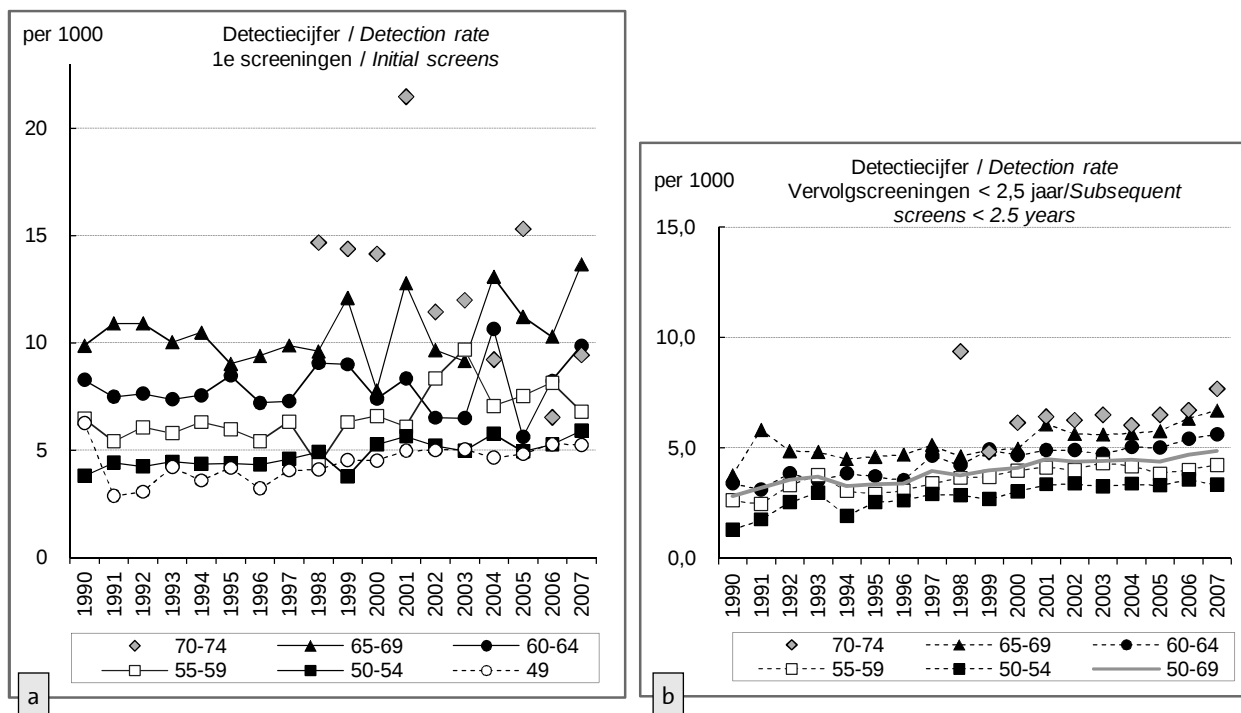
Het totale detectiecijfer was in 2007 5,5 screeningscarcinomen per 1000 gescreende vrouwen. Bij eerste screeningsonderzoeken werden per 1000 gescreende vrouwen 5,9 borstkankers opgespoord, en bij reguliere vervolgscreeningen 5,2 (bij vervolgscreeningen $\geq 2,5$ jaar: 9,4). Het detectiecijfer bij eerste screenings is daarmee al weer bijna even hoog als in de periode 1990-1995, waarin het varieerde tussen de

6,0 en 6,9 per 1000 dankzij het grote aandeel vrouwen van 55 jaar en ouder die voor het eerst werden gescreeend. Van 1996-2006 kwam het in het algemeen niet boven de 5,5 per 1000, met uitzondering van de uitbreidingsfase van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar in 1999-2001 (5,9-6,1 per 1000). Bij reguliere vervolgscreeningen was het detectiecijfer tot en met 1998 lager dan 4,0 per 1000 (3,2-3,9), van 1999 tot en met 2005 tussen de 4,0 en 5,0 per 1000 (4,0-4,7), en sinds 2006 5,0 per 1000 of hoger. Door de wisselende leeftijdsopbouw van de gescreeende populatie door de jaren heen is het op basis van ruwe cijfers echter moeilijk te beoordelen of er inderdaad sprake is van een hoger detecterend vermogen van het bevolkingsonderzoek in de recente jaren. Leef-tijdsspecifieke gegevens (figuren 2.16a en 2.16b) laten vooral bij vervolgscreeningen duidelijk zien dat het detectiecijfer in alle leeftijdsgroepen toenam.

In de figuren 2.17a en 2.17b zijn de detectiecijfers beperkt tot de leeftijden die over de hele periode 1990-2007 voor screening in aanmerking kwamen – resp. 49-54 jaar bij eerste screenings en 50-69 jaar bij reguliere vervolgscreeningen – en gecorrigeerd voor jaarlijkse verschillen in leeftijdsopbouw. Bij beide typen screeningsonderzoeken is sinds het begin van dit millennium sprake van een duidelijk hogere detectie dan in de periode ervoor.

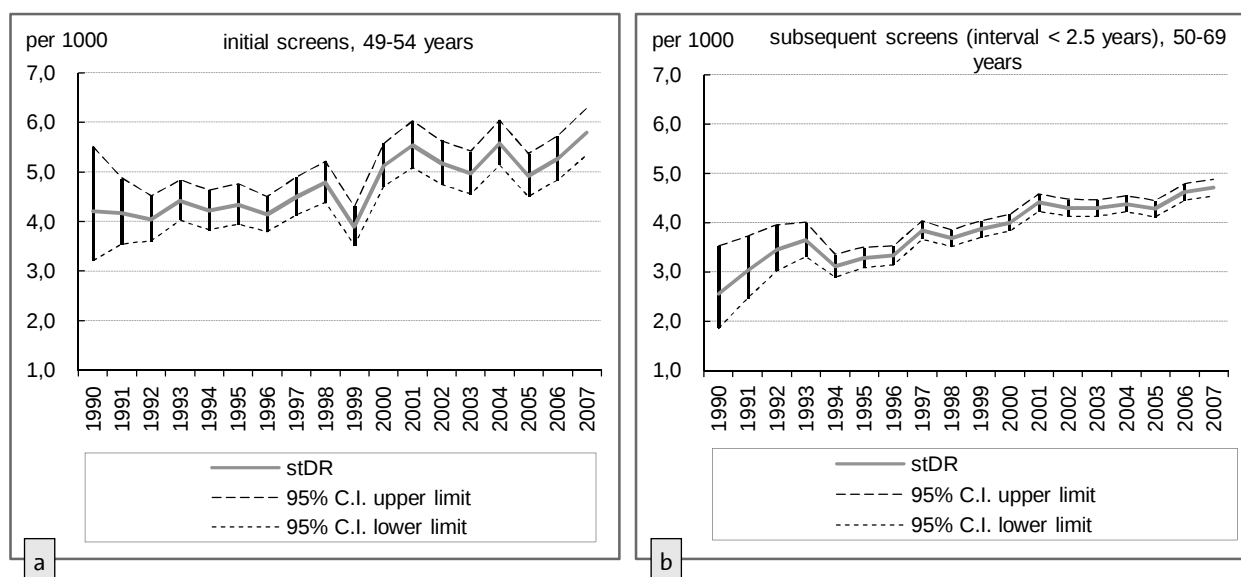
Positief voorspellende waarde van het verwijfsadvies

De forse stijging van het verwijfscijfer met een naar verhouding beduidend geringere toename van het detectiecijfer heeft zijn weerslag voor de berekening



Figuur 2.16 Leeftijdspecifiek detectiecijfer per 1000, 1990-2007, voor a. eerste screeningsonderzoeken, en b. voor reguliere vervolgscreeningen

Figure 2.16 Age-specific breast cancer detection rate per 1000, 1990-2007, for a. initial, and b. regular subsequent screen examinations

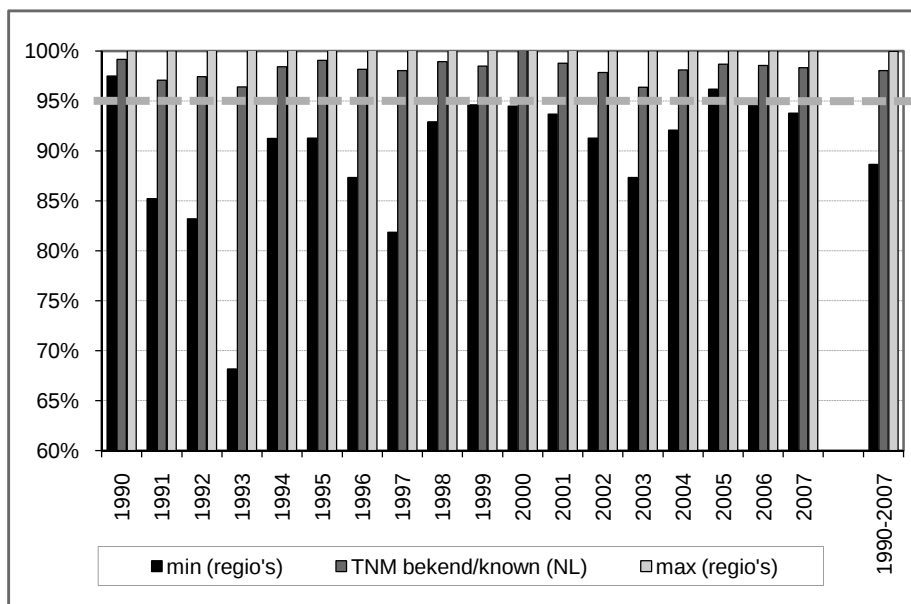


Figuur 2.17 Gestandaardiseerd detectiecijfer (invasief en in situ; stDR) per 1000, 1990-2007, voor a. eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar, en b. voor reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar

Figure 2.17 Age-adjusted breast cancer (invasive and in-situ; stDR) detection rate per 1000, 1990-2007, for a. initial screens in women aged 49-54 years, and b. regular subsequent screens in women aged 50-69 years

van de positief voorspellende waarde van het verwijscijfer. Bij eerste screeningsonderzoeken daalde de voorspellende waarde van 43% in 1990 naar 17% in 2007, en bij reguliere vervolgscreeningen van 56% in 1992 naar 34% in 2007. Dit betekent dat thans

vijf van elke zes eerstgescreende vrouwen met een verdachte screeningsbevinding een fout-positieve uitslag hebben, en twee van elke drie vrouwen die naar aanleiding van een reguliere vervolgscreening zijn verwezen.



Figuur 2.18
Jaarlijks percentage van volledige TNM-classificatie van door screening gedetecteerde borstkankers: landelijk gemiddelde en regionaal minimum (min) en maximum (max), 1990-2007

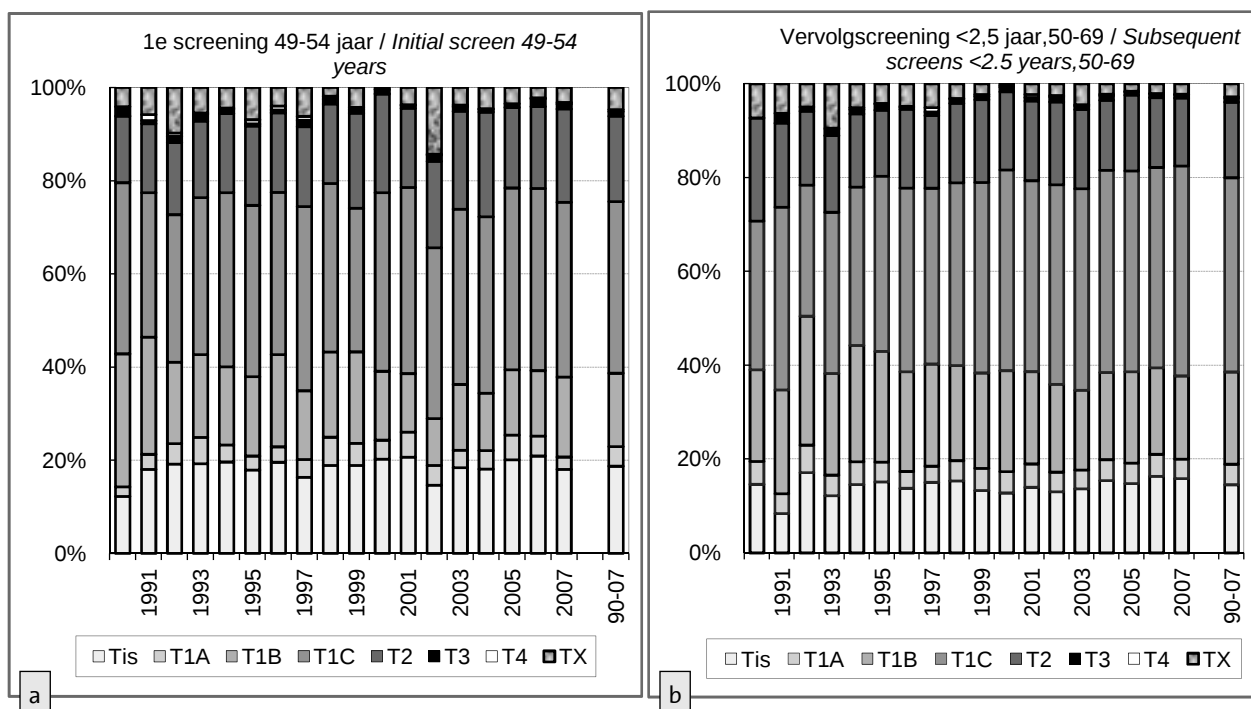
Figure 2.18
Annual percentage of complete TNM-classification of screen-detected breast cancers: national mean and regional minimum (min) and maximum (max), 1990-2007

2.6 Screeningscarcinomen

Volledigheid TNM-status

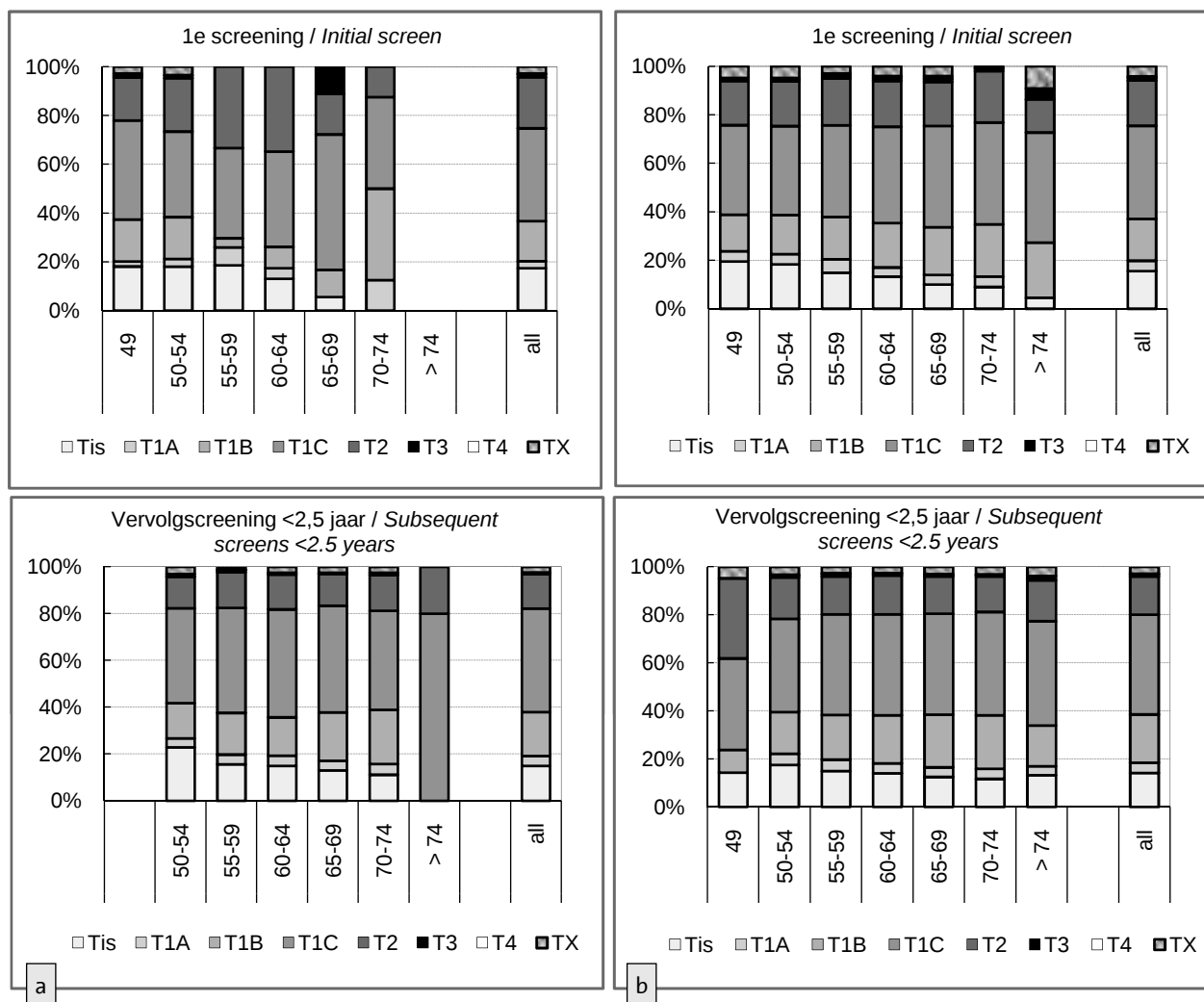
In totaal is sinds 1990 bij 56.254 vrouwen borstkanker vastgesteld naar aanleiding van een screeningsonderzoek (screeningscarcinoom) – dit aantal is gebaseerd op de jaarlijkse rapportages door de screeningsregio's in het verleden, maar zal in werkelijkheid iets hoger zijn door nog nakomende follow-upgegevens. Van alle screeningscarcinomen is landelijk gemiddeld 98,0% geclassificeerd naar

tumorgrootte, lymfklierstatus en metastasen op afstand (TNM-classificatie). Dit percentage was in alle jaren sinds 1990 hoger dan 95%, maar regionaal waren er soms aanzienlijke verschillen (figuur 2.18). In enkele verslagjaren was er telkens een regio die de TNM-indeling van minder dan 90% van de screeningscarcinomen kon achterhalen. Over de hele periode 1990-2007 was de TNM-classificatie bij 8 van de 9 regio's voor meer dan 95% compleet, waarbij één regio bijna 100% bereikte (99,95%); bij de 9e regio was dit percentage 88,6%.



Figuur 2.19 Procentuele tumorgrootteverdeling van screeningscarcinomen: a. na eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar, en b. na reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar, 1990-2007

Figure 2.19 Percent tumour size distribution of breast cancers detected a. at initial screens in women aged 49-54 years, and b. at regular subsequent screens in women aged 50-69 years, 1990-2007



Figuur 2.20 Procentuele tumorgroottesverdeling van invasieve screeningscarcinomen na eerste en reguliere vervolgscreeningsonderzoeken, per 5-jaarleeftijdsgroep: a. 2007 en b. hele periode 1990-2007

Figure 2.20 Percent tumour size distribution of screen-detected invasive breast cancers at initial and regular subsequent screens, by 5-year age group: a. 2007, and b. total period 1990-2007

Tumorgrootte van screeningscarcinomen

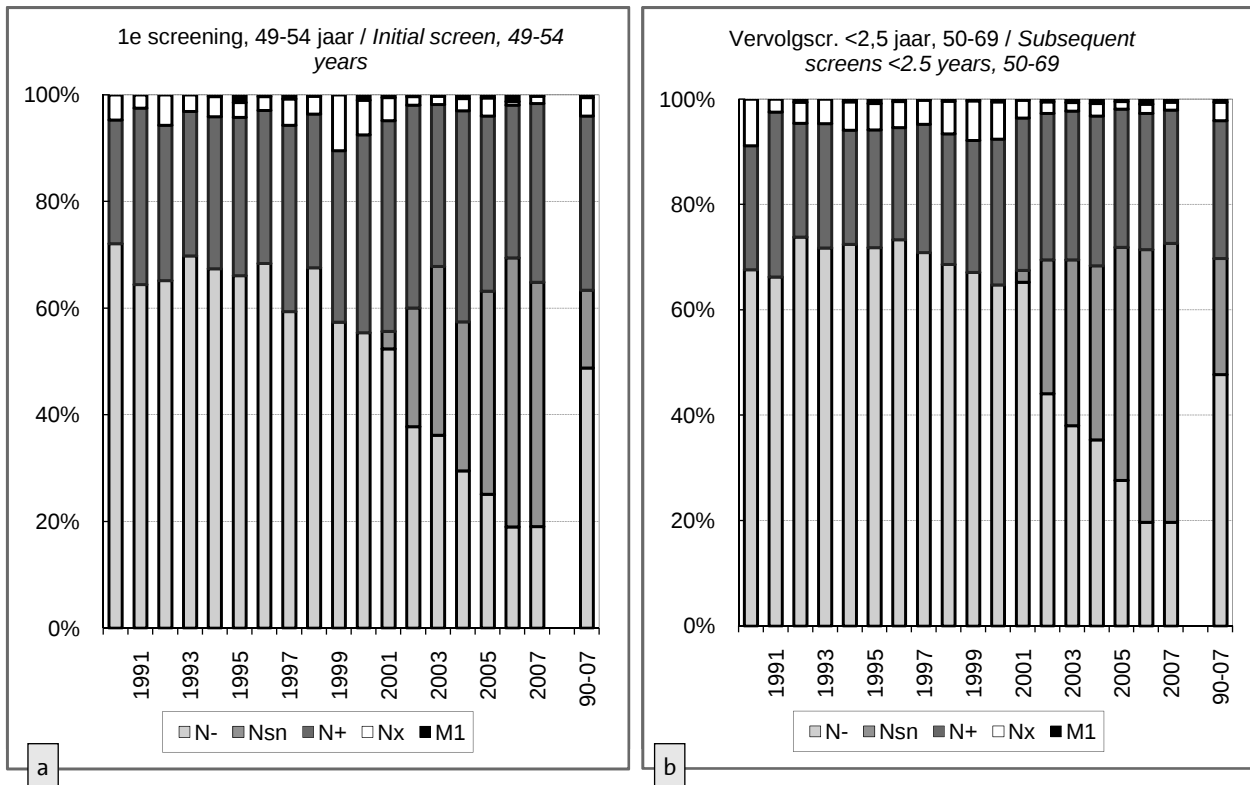
Van de in 2007 opgespoorde 4.999 screeningscarcinomen was 15,1% een ductaal in-situ carcinoom (DCIS) en 65,8% een invasief carcinoom met een tumoordorsnede van 2 cm of kleiner. Deze percentages zijn iets hoger dan over de hele periode 1990-2007 gemeten (DCIS in 1990-2007: 14,4%; T1: 64,3%). Bij vergelijking van voor leeftijdsverschillen gecorrigeerde tumorgrootteverdeling per verslagjaar werden bij eerste screenings (49-54 jaar) iets vaker DCIS en invasieve T2-tumoren (21-50 mm doorsnede) gevonden tegenover iets meer invasieve T1b- (6-10 mm) en T1c-tumoren (11-20 mm) bij reguliere vervolgscreeningen (50-69 jaar; figuren 2.19a en 2.19b). Bij vervolgscreeningen nam het aandeel T1c-tumoren door de jaren toe tot ruim 40% ten koste van een vermindering van het aandeel T1b-tumoren.

Lymfklierstatus van screeningscarcinomen

Van de door screening opgespoorde invasieve borstkankers werd in 2007 bij 72,8% geen tumorgroei naar de lymfklieren gevonden. Over de hele periode 1990-

2007 was dit aandeel lager met 69,2%, vrijwel zeker als gevolg van het tot 2001 hogere aandeel invasieve carcinomen met een onbekende lymfklierstatus (Nx; 3,7% over heel 1990-2007 versus 1,4% in 2007). Iets meer dan een kwart van de invasieve tumoren was lymfklierpositief (N+) en bij ca. 0,5% werd ook in ander weefsel metastasen (M1) gevonden. Na eerste screeningsonderzoeken werden naar verhouding meer lymfklierpositieve (ca. 30%) borstkankers gediagnosticeerd dan na vervolgscreeningen (figuren 2.21a en 2.21b).

Eind jaren '90 deed de schildwachtprocedure (sentinel node) zijn intrede in de routinediagnostiek van voor borstkanker verdachte mammapathologie, en sinds het verslagjaar 2001 wordt deze apart geregistreerd in het kader van de evaluatie van het bevolkingsonderzoek. De figuren 2.21 laten fraai zien hoe al binnen enkele jaren de meerderheid van alle lymfkliernegatieve borstkankerdiagnosen gebaseerd was op de schildwachtprocedure; sinds 2006 geldt dit voor tweederde van alle lymfkliernegatieve uitslagen. Verdere leidde de schildwachtproce-



Figuur 2.21 Procentuele verdeling van de lymfklierstatus (Nsn = negatieve schildwachtklier) en metastasering van invasieve screeningscarcinomen: a. na eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar, en b. na reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar, 1990-2007

Figure 2.21 Percent distribution of lymph node status (Nsn = negative sentinel node) and distant metastases of invasive screen-detected breast cancers a. at initial screens in women aged 49-54 years, and b. at regular subsequent screens in women aged 50-69 years, 1990-2007

dure ook tot een afname van het aantal onbekende lymfklierstatus (Nx). Vroeger mocht er slechts een negatieve lymfklierstatus worden toegekend als er tenminste zes lymfklieren waren onderzocht. Deze

classificatieregel veranderde met de introductie van de schildwachtklierprocedure, omdat hierbij meestal minder dan zes lymfklieren worden gevonden en onderzocht.

Screeningsperformance

De screeningsresultaten op basis van het totale aantal screeningsonderzoeken geven de screeningsperformance niet altijd optimaal weer. Deze is afhankelijk van factoren zoals de leeftijd van de onderzochte vrouwen, de screeningsmethode (analoog of digitaal), het type screeningsonderzoek (eerste of vervolgscreening) en de lengte van het screeningsinterval, de technische kwaliteit van de mammografie en de deskundigheid en ervaring van de screeningsradiologen. Al vanaf het begin van het bevolkingsonderzoek werd er bij de evaluatie standaard onderscheid gemaakt tussen eerste en reguliere vervolgscreeningen, en vervolgscreeningen met een interval van meer dan 2,5 jaar. Sinds 2004 worden aparte gegevenssets over digitale screeningsonderzoeken opgevraagd.

Omdat de leeftijdsopbouw van de in recente jaren uitgenodigde en gescreende vrouwen niet meer overeenkomt met die van de beginperiode van het bevolkingsonderzoek, kunnen de ruwe resultaten niet zonder meer over een langere periode worden vergeleken. Trendanalyses over de hele periode 1990-2007 van het bevolkingsonderzoek werden daarom in dit hoofdstuk beperkt tot die leeftijdsgroepen die in alle jaren werden uitgenodigd of gescreend. Voor eerste screeningsonderzoeken betreft dit de nieuw in het bevolkingsonderzoek instromende jonge vrouwen (leeftijdsgroepen 49 en 50-54 jaar). Daarnaast werd standaard ook een correctie voor verschillen in leeftijdsopbouw van de onderzochte groepen toegepast.

3.1 Fasen bevolkingsonderzoek

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker kan in een viertal perioden worden onderscheiden, waarin de bovengenoemde factoren in

verschillende mate een rol speelden en mede van invloed waren op de screeningsresultaten.

- **1989/90-1997**

Implementatie van het bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 50-69 jaar – In deze fase vond een verschuiving plaats van aanvankelijk overwegend eerste onderzoeken naar uiteindelijk ca. 85% vervolgscreeningen. Eerste screeningsonderzoeken betreffen op enkele uitzonderingen na alleen nog jonge instromende vrouwen rond de 50 jaar. Omdat zowel bij vervolgscreeningen als bij jonge vrouwen de borstkankerdetectie lager is, nam het totale detectiecijfer geleidelijk aan af in deze fase.

- **1998-2001**

Uitbreiding van het bevolkingsonderzoek met 70-75 jaar – Door de grote instroom van oudere vrouwen nam het detectiecijfer in deze fase weer toe. Daarbij speelde ook een rol dat een groot aantal van de oudere vrouwen in deze fase een vervolgscreening had na een intervalperiode van 4-6 jaar, omdat ze vanwege de leeftijd (>69 jaar) de voorafgaande een of twee screeningsronden niet werden uitgenodigd. Verder nam in deze jaren ook het gemiddelde individuele screeningsinterval toe vanwege capaciteitsproblemen als gevolg van de met een kwart toegenomen doelpopulatie. Na een langer screeningsinterval bevinden zich meer borstkankers in een preklinische detecteerbare fase en zullen zodoende meer borstkankers worden opgespoord door screening.

- **2002-2004**

Na volledige implementatie 50-75 jaar – Dit was de eerste periode van het bevolkingsonderzoek waarin sprake was van een steady-state situatie

met een stabiele verhouding van eerste en vervolgscreeningen. Daarnaast nam het gemiddelde individuele screeningsinterval in deze fase weer iets af.

• Vanaf 2005

Beginnende overgang naar digitale screening – Feitelijk begon al in de tweede helft van 2004 een drietal screeningseenheden met digitale screening, maar de aantallen onderzochte vrouwen waren nog zeer klein. In 2006 en 2007 gingen verder twee screeningseenheden over op digitale screening.

3.2 Bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 70-75 jaar

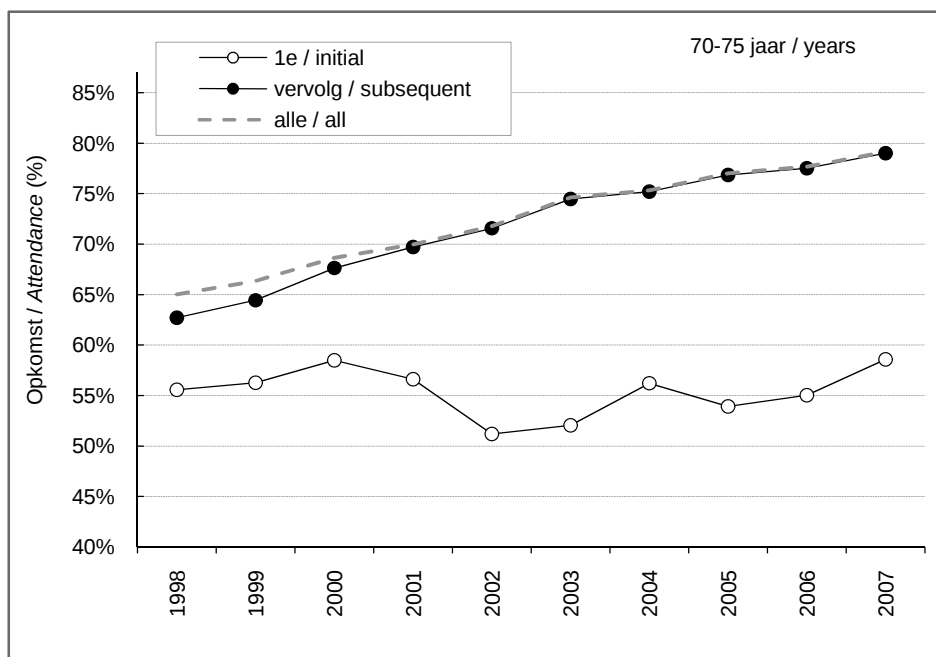
Direct na voltooiing van de implementatie van het bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 50-69 jaar werd vanaf 1998 begonnen met de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot de leeftijd van 75 jaar. Dit betekende een uitbreiding van de doelgroep met ca. 300.000 vrouwen, waarvan jaarlijks ongeveer de helft voor een screeningsonderzoek in aanmerking komt. De implementatie van deze nieuwe doelgroep in het lopende bevolkingsonderzoek duurde tot het eind van 2001. Met betrekking tot uitnodigings-, screenings- en verwijlsbeleid werd er geen onderscheid gemaakt tussen de oorspronkelijke doelgroep (50-69) en de nieuwe oudere doelgroep.

In de eerste tien jaar van deze zogenaamde 70-plus-screening werden ruim 1,6 miljoen uitnodigingen aan vrouwen in de leeftijd van 70-75 verstuurd (tabel 3.1). De opkomst over de hele periode 1998-2007 was met 73,3% significant lager dan die van

de vrouwen onder de 70 jaar (81,4%). Er is echter sprake van een sterke toename van de opkomst van de groep oudere vrouwen van 63% in 1998 naar 79% in 2007 (figuur 3.1; zie ook figuur 2.6). Deze opkomststijging kan volledig aan de opkomst na uitnodiging voor een vervolgonderzoek worden toegeschreven. Bij een uitnodiging voor een eerste screeningsonderzoek bedraagt de opkomst 50-60%. Het gaat hierbij om kleine aantallen vrouwen (ca. 1000 in 2007), en betreft vooral immigranten, die mogelijk minder vertrouwd zijn met het bevolkingsonderzoek.

In totaal werden gedurende de tien jaar '70-plus-screening' 1.205.019 vrouwen van 70 jaar en ouder onderzocht. Eerste screeningsonderzoeken waren met 3,8% sterk ondervertegenwoordigd (15,8% bij vrouwen van 50-69 jaar), terwijl het aandeel vervolgscreeningen met een interval langer dan 2,5 jaar met 14,1% beduidend groter was dan bij de jongere doelgroep (4,2%) (tabel 3.1). Zowel eerste onderzoeken als vervolgscreeningen met een lang interval leiden tot hogere verwijs- en detectiecijfers. Na weging van de resultaten voor de verschillende samenstelling van type screeningsonderzoeken blijken de gewogen uitkomstparameters echter nauwelijks te verschillen van de in de tabel 3.1 getoonde ruwe cijfers.

In vergelijking met de jongere vrouwen waren verwijscijfer, biopsiecijfer, detectiecijfer en de positief voorspellende waarden van zowel een verwijlsadvies als een biopsie significant hoger bij vrouwen van 70-75 jaar (tabel 3.1). Bij de screeningscarcinomen was het procentuele aandeel in-situ carcinomen significant lager (11,4% vs. 15,2%) en het aandeel invasieve tumoren van 6-10 mm (T1b) significant hoger (21,9% vs. 18,1%). Bij invasieve carcinomen was het aandeel lymfklierpositieve tumoren duidelijk lager



Figuur 3.1
Opkomstpercentage van vrouwen van 70-75 jaar voor eerste, herhalings- en alle uitnodigingen, 1998-2007

Figure 3.1
Annual attendance rates (%) women aged 70-75 years following initial, subsequent and all invitations, 1998-2007

Tabel 3.1 Screeningsresultaten 1998-2007 van vrouwen van 50-69 jaar en van 70-75 jaar (gebaseerd op evaluatieleeftijden van resp. 49-68 en 69-74 jaar)

Table 3.1 Screen results 1998-2007 of women aged 50-69 and 70-75 years (based on evaluation ages 49-68 and 69-74 years, respectively)

	50-69		70-75	
Uitnodigingen (N) <i>Invitations (N)</i>	8.692.080		1.611.291	
Opkomst (%) <i>Attendance (%)</i>	81,4%		73,3%	
Opkomsttrouw (%) <i>Reattendance (%)</i>	93,5%		88,4%	
	N	% of/or per 1000	N	% of/or per 1000
Screeningsonderzoeken <i>Screen examinations</i>	7.077.972		1.205.019	
- eerste screeningsonderzoeken <i>- initial screens</i>		15,8%		3,8%
- reguliere vervolgscreeningen (< 2,5 jaar) <i>- regular subsequent screens (< 2.5 years)</i>		80,0%		82,0%
- vervolgscreeningen > 2,5 jaar <i>- subsequent screens after > 2.5 years</i>		4,2%		14,1%
Verwijsadviezen <i>Referral recommendations</i>	93.917	13,27	19.507	16,19
Volledigheid follow-up na verwijzing <i>Follow-up screen-positives</i>		98,2%		98,1%
(Naald-) Biopsieën <i>(Needle) Biopsies</i>	47.623	6,73	11.412	9,47
Door screening ontdekte borstkanker <i>Screen-detected breast cancers</i>	32.260	4,56	9.029	7,49
Positief voorspellende waarde verwijsadvies <i>Positive predictive value referral recommendation</i>		34,3%		46,3%
Positief voorspellende waarde biopsie <i>Positive predictive value at biopsy</i>		67,7%		79,1%
Screeningscarcinomen <i>Screen-detected breast cancers</i>				
- DCIS	4.918	15,2%	1.028	11,4%
- T1a (invasie 0-5 mm)	1.413	4,4%	374	4,1%
- T1b (invasie 6-10 mm)	5.825	18,1%	1.982	21,9%
- T1c (invasie 11-20 mm)	13.416	41,6%	3.862	42,8%
- T2 (invasie 21-50 mm)	5.479	17,0%	1.451	16,1%
- T3 (invasie >50 mm)	283	0,9%	63	0,7%
- T4 (invasie)	96	0,3%	36	0,4%
- Tx	830	2,6%	234	2,6%
Invasieve borstkankers <i>Invasive cancers</i>	27.342		8.001	
- lymfklierpositief N+ <i>- lymph node positive N+</i>	7.600	27,8%	1.726	21,6%
- lymfkliernegatief N- <i>- lymph node negative N-</i>	11.341	41,5%	3.637	45,5%
- schildwachtklieren (SNB) negatief <i>- sentinel node (SNB) negative</i>	6.885	25,2%	2.144	26,8%
- lymfklierstatus onbekend Nx <i>- lymph node status unknown Nx</i>	875	3,2%	311	3,9%
- metastasen op afstand M1 <i>- distant metastases M1</i>	138	0,5%	44	0,5%
- onbekend <i>- unknown</i>	503	1,8%	139	1,7%

LETB/NETB, 2009

en het aandeel lymfkliernegetieve tumoren duidelijk hoger.

Na tien jaar kan geconcludeerd worden dat de integratie van de nieuwe doelgroep 70-75 jaar in het bevolkingsonderzoek tamelijk probleemloos is verlopen. De opkomst was veel hoger dan men van tevoren durfde te verwachten, en het detectiecijfer, de positief voorspellende waarde van het verwijfsadvies en de tumorstadia van screeningscarcinomen waren gunstiger dan die van de vrouwen tot 70 jaar. Dat de opgespoorde borstkankers zich gemiddeld in een prognostisch beter stadium bevinden kan een aanwijzing zijn voor de zogenoemde length time bias. Door een gemiddeld langzamere groei van tumoren op hogere leeftijd verblijven deze langer in de preklinische detecteerbare fase waardoor ze bij screening makkelijker kunnen worden opgespoord. Deze tumoren zijn in het algemeen minder agressief en leiden waarschijnlijk minder vaak tot sterfte. Screenen vervroegt dan voor sommigen de diagnose van borstkanker zonder de overleving van de betreffende vrouw in gunstige zin te beïnvloeden. In extreme gevallen zou een dergelijke kanker zelfs nooit tijdens het leven zijn gediagnosticeerd; er is dan sprake van overdetectie en overbehandeling.

3.3 Digitale screening

In 2004 gingen in Utrecht, Dordrecht en Heerenveen een drietal digitale screeningseenheden van start. Deze waren als pilot opgezet om eerste ervaringen met digitale mammografie in een alledaagse screeningssetting op te kunnen doen en om diverse praktische vragen te kunnen beantwoorden. Uit een aparte evaluatie van deze drie pilot screeningseenheden, waarbij het eerste jaar digitaal screenen werd vergeleken met het voorafgaande jaar met analoge screening, bleek de productie met 30% gedaald te zijn en het verwijfscijfer in de eerste 4 maanden met een factor 2-3 toegenomen te hebben. Er was sprake van een iets maar niet significant hogere detectie, vooral van in-situ carcinomen (Fracheboud & de Koning, 2007). Mede op basis van deze uitkomsten hebben het Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op borstkanker (LRCB) een scholingsprogramma en het RIVM een kort-cyclische monitor ontwikkeld, om de verdere uitrol van de overgang op een volledig gedigitaliseerd bevolkingsonderzoek in goede banen te leiden. Tevens worden de resultaten van de digitale screeningsonderzoeken apart geëvalueerd. In 2006 en 2007 zijn een vierde en een vijfde screeningseenheid op digitale screening overgegaan. In de loop van 2008 werd de landelijke uitrol van de digitalisering van het bevolkingsonderzoek geïntensiveerd. Het is de bedoeling dat vanaf medio 2010

nog uitsluitend digitaal zal worden gescreend.

Van 2004-2007 zijn door een vijftal screeningseenheden uit vier regio's in totaal 155.548 digitale screeningsonderzoeken binnen het bevolkingsonderzoek verricht, waarvan 55.601 in 2007 (7,4% van alle in 2007 uitgevoerde screeningsonderzoeken) (tabel 3.2). In vergelijking met de ruim 3,5 miljoen analoge screeningsonderzoeken in dezelfde periode waren het aandeel eerste onderzoeken en het aandeel vervolgscreeningen met een lang interval ($\geq 2,5$ jaar) iets oververtegenwoordigd. Bij vergelijking van de digitale onderzoeken met de 715.809 analoge onderzoeken die in dezelfde periode door dezelfde vijf beoordelingseenheden waren beoordeeld, is er sprake van een toename van het verwijfscijfer met ruim 50% en van het totale detectiecijfer met 22%. Van de opgespoorde borstkankers waren 45% een in-situ carcinoom of klein invasief carcinoom niet groter dan 10 mm, tegenover ongeveer 37% bij analoge onderzoeken.

Uit verdere analyse van de digitale screeningsonderzoeken blijkt dat de stijging van het digitale verwijfscijfer ten opzichte van dat van analoge onderzoeken in de loop der jaren afnam van 133% in 2004 naar 44% in 2007, mede als gevolg van de specifieke scholing voor screeningsradiologen die het Landelijk Referentiecentrum (LRCB) naar aanleiding van de verwijfspeik in 2004 heeft ontwikkeld. Verder was het detectiecijfer van zowel invasieve als van in-situ carcinomen met resp. 16% en 64% significant hoger. Op het verwijfscijfer na zijn deze bevindingen volledig toe te schrijven aan de uitkomsten van de reguliere vervolgscreeningen en daar weer met name aan de pilotregio Drechtsteden met veruit het grootste aantal digitale onderzoeken. Bij eerste screeningsonderzoeken van nieuw instromende vrouwen in de leeftijd van 49 en 50 jaar werd een niet-significante verhoging van het totale detectiecijfer gevonden, dat volledig berust op een hogere detectie van in-situ carcinomen. Het is aannemelijk dat deze laatste wel statistische significantie zal verkrijgen met grotere aantallen onderzoeken. Daarop wijst ook het feit dat de borstkankerdetectie van alle digitale onderzoeken significant hoger was in 2007, het jaar waarin de meeste digitale onderzoeken werden verricht.

3.4 Screeningsperformance per fase van het bevolkingsonderzoek

In eerdere LETB-rapporten werden al grote verschillen in screeningsperformance tussen de screeningsregio's gesignaleerd. Op twee regio's na zijn meerdere radiologengroepen, de zogenaamde beoordelingseenheden, bij de beoordeling van de screeningsmammogrammen betrokken. Om die reden is in de

Tabel 3.2 Resultaten digitale en analoge screeningsonderzoeken van 5 beoordelingseenheden in de periode 2004-2007 in vergelijking met het Nederlandse totaal in dezelfde periode
 Table 3.2 Results of digital and screen-film examinations from 5 reading units during 2004-2007 compared with the national total during the same period

	5 beoordelingseenheden / 5 reading units			
	Netherlands			
	Alle onderzoeken All screen examinations	Alle onderzoeken All screen examinations	Analoge onderzoeken Film-screens	Digitale onderzoeken Digital screens
opkomstpercentage attendance rate	81,7%	81,2%	--	--
screeningonderzoeken screening examinations	3.578.701	871.357	715.809	155.548
- eerste / initial (N / %)	448.468	110.836	89.049	21.787
- regulier vervolg / regular subsequent (< 2,5 jaar/years) (N / %)	2.981.794	719.795	593.473	126.322
- vervolg / subsequent >= 2,5 jaar/years (N / %)	148.439	40.726	33.287	7.439
aandeel digitaal / proportion digital screens	4,3%	17,9%	--	--
gemiddelde leeftijd (jaar) / mean age (years)	60,11	60,05	60,09	59,87
verwijsadviezen / referral recommendations (N / per 1000)	56.136	14.803	11.080	3.723
screeningscarinomen / screen detected carcinomas (N / per 1000)	18.331	4.517	3.564	953
ppv verwijsadvies / ppv referral recommendation	32,7%	30,5%	32,2%	25,6%
DCIS (N / %)	2.717	747	548	199
T1a + T1b (N / %)	4.122	1.036	806	230
T1c (N / %)	7.879	1.848	1.487	361
T2 + T3 (N / %)	3.118	768	621	147
Tx / not classified (N / %)	495	118	102	16
NO (incl. negative sentinel nodes) (N / %)	10.865	2.618	2.085	533
N+ (N / %)	4.042	977	785	192
Nx (N / %)	277	84	66	18
M1 (N / %)	94	19	18	1
unknown	336	72	62	10

LETB/NETB, 2009

beginjaren 2000 begonnen evaluatiegegevens per beoordelingseenheid te verzamelen. Deze gegevens zijn echter pas vanaf 2005 van voldoende kwaliteit om op dit niveau te kunnen rapporteren.

Om de performance optimaal te kunnen beoordelen zijn intervalekankergegevens noodzakelijk. Deze zijn echter na 1994 landelijk niet volledig beschikbaar (8 van de 9 regio's), en in de jaren 2002-2004 slechts van enkele regio's. De programma-sensitiviteit en -specificiteit kunnen daarom niet betrouwbaar worden bepaald voor de recentere jaren. Het traceren van intervalekankers is een complexe aangelegenheid die een koppeling van screeningsgegevens met kankerregistratiegegevens vergt. Door de overgang in 2005 van de regionale kankerregistraties naar een landelijk systeem, hetgeen veel langer duurde dan gedacht, heeft in een aantal screeningsregio's geen koppeling meer plaatsgevonden van vrouwen die na 2000 zijn gescreend. Het is de bedoeling dat in de

loop van 2009 een inhaalslag plaats vindt waarmee op landelijk niveau wordt gekoppeld voor alle screeningsonderzoeken tot en met 2004.

Verwijscijfer en detectiecijfer

In 1996 was het totale verwijscijfer 8,4 per 1000 gescreende vrouwen en het totale detectiecijfer 4,2 per 1000, beide lager dan ooit tevoren. Vooral bij reguliere vervolgscreeningen bleef het detectiecijfer van die jaren met 3,2-3,4 per 1000 sterk achter bij de verwachtingen, hetgeen aan het uitermate lage verwijscijfer van 6,1-6,6 per 1000 werd toegeschreven. Via het Landelijk Referentie Centrum en later naar aanleiding van de Optimalisatiestudie werden screeningsradiologen aangespoord meer te gaan verwijzen. Na 1996 steeg het verwijscijfer continu tot een drie keer hogere waarde bij eerste en een bijna twee keer zo hoge waarde bij vervolgonderzoeken 10 jaar later (zie figuur 2.13). Dit had als eerste zijn

Tabel 3.3 Gestandaardiseerd verwijs- en detectiecijfer (invasieve en in-situ carcinomen) gedurende verschillende fasen van het bevolkingsonderzoek (1e screeningsonderzoeken: 49-54 jaar; reguliere vervolgscreeningen: 50-69 jaar)

Table 3.3 Age-adjusted referral recommendation and breast cancer (invasive and in-situ) detection rate per 1000 during different periods of the breast cancer screening programme (initial screens: 49-54 years; regular subsequent screens: 50-69 years)

Periode Period		1e / initial screening (49-54 jaar / years)			vervolg- / subsequent scr. (50-69 jaar / years) ¹		
		Onderzoeken (N)	per 1000	+ / -	Screens (N)	per 1000	+ / -
	Verwijscijfer / Referral rate						
1990-1997	Implementatie 50-69 jaar <i>Implementation 50-69 years</i>	665.907	11,5	--	1.570.930	6,8	--
1998-2001	Implementatie 70-75 jaar <i>Implementation 70-75 years</i>	404.486	17,9	+55%	2.125.915	9,3	+36%
2002-2004 ²	Steady state 50-75 jaar <i>Steady state 50-75 years</i>	307.078	23,2	+101%	1.810.899	11,1	+62%
2005-2007	Conventionele (analoge) screening <i>Film-screen mammography</i>	286.258	30,0	+160%	1.900.602	13,3	+95%
2005-2007	Digitale screeningsonderzoeken <i>Digital screening examinations</i>	18.137	45,6	+295%	29.545	18,2	+166%
	Detectiecijfer / Detection rate						
		Borstkankers (N)	per 1000	+ / -	Cancers (N)	per 1000	+ / -
1990-1997	Implementatie 50-69 jaar <i>Implementation 50-69 years</i>	2.786	4,3	--	5.537	3,4	--
1998-2001	Implementatie 70-75 jaar <i>Implementation 70-75 years</i>	1.915	4,8	+13%	8.668	4,0	+16%
2002-2004 ²	Steady state 50-75 jaar <i>Steady state 50-75 years</i>	1.567	5,2	+22%	7.955	4,3	+25%
2005-2007	Conventionele (analoge) screening <i>Film-screen mammography</i>	1.486	5,3	+24%	8.771	4,5	+31%
2005-2007	Digitale screeningsonderzoeken <i>Digital screening examinations</i>	111	6,1	+43%	152	5,1	+49%

+ / - = verandering t.o.v. 1990-1997
change compared with 1990-1997

LETB/NETB, 2009

¹ Reguliere vervolgscreeningen (< 2,5 jaar interval)
Regular subsequent screen examinations (< 2.5 years interval)

² Excl. digitale onderz. 2004: 1.609 (0,6%) 1e en 7.849 (0,5%) vervolgschr.
Excl. digital screens 2004: 1,609 (0.6%) initial and 7,849 (0.5%) subsequent

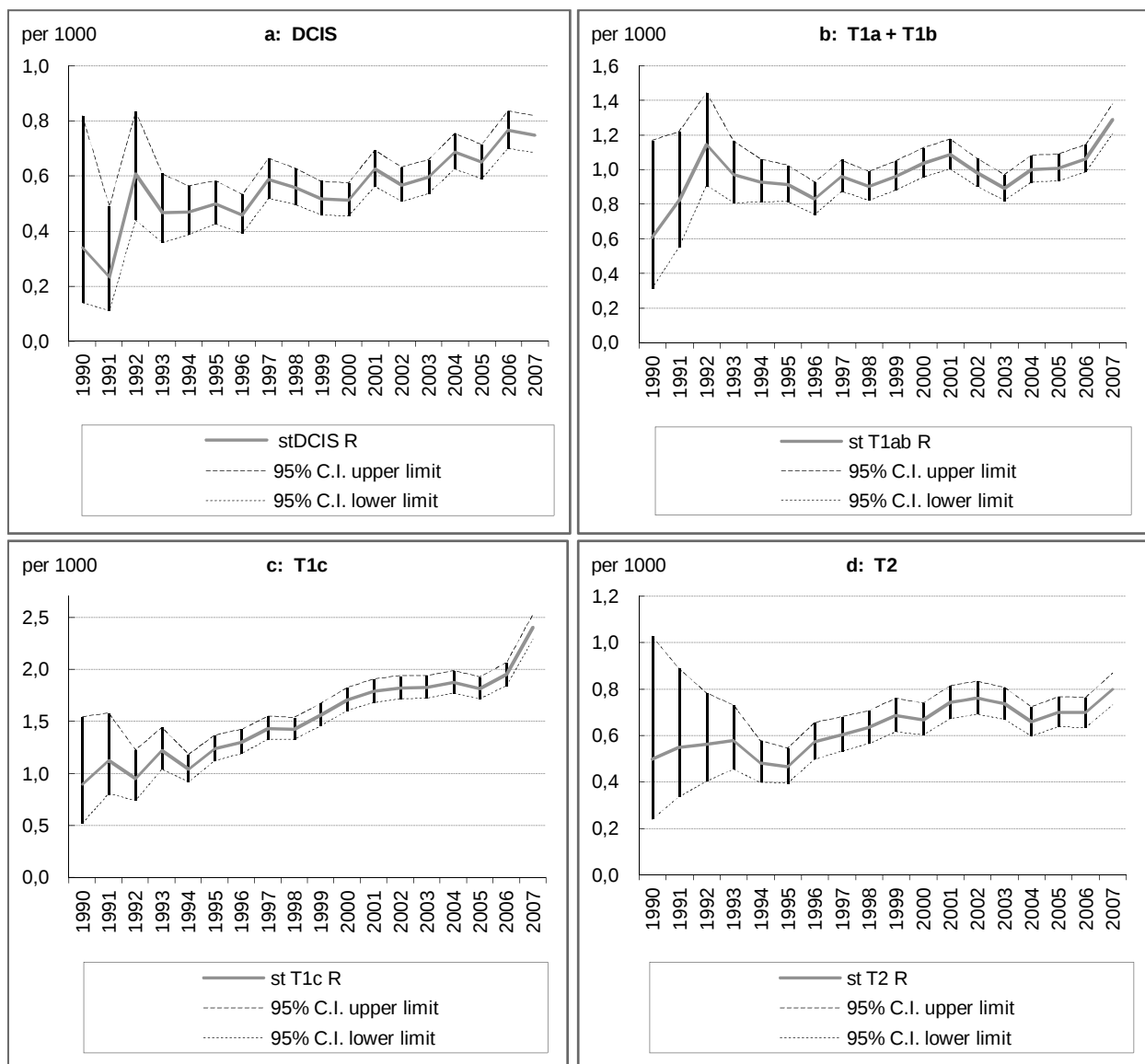
invloed op het detectiecijfer (van invasieve en in-situ carcinomen samen) gedurende de uitbreidingsfase naar 75 jaar, dat met resp. 13% en 16% (gestandaardiseerde waarden) toenam (tabel 3.3). In de periode 2005-2007 was het detectiecijfer van de niet-digitale (analoge) screeningsonderzoeken bij eerste onderzoeken 24% en bij reguliere vervolgscreeningen 31% hoger dan gemiddeld gedurende de implementatiefase 1990-1997. Bij digitale screeningsonderzoeken was het detectiecijfer resp. 43% en 49% hoger, maar dit ging ook gepaard met een resp. drie en anderhalve keer hoger verwijscijfer.

Verwijs- en detectiecijfer stegen in alle negen screeningsregio's in de loop der tijd, zowel bij eerste als bij (reguliere) vervolgscreeningen. Er kunnen echter behoorlijke verschillen worden waargenomen tussen de regio's. Zo varieerde in 2007, gedeeltelijk

onder invloed van digitale screening, het gestandaardiseerde verwijscijfer bij eerste screeningsonderzoeken tussen 21,7 en 50,4 per 1000 gescreende vrouwen van 49-54 jaar, en het gestandaardiseerde detectiecijfer tussen 5,0 en 7,2 per 1000. Bij reguliere vervolgscreeningen was de variatie resp. 10,8 tot 21,4 per 1000 gescreende vrouwen van 50-69 jaar en 4,2 tot 5,6 per 1000.

De stijging van het detectiecijfer is hoofdzakelijk aan een hogere detectie van invasieve tumoren met een doorsnede van 11-20 cm (T1c) toe te schrijven (figuur 3.2c). In de recente jaren kan ook een toename van DCIS en de kleinste invasieve tumoren (T1a en T1b) worden waargenomen, mogelijk mede als gevolg van het groeiende aandeel digitale screeningsonderzoeken (zie ook tabel 3.3).

Tabel 3.4 laat per regio de veranderingen zien van



Figuur 3.2 Gestandaardiseerd detectiecijfer per 1000 met 95% betrouwbaarheidsinterval van reguliere vervolgscreeningen 1990-2007 bij vrouwen van 50-69 jaar, voor a. ductale in-situ carcinomen (DCIS), b. invasieve carcinomen T1a+T1b (≤ 10 mm), c. invasieve carcinomen T1c (11-20 mm), en d. invasieve carcinomen T2 (21-50 mm)

Figure 3.2 Age-adjusted breast cancer detection rate per 1000 with 95% confidence interval, regular subsequent screens 1990-2007 in women aged 50-69 years, for a. ductal carcinoma in situ (DCIS), b. invasive cancers T1a+T1b (≤ 10 mm), c. invasive cancers T1c (11-20 mm), and d. invasive cancers T2 (21-50 mm)

Tabel 3.4 Regionale gestandaardiseerde verwijfs- en detectiecijfers (invasieve en in-situ carcinomen) gedurende verschillende fasen van het bevolkingsonderzoek, reguliere vervolgscreeningen 50-69 jaar
 Table 3.4 Regional age-adjusted referral recommendation and breast cancer (invasive and in-situ) detection rate pers 1000 during different periods of the breast cancer screening programme, regular subsequent screens 50-69 years

Periode / Period	vervolg / subsequent (50-69 jaar / years) ¹	A			B			C		
		Screens (N)	per 1000	+ / -	Screens (N)	per 1000	+ / -	Screens (N)	per 1000	+ / -
	Verwijscijfer / Referral rate									
1990-1997	Implementatie 50-69 jaar <i>Implementation 50-69 years</i>	127.807	7,0	--	214.050	7,8	--	192.722	7,0	--
1998-2001	Implementatie 70-75 jaar <i>Implementation 70-75 years</i>	143.320	11,2	+60%	167.242	8,0	+2%	342.067	9,8	+39%
2002-2004 ²	Steady state 50-75 jaar <i>Steady state 50-75 years</i>	122.133	10,9	+55%	144.781	10,2	+30%	283.839	11,8	+69%
2005-2007	Beginnende digitale screening <i>Start with digital screening</i>	121.961	13,0	+86%	156.151	11,3	+45%	292.127	14,3	+103%
	Detectiecijfer / Detection rate									
1990-1997	Implementatie 50-69 jaar <i>Implementation 50-69 years</i>	453	3,5	--	856	3,9	--	652	3,2	--
1998-2001	Implementatie 70-75 jaar <i>Implementation 70-75 years</i>	588	4,1	+16%	729	4,3	+9%	1.303	3,8	+16%
2002-2004 ²	Steady state 50-75 jaar <i>Steady state 50-75 years</i>	434	3,6	+0%	663	4,5	+15%	1.285	4,4	+38%
2005-2007	Beginnende digitale screening <i>Start with digital screening</i>	533	4,4	+23%	682	4,3	+9%	1.306	4,4	+37%
	Verwijscijfer / Referral rate									
1990-1997	Implementatie 50-69 jaar <i>Implementation 50-69 years</i>	127.481	4,9	--	212.864	6,1	--	152.212	5,7	--
1998-2001	Implementatie 70-75 jaar <i>Implementation 70-75 years</i>	307.458	9,2	+88%	174.913	7,8	+28%	171.819	8,4	+45%
2002-2004 ²	Steady state 50-75 jaar <i>Steady state 50-75 years</i>	263.749	11,4	+132%	144.530	9,8	+61%	141.387	10,2	+78%
2005-2007	Beginnende digitale screening <i>Start with digital screening</i>	278.546	10,7	+119%	154.659	15,0	+147%	148.488	11,6	+102%

	Detectiecijfer / Detection rate	G				H				I			
		Cancers (N)	per 1000	+ / -		Cancers (N)	per 1000	+ / -		Cancers (N)	per 1000	+ / -	
1990-1997	Implementatie 50-69 jaar <i>Implementation 50-69 years</i>	371	2,9	--		763	3,5	--		546	3,5	--	
1998-2001	Implementatie 70-75 jaar <i>Implementation 70-75 years</i>	1.277	4,1	+42%		702	3,9	+12%		754	4,3	+21%	
2002-2004 ²	Steady state 50-75 jaar <i>Steady state 50-75 years</i>	1.233	4,6	+60%		587	4,0	+14%		604	4,2	+19%	
2005-2007	Beginnende digitale screening <i>Start with digital screening</i>	1.320	4,6	+61%		732	4,6	+33%		737	4,9	+38%	
	Verwijscijfer / Referral rate	G				H				I			
		Screens (N)	per 1000	+ / -		Screens (N)	per 1000	+ / -		Screens (N)	per 1000	+ / -	
1990-1997	Implementatie 50-69 jaar <i>Implementation 50-69 years</i>	155.367	7,9	--		159.171	7,1	--		229.256	7,3	--	
1998-2001	Implementatie 70-75 jaar <i>Implementation 70-75 years</i>	204.671	9,1	+16%		273.591	10,6	+51%		340.834	9,0	+22%	
2002-2004 ²	Steady state 50-75 jaar <i>Steady state 50-75 years</i>	191.958	9,6	+23%		232.062	13,0	+85%		293.384	11,4	+56%	
2005-2007	Beginnende digitale screening <i>Start with digital screening</i>	205.254	14,5	+85%		259.756	16,4	+132%		313.205	12,8	+75%	
	Detectiecijfer / Detection rate	G				H				I			
		Cancers (N)	per 1000	+ / -		Cancers (N)	per 1000	+ / -		Cancers (N)	per 1000	+ / -	
1990-1997	Implementatie 50-69 jaar <i>Implementation 50-69 years</i>	577	3,6	--		548	3,4	--		771	3,3	--	
1998-2001	Implementatie 70-75 jaar <i>Implementation 70-75 years</i>	889	4,3	+19%		1.084	3,9	+15%		1.342	3,8	+16%	
2002-2004 ²	Steady state 50-75 jaar <i>Steady state 50-75 years</i>	841	4,3	+20%		1.083	4,6	+36%		1.268	4,2	+27%	
2005-2007	Beginnende digitale screening <i>Start with digital screening</i>	1.035	5,0	+40%		1.243	4,7	+38%		1.335	4,2	+27%	

+ / - = verandering t.o.v. 1990-1997

change compared with 1990-1997

¹ Reguliere vervolgscreeningen (< 2,5 jaar interval)

Regular subsequent screen examinations (< 2.5 years interval)

² Excl. digitale onderz. 2004: 1.609 (0,6%) 1e en 7.849 (0,5%) vervolgschr.

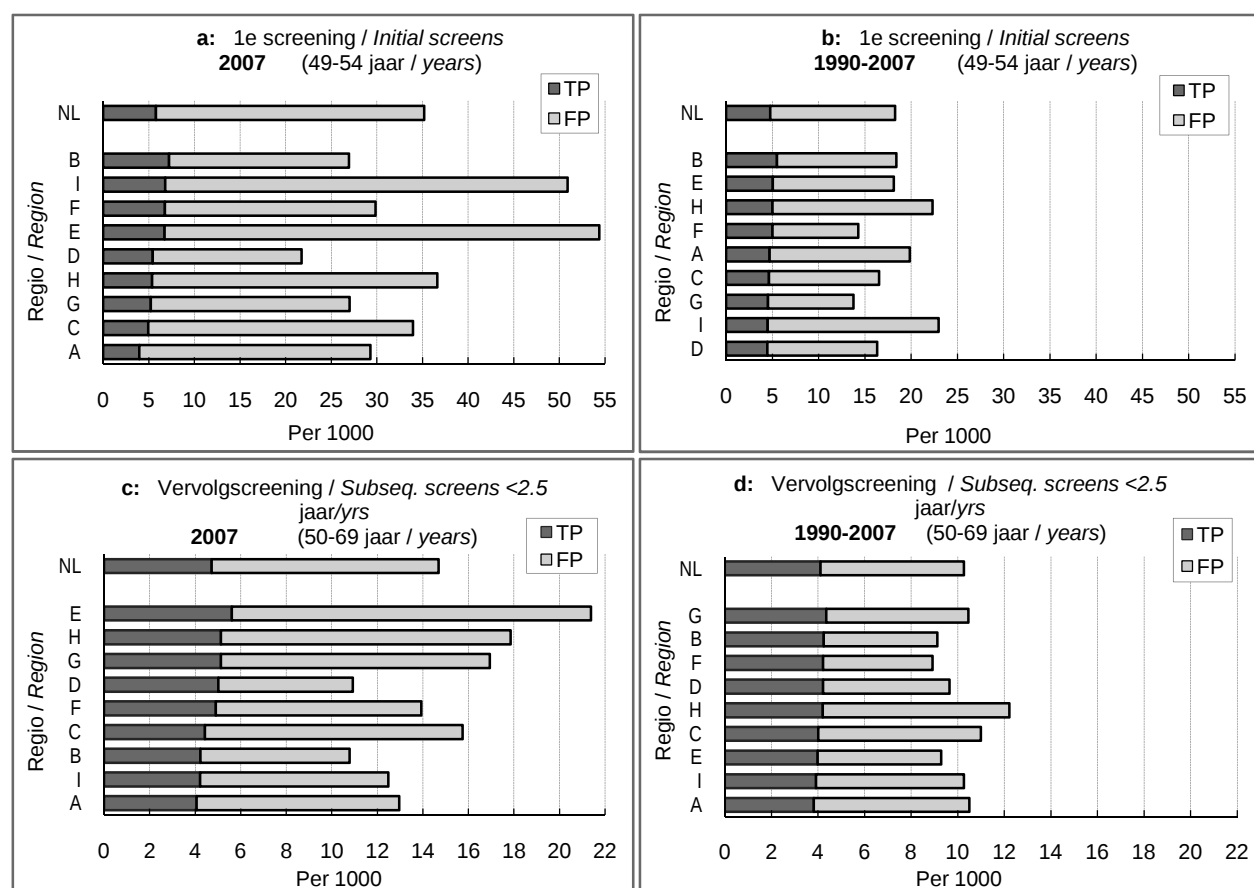
Excl. digital screens 2004: 1,609 (0.6%) initial and 7,849 (0.5%) subsequent

LETB/NETB, 2009

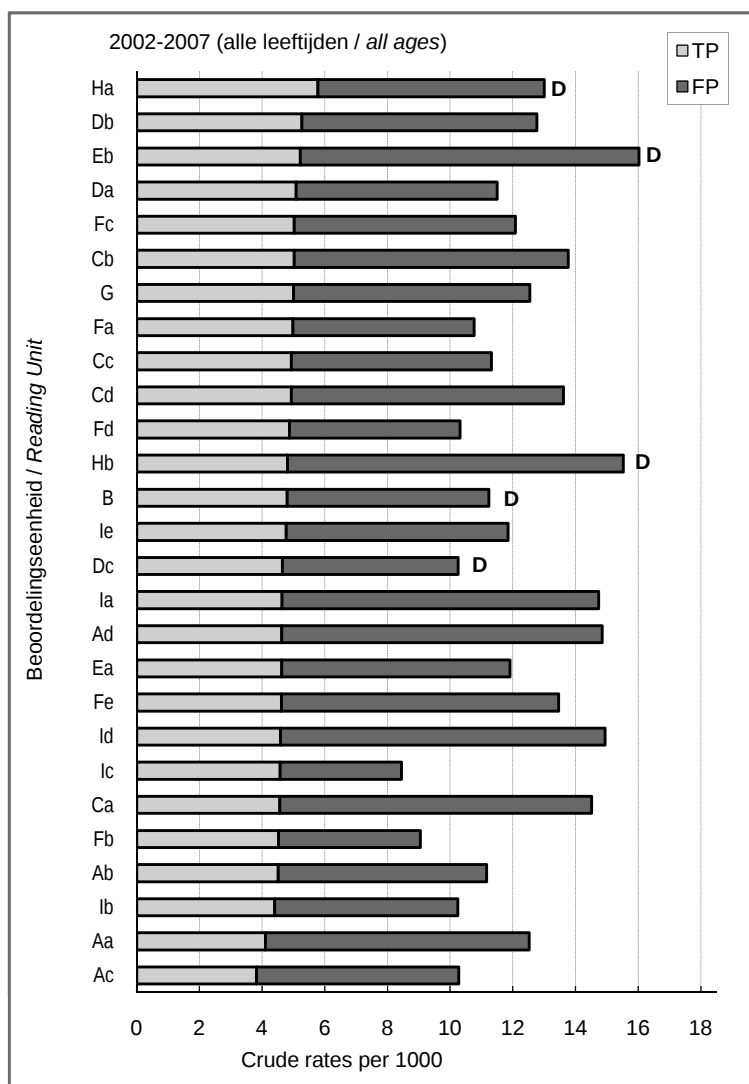
de voor leeftijdsverschillen gecorrigeerde verwijzen en detectiecijfers bij reguliere vervolgscreeningen gedurende de vier fases van het bevolkingsonderzoek. Vergeleken met de eerste implementatiefase 1990-1997 was er sprake van een toename van verwijzen- en detectiecijfer in alle negen regio's, maar in zeer verschillende mate. De stijging van het verwijscijfer in de periode 2005-2007 varieerde tussen de 45% (regio B) en 147% (regio E), en die van het detectiecijfer tussen 9% (regio B) en 61% (regio D). Uiteraard zijn de procentuele veranderingen afhankelijk van de uitgangssituatie: regio B had in de periode 1990-1997 veruit het hoogste detectiecijfer (3,9 per 1000), en regio D met afstand het laagste (2,9 per 1000). In het belang van een landelijk hoge kwaliteit is dus vooral de sterk verhoogde borstkankerdetectie van regio D essentieel. In de periode 2005-2007 was het hoogste detectiecijfer 5,0 per 1000 (regio G), en het laagste 4,2 per 1000 (regio I).

Figuur 3.3 toont dat een hoger verwijscijfer – de totale lengte van de staafjes in de figuur – niet automatisch tot een hogere fractie terecht-positieve uit-

slagen, t.w. het detectiecijfer, leidt. Wel detecteerde in 2007 regio E met de meeste verwijzingen naar aanleiding van een regulier vervolgonderzoek ook de meeste borstkankers (figuur 3.3c), maar dit is eerder een uitzondering. In figuur 3.4 wordt de verhouding tussen terecht-positieve en fout-positieve uitslagen van reguliere vervolgscreeningen weergegeven op het niveau van de 27 beoordelingseenheden. In tegenstelling tot figuur 3.3 zijn de gegevens hier niet beperkt tot een bepaalde leeftijdsgroep en niet gecorrigeerd voor eventuele verschillen in leeftijdsopbouw tussen de gescreende vrouwen. Naar verwachting zal standaardisatie de uitkomsten echter niet wezenlijk veranderen, omdat vanaf 2002 de vrouwen van 70-75 jaar in alle regio's volledig waren geïntegreerd in het bevolkingsonderzoek. De met 'D' gemarkeerde staafjes hebben betrekking op beoordelingseenheden die gedeeltelijk ook digitaal screenden vanaf 2004 of later. Gemiddeld was het aandeel digitale mammografieën in de vijf betrokken beoordelingseenheden 17,8%, waardoor een eventuele invloed op de resultaten door digitaal screenen nauwelijks zichtbaar zal zijn. Desondanks valt het op



Figuur 3.3 Regionale gestandaardiseerde terecht-positieve (TP) en fout-positieve (FP) screeningsuitslagen per 1000, bij a. eerste screeningsonderzoeken 2007 (49-54 jaar), b. eerste screeningsonderzoeken 1990-2007 (49-54 jaar), c. reguliere vervolgscreeningen 2007 (50-69 jaar), en d. reguliere vervolgscreeningen 1990-2007 (50-69 jaar)
 Figure 3.3 Regional age-adjusted true positive (TP) and false positive (FP) results per 1000 of a. initial screens 2007 (49-54 years), b. initial screens 1990-2007 (49-54 years), c. regular subsequent screens 2007 (50-69 years), and d. regular subsequent screens 1990-2007 (50-69 years)



Figuur 3.4
Terecht-positieve (TP) en fout-positieve (FP) screeningsuitslagen per 1000 naar beoordelingseenheid, reguliere vervolgscreeningen 2002-2007, alle leeftijden (D = beoordelingseenheden die in deze periode ook digitaal screenden)

Figure 3.4
True-positive (TP) and false positive (FP) results per 1000 by reading unit, regular subsequent screens 2002-2007, all ages (D = reading units with also digital mammography during this period)

dat twee van de vijf beoordelingseenheden in de top drie van terecht-positieve uitslagen staan.

Fout-positieve uitslagen

De forse stijging van het verwijscijfer met een naar verhouding beduidend geringere toename van het detectiecijfer leidde in de loop van de jaren tot een lagere voorspellende waarde van het verwijscijfer. Bij eerste screeningsonderzoeken daalde de voorspellende waarde van 43% in 1990 naar 17% in 2007, en bij reguliere vervolgscreeningen van 56% in 1992 naar 34% in 2007. Dit betekent dat thans van elke zes eerstgescreende vrouwen met een positieve screeningsuitslag vijf, en van elke drie met een positieve reguliere vervolgscreening twee een fout-positieve uitslag krijgen.

Gemeten aan alle gescreende vrouwen is de kans op een fout-positieve uitslag bij een vervolgscreeningsonderzoek verdrievoudigd van 0,33% in de eerste helft van de jaren 1990 naar 1,0% in 2007. In de internationale vergelijking is de fractie fout-positieve uitslagen nog steeds relatief laag, maar het verschil is niet meer zo groot als in de jaren '90. In het buitenland zijn verwijscijfers van meer dan 40 per 1000 gescreende vrouwen gebruikelijk, hetgeen met een

hoog aandeel fout-positieve uitslagen gepaard gaat. Over een langere periode met regelmatige deelname aan screening hebben buitenlandse vrouwen dan ook een grote kans op tenminste een keer een fout-positieve uitslag. Tabel 3.5 laat zien dat een vrouw die in 1991 met 51 jaar voor het eerst werd gescreend, op basis van verwijs- en detectiecijfers in het verleden een cumulatieve kans heeft van 5,1% op een fout-positieve uitslag over haar eerste negen screeningsronden tot en met 2007. Bij een ongewijzigde situatie vanaf 2007 zou deze kans oplopen tot 9,1% na 13 ronden, bij digitale screening na 2007 zelfs tot 11,0%. Hierbij wordt verondersteld dat de kans op een fout-positieve uitslag per screeningsronde onafhankelijk is van de uitslagen van voorgaande ronden. Verder is er bij de berekening gebruik gemaakt van 'historische', in de loop der jaren oplopende, leeftijdsspecifieke verwijs- en detectiecijfers tot en met de 9e screeningsronde (2007) en van een daarna gelijkblijvende kans van 0,99% per ronde. Indien men uitgaat van leeftijdsspecifieke verwijs- en detectiecijfers in 2007, dan zou de cumulatieve kans op een fout-positieve uitslag na 13 screeningsronden oplopen tot 15,5%.

Tabel 3.5 Cumulatieve kans op een fout-positieve screeningsuitslag, gebaseerd op waargenomen (tot ronde 10) en geschatte (vanaf ronde 10) waarden

Table 3.5 Cumulative risk of a false positive screening result, based on observed (up to round 10) and estimated (from round 10 on) data

Screeningsronde (jaar) Screening round (year)	Kans op fout-positieve uitslag (FP) Risk of false-positive result (FP)			Leeftijd Age
	niet FP not FP	per ronde per round	cumulatief cumulative	
1 (1991)	99,24%	0,76%	0,76%	51
2 (1993)	98,99%	0,25%	1,01%	53
3 (1995)	98,69%	0,30%	1,31%	55
4 (1997)	98,35%	0,33%	1,65%	57
5 (1999)	97,91%	0,44%	2,09%	59
6 (2001)	97,26%	0,65%	2,74%	61
7 (2003)	96,65%	0,61%	3,35%	63
8 (2005)	95,85%	0,80%	4,15%	65
9 (2007)	94,86%	0,99%	5,14%	67
10 (2009)*	93,88%	0,99%	6,12%	69
11 (2011)*	92,89%	0,99%	7,11%	71
12 (2013)*	91,90%	0,99%	8,10%	73
13 (2015)*	90,92%	0,99%	9,08%	75

* bij ongewijzigde uitslagen na 2007 / assuming the same results as in 2007

LETB/NETB, 2009

Intervalkankers

Van de 8,7 miljoen screeningsonderzoeken die tot en met 2004 zijn uitgevoerd is van 77,7% bekend of er gedurende de eerste twee à drie jaar na screening buiten het bevolkingsonderzoek intervalkanker is ontdekt. In totaal zijn er 16.866 intervalkankers gerapporteerd, waarvan 13.654 binnen 24 maanden na screening. Dit komt neer op 2,0 intervalkankers per 1000 gescreende vrouwen, of gerelateerd aan de bijna 13 miljoen vrouwjaren follow-up tijd op 1,05 per 1000 vrouwjaren. Deze laatste berekeningswijze is preciezer en voorkomt onderschatting van de intervalkankerfrequentie, omdat er rekening wordt gehouden met vrouwen die niet gedurende het volledige screeningsinterval van twee jaar gevolgd konden worden, b.v. vanwege overlijden of verhuizing, of die al vóór afloop van de intervalperiode opnieuw een screeningsonderzoek hadden. Met 1,08 en 1,04 per 1000 vrouwjaren follow-up voor resp. eerste en reguliere vervolgscreeningen was de waargenomen intervalkankerfrequentie tot en met 2004 5 à 10% hoger dan de verwachte frequenties van resp. 1,00 en 0,96 per 1000 vrouwjaren (tabel 3.6). Doordat de intervalkankers landelijk niet volledig zijn gerapporteerd, is de interpretatie van trends echter lastig. De gemiddelde programma-sensitiviteit tot en met 2004 was 71,0%, d.w.z. dat ruim twee derde van alle (latent) aanwezige borstkankers door screening werd opgespoord. Bij eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar was de sensitiviteit 74,5%, en bij reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar 67,7%, en de specificiteit resp. 99,0% en

99,5%. Dat betekent dat tot en met 2004 minder dan 1% van de eerstgescreende vrouwen, en minder dan 0,5% van de vrouwen die een vervolgscreeningsonderzoek ondergingen met een fout-positieve uitslag te maken kregen.

Volgens de visitatierapporten van het Landelijk Referentiecentrum blijkt uit de revisie van de aan de diagnose van de intervalkankers voorafgaande screeningsmammogrammen dat meer dan de helft van de intervalkankers bij screening niet zichtbaar was (tabel 3.7). Als men deze intervalkankers buiten beschouwing laat, dan is de sensitiviteit van de mammografie ongeveer 84%.

De intervalkankerfrequentie neemt met de leeftijd af. Over de periode 1990-2004 werden bij vrouwen van rond de 50 jaar 1,15 intervalkankers per 1000 vrouwjaren follow-up gevonden, en bij vrouwen van 70-74 jaar 0,94 per 1000 vrouwjaren. De programma-sensitiviteit was bij 70-plus vrouwen met 80,1% significant hoger dan bij de leeftijdscategorie 50-69 jaar, en de specificiteit iets lager (99,17% versus 99,25%). Door de toenemende borstkankerdetectie vanaf eind jaren negentig zou men verwachten dat de intervalkankerfrequentie in dezelfde periode afneemt. Op basis van de onvolledige landelijke gegevens over intervalkankers per kalenderjaar is dit echter niet goed zichtbaar, en lijkt de frequentie soms eerder toe te nemen. De gegevens zijn daarom nader geanalyseerd per regio en per tweejaarlijkse perioden om de toevalsfluctuaties in intervalkankerfrequenties door grotere aantallen af te zwakken. Figuur 3.5 toont de

Tabel 3.6 Aantallen en frequentie van intervalkankers, sensitiviteit en specificiteit, 1990-2004
 Table 3.6 Numbers and rates (per 1000 woman years) of interval cancers, sensitivity and specificity, 1990-2004

	1990-1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	1990-2004
Gegevens (N) regio's / Data (N) regions	8 à 9	8	8	7	7	6	5	2	
Intervalcarcinomen < 2 jaar na onderzoek <i>Interval cancers < 2 years since screen</i>	5.522	1.201	1.398	1.455	1.304	1.264	934	576	13.654
Vrouwjaren follow-up (x 1000) <i>Woman-years of follow-up (x 1000)</i>	5.470	1.126	1.275	1.254	1.253	1.167	949	502	12.996
Intervalcarcinomen per 1000 vrouwjaren <i>Interval cancers per 1000 woman-years</i>	1,01	1,07	1,10	1,16	1,04	1,08	0,98	1,15	1,05
<i>1e screening / Initial screen (49-54 years)</i>									
- Intervalcarcinomen per 1000 vrouwjaren <i>Interval cancers per 1000 woman-years</i>	1,02	1,22	1,16	1,37	1,13	1,26	1,08	1,32	1,08
- Programmasensitiviteit <i>Programme sensitivity</i>	75,7%	70,0%	73,8%	69,6%	73,5%	70,4%	72,9%	69,5%	74,5%
- Programmaspecificiteit <i>Programme specificity</i>	99,3%	98,9%	98,8%	98,7%	98,0%	98,2%	98,2%	98,2%	99,0%
<i>Vervolgscreening / Subsequent screen</i>									
- Intervalcarcinomen per 1000 vrouwjaren <i>Interval cancers per 1000 woman-years</i>	1,00	1,02	1,09	1,15	1,02	1,05	0,97	1,12	1,04
- Programmasensitiviteit <i>Programme sensitivity</i>	64,6%	66,2%	66,1%	66,1%	71,0%	70,5%	71,8%	70,1%	67,7%
- Programmaspecificiteit <i>Programme specificity</i>	99,6%	99,5%	99,5%	99,4%	99,2%	99,3%	99,3%	99,3%	99,5%

cursief = Landelijk nog niet volledige gegevens / *in italic* = Data not yet complete

LETB/NETB, 2009

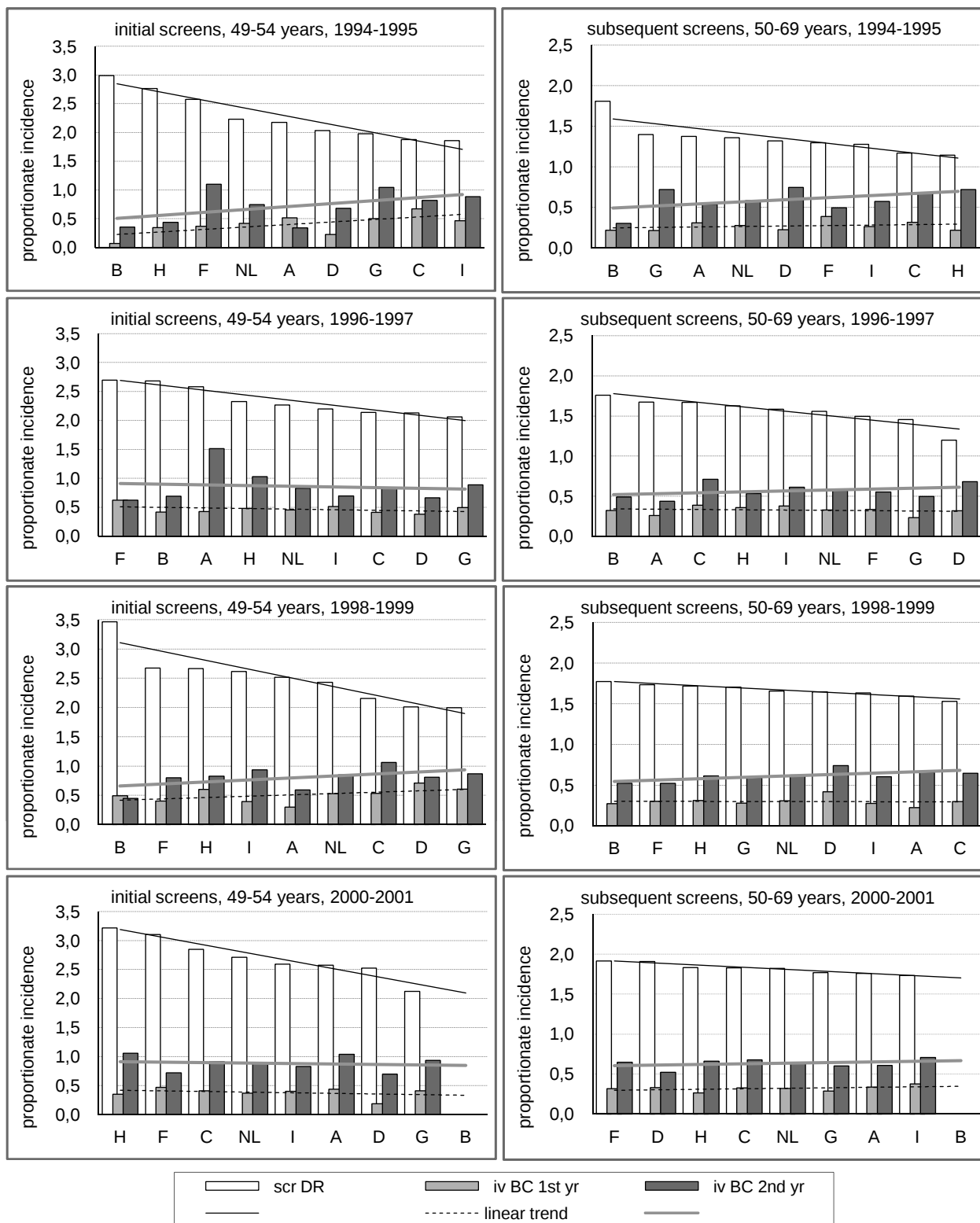
Tabel 3.7 Classificatie van intervalkankers na revisie van voorafgaande screeningscarcinomen
 Table 3.7 Classification of interval cancers based on review of preceding screening mammograms

Review screeningsmammogram <i>Review screening mammogram</i>	2001-02	2003	2004	2005
- geen (zichtbare) afwijking <i>- no (visible) lesion</i>	55,8%	55,5%	52,4%	52,4%
- niet-significante afwijking (minimal sign) <i>- non-significant lesion (minimal sign)</i>	23,2%	22,3%	26,0%	23,3%
- significante afwijking <i>- significant lesion</i>	21,0%	22,1%	21,6%	24,2%

Bron: Landelijk ReferentieCentrum voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LRCB)
 Source: National Expert and Training Centre for Breast cancer screening (NETBC)

voorlopige uitkomsten van deze analyses. De figuur presenteert de voor leeftijdsverschillen gecorrigeerde detectiecijfers en de intervalkankerfrequenties in het eerste en tweede jaar na screening per regio en voor het Nederlandse gemiddelde gedurende de tweejaar-speriodes 1994-1995, 1996-1997, 1998-1999 en 2000-2001, voor eerste screeningsonderzoeken (49-54 jaar) aan de linker kant, en voor reguliere vervolgscreeningen (50-69 jaar) aan de rechter kant. Door alle drie parameters werd een trendlijn (regressielijn) gelegd. Doordat de uitkomsten gerangschikt zijn op hoogte van het detectiecijfer (licht staafje), neemt de bovenste trendlijn in alle figuren af. De (licht- en donkergrijze) staafjes van de intervalkankerfrequenties in het eerste en tweede jaar na screening laten

daarentegen een minder duidelijke rangschikking op hoogte zien, ook al geven de trendlijnen in de meerderheid van de perioden een licht stijgende trend bij een dalend detectiecijfer weer. De figuren geven zodoende wel enige aanwijzingen dat screenings-regio's met een hoger detectiecijfer in het algemeen eerder een lagere intervalkankerfrequentie hebben. Maar dit verband zal pas definitief kunnen worden bevestigd als er volledige intervalkankerfrequenties beschikbaar komen voor de jaren na 2000. Een reden voor een ondanks de toenemende borstkankerdetectie mogelijk stijgende intervalkankerfrequentie zou kunnen zijn dat door de grote maatschappelijke aandacht voor borstkanker en het bevolkingsonderzoek de alertheid bij zowel vrouwen als artsen is toege-



Figuur 3.5 Regionale gestandaardiseerde detectiecijfers en intervalkankerfrequenties in het eerste en in het tweede jaar na screening per 1000 in opeenvolgende tweejaarlijkse perioden 1994-2001, voor eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar (links) en reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar (rechts)

Figure 3.5 Regional age-adjusted screen-detected, first year interval and second year interval cancer rates per 1000 during successive 2-years periods 1994-2001, for initial screens in women aged 49-54 years (left) and regular subsequent screens in women aged 50-69 years (right)

nomen. Vrouwen zouden daardoor bij klachten in het screeningsinterval eerder de huisarts opzoeken, en deze sneller bereid zijn om tot verwijzing over te gaan. Dit zou tot frequentere en eerdere diagnoses van intervalkankers en daarmee een gemiddeld

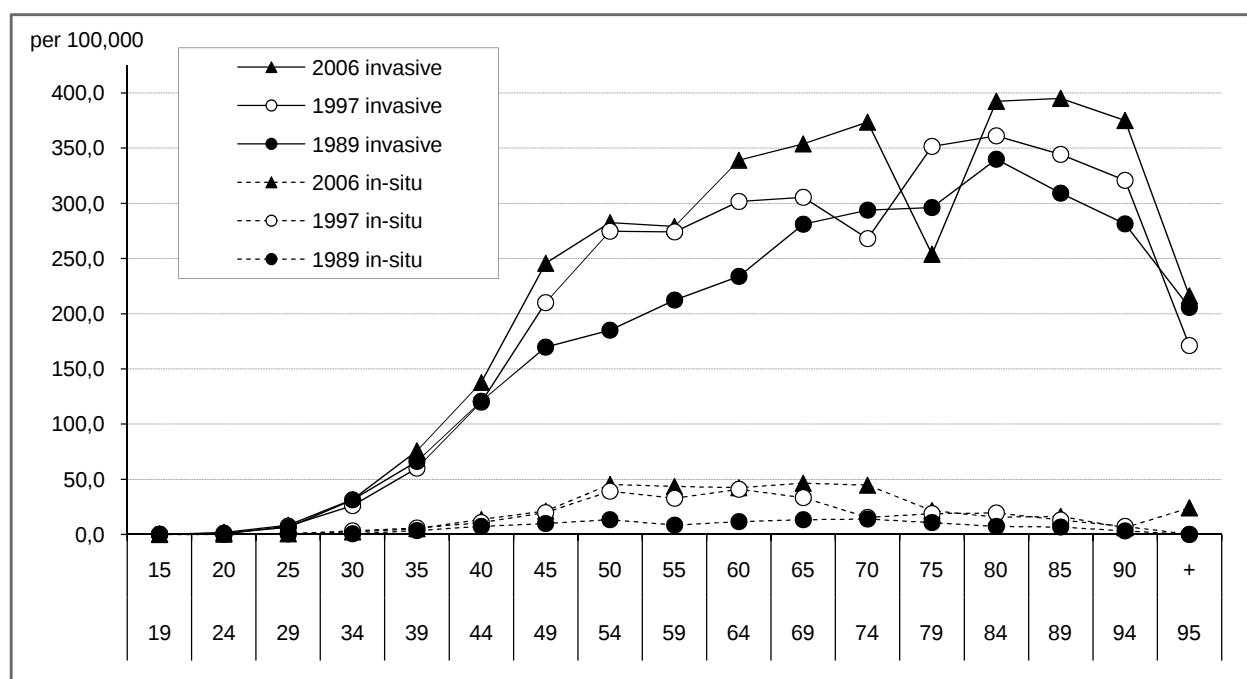
kleinere tumorgrootte van intervalkankers kunnen leiden. Nadere beschouwing van de intervalkankers naar tijdperiode van diagnose na screening en naar tumorgrootte kan deze theorie echter vooralsnog niet bevestigen.

Borstkankerincidentie en borstkankersterfte

Dit hoofdstuk gaat in op verschillende aspecten rondom de incidentie van en sterfte aan borstkanker. Naast de beschrijving van het verloop van de borstkankerincidentie en -sterfte staat vooral de vraag op de voorgrond in hoeverre de waargenomen ontwikkelingen met het bevolkingsonderzoek samenhangen, en hoe de eventuele bijdrage ervan nauwkeuriger geschat kan worden. Tenslotte doet zich de vraag voor wat de gevolgen zijn van een succesvol bevolkingsonderzoek naar borstkanker op het toekomstige overlijdenspatroon.

4.1 Borstkankerincidentie en -therapie

Gegevens met betrekking tot de incidentie en behandeling van borstkanker worden door de regionale kankerregistraties geleverd in de vorm van de zogenoemde C- en D-evaluatietabellen. Hieraan gaat een koppeling met een bestand van gescreende vrouwen van de overeenkomstige screeningsorganisatie vooraf, waarmee zowel de incidentie als de therapie in relatie tot eventuele deelname aan het



Figuur 4.1 Leeftijdsspecifieke invasieve en in-situ borstkankerincidentie per 100.000 (ESR) 1989, 1997 en 2006 (bron: Nederlandse Kankerregistratie)

Figure 4.1 Age-specific invasive and in-situ breast cancer rates per 100,000 (ESR) in 1989, 1997 and 2006 (source: Netherlands Cancer Registry)

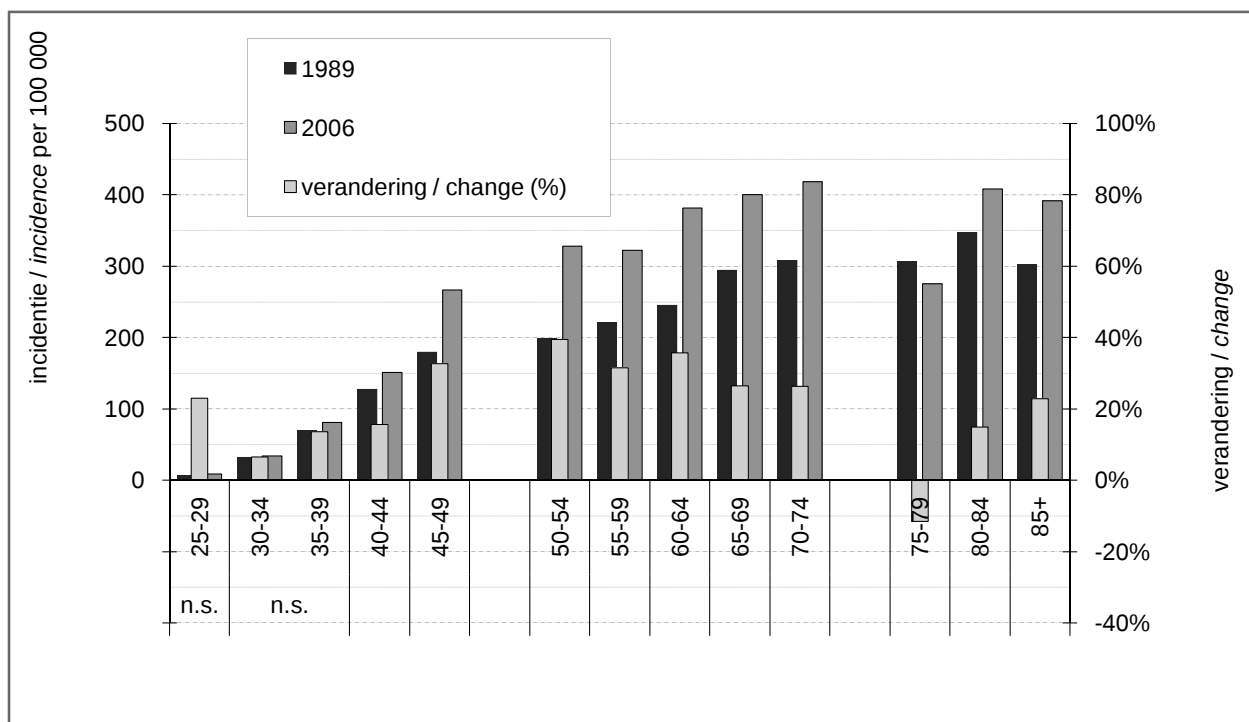
bevolkingsonderzoek kunnen worden bekeken. Door de overgang van de afzonderlijke regionale kankerregistraties naar een landelijke database lopen de koppelingsactiviteiten echter jaren achter, en is er in een enkele regio zelfs helemaal geen koppeling meer uitgevoerd met bestanden van na 2000 gescreende vrouwen (zie ook hoofdstuk 3.4 over intervalkankers). Op het moment van de onderhavige rapportage zijn gegevens uit de kankerregistratie tot en met het verslagjaar 1999 landelijk compleet. Over 2000 en 2001 zijn gegevens van zeven van de negen regionale kankerregistraties beschikbaar, over 2002 van vier, over 2003 van drie, en over 2004 van één regio. Dit bemoeilijkt de interpretaties van trends in incidentie en behandeling in de recentere jaren. Om die reden worden in deze paragraaf slechts enkele aspecten van het beloop van de borstkankerincidentie en -therapie beschreven.

Leeftijdsspecifieke borstkankerincidentie

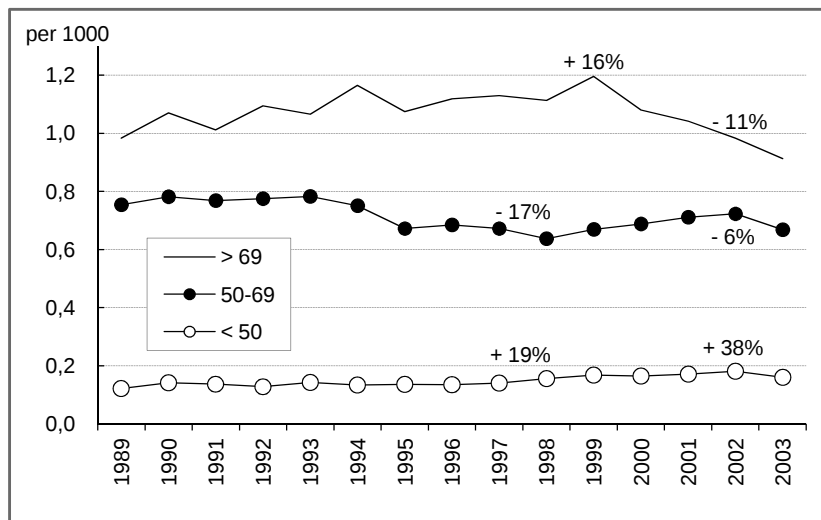
Figuur 4.1 is gebaseerd op gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (www.ikcnet.nl) en toont de incidentie van invasieve en van in-situ mammacarcinomen per 5-jaarleeftijdsgroep voor 3 jaren: 1989, vóór de implementatie van het bevolkingsonderzoek, 1997, na voltooiide implementatie voor vrouwen van 50-69 jaar en vóór de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar, en in 2006. In 1989 was er sprake van een tamelijk lineaire stijging van de invasieve borstkankerincidentie tot de

leeftijd van 84 jaar, terwijl de incidentie van in-situ carcinomen laag was en geen duidelijke leeftijdsafhankelijkheid liet zien. In 1997 is de incidentie in de gescreende populatie tussen 50 en 69 jaar wezenlijk hoger dan in 1989, zowel die van invasieve als die van in-situ borstkankers. Bij invasieve carcinomen daalt de incidentie dan in de eerstvolgende oudere 5-jaarleeftijdsgroep van 70-74 jaar tot een iets lager niveau dan in 1989, gevolgd door een nieuwe incidentiepiek vanaf 75 jaar. In 2006 is de eerste incidentiepiek opgeschoven naar de leeftijdsgroep 70-74 jaar, en wordt deze gevolgd door een scherpe daling van het incidentiecijfer bij 75-79 jaar. Deze dalingen geven weer dat een gedeelte van de borstkankers die normaliter in de bewuste leeftijdsgroep zouden worden gediagnosticeerd, reeds door screening in de voorafgaande jaren zijn 'weggevangen'.

Figuur 4.2 toont de procentuele verandering in borstkankerincidentie (invasief en in-situ samen) tussen 1989 en 2006 per (5-jaar) leeftijdsgroep vanaf 25 jaar. De incidentie is op de leeftijdsgroep 75-79 jaar na, die een daling van 12% vertoont, in alle leeftijdsgroepen gestegen, met een minimale toename van 7% (30-34 jaar) en een maximale van 40% (50-54 jaar). Vanaf 35 jaar is de procentuele verandering voor alle leeftijden statistisch significant. Opvallend is met name de stijging van het incidentiecijfer in de leeftijdsgroep 45-49 jaar, die procentueel hoger is dan die van de leeftijdsgroepen 65-69 en 70-74 jaar.



Figuur 4.2 Leeftijdsspecifieke borstkankerincidentie (invasief en in-situ) per 100.000 (ESR) 1989 en 2006 met procentuele verandering (bron: Nederlandse Kankerregistratie). n.s. = niet-significant, anders verschillen significant
 Figure 4.2 Age-specific breast cancer (invasive and in-situ) incidence per 100,000 (ESR) in 1989 and 2006, and percent change (source: Netherlands Cancer Registry). n.s. = not significant, otherwise difference significant



Figuur 4.3
Gestandaardiseerde rates (ESR) van gevorderde ziektestadia (T2+N+/M1) naar leeftijdscategorie, 1989-2003 (7 regio's zonder screening vóór 1990). % geven veranderingen t.o.v. 1989 weer.

Figure 4.3
Age-adjusted advanced (T2+N+/M1) breast cancer rates per 1000 (ESR) by age category, 1989-2003 (7 regions without screening before 1990). % : change compared to 1989.

Afhankelijk van het screeningsschema en de woonplaats kunnen vrouwen al met 49 jaar voor het eerst voor het bevolkingsonderzoek worden uitgenodigd. In 2007 had 40,2% van de in Nederland woonachtige vrouwen in de leeftijd van 49 jaar een screeningsonderzoek in het kader van het bevolkingsonderzoek gehad, oftewel 7,7% van alle vrouwen van 45-49 jaar. In datzelfde jaar was het aandeel gescreende vrouwen in de 5-jaarleeftijdsgroepen tussen 50 en 69 38-39%, en in de leeftijdsgroep 70-74 jaar 36,2%. De screeningsonderzoeken kunnen dus de stijging van het incidentiecijfer in de leeftijdsgroep 45-49 jaar onvoldoende verklaren. Het is aannemelijk dat een toegenomen alertheid met betrekking tot borstkanker een rol speelt op deze leeftijd, waarin veel vrouwen ervaren dat borstkanker in hun omgeving frequenter optreedt, en mogelijk ook weten dat ze binnen afzienbare tijd voor het bevolkingsonderzoek in aanmerking komen. Of daarnaast ook op grotere schaal 'opportunistische' mammografische screening plaatsvindt, is niet bekend en lijkt ook moeilijk te achterhalen. Bij de nog jongere vrouwen is ongetwijfeld de familiair-genetische 'high-risk' screening van invloed op de stijging van het incidentiecijfer in de laatste twee decennia.

Gevorderde ziektestadia (advanced cancers)

Enkele jaren geleden analyseerde het LETB in een aparte studie tumorspecifieke borstkankertrends voor de leeftijd 50-69 jaar gedurende de implementatiefase 1989-1997 met behulp van aanvullende gegevens die bij de Nederlandse kankerregistratie waren opgevraagd (Fracheboud et al., 2004). Daaruit bleek dat de algemene incidentiestijging een gevolg was van de toegenomen frequentie per 1000 van in-situ en kleine, lymfklier negatieve tumoren. Tevens was de frequentie van gevorderde ziektestadia, gedefinieerd als invasieve tumoren met een doorsnede van meer dan 20 mm in combinatie met positieve lymfklieren en/of metastasen op afstand (T2+N+/M1), significant met 12,1% gedaald, en ging deze

afname de daling in borstkankersterfte met 2 tot 3 jaar vooraf.

Een vervolg van deze studie met een volledig nieuwe en tot en met 2003 uitgebreide gegevensset liet zien dat de frequentie van gevorderde ziektestadia bij vrouwen van 50-69 jaar in 1998 met 17% verder afgenomen was, maar daarna weer opliep en in 2002 nog maar 6% lager was dan in 1989 (figuur 4.3). Bij vrouwen van 70 jaar en ouder steeg de frequentie vanaf 1989 tot een 16% hoger niveau in 1999, en daalde daarna scherp tot een 11% lager niveau in 2003. Bij vrouwen jonger dan 50 jaar was tot 1998 nauwelijks enige verandering waar te nemen, maar vanaf 1998 begon de frequentie van gevorderde ziektestadia sterk toe te nemen tot een maximaal 38% hogere frequentie in 2002.

Het verloop van de incidentie van gevorderde ziektestadia van borstkankers lijkt redelijk te verklaren bij de oudste groep vrouwen, namelijk een geleidelijke toename voordat het bevolkingsonderzoek werd uitgebreid tot 75 jaar, gevolgd door een sterke daling nadat met de uitbreiding was begonnen. Maar bij de andere twee leeftijdsgroepen valt juist op dat er vanaf 1998 sprake is van een plotselinge stijging. Nadere analyses wijzen erop dat dit waarschijnlijk verband houdt met de introductie van de schildwachtprocedure in de tweede helft van de jaren 1990. Doordat bij deze procedure gemiddeld minder lymfklieren moeten worden onderzocht dan bij een okselkliertoilet, worden de afzonderlijke klieren mogelijk nauwkeuriger onderzocht door de patholoog-anatoom. In combinatie met geavanceerder laboratoriumonderzoek van lymfklieren leidt dit tot het vaker vinden van (micro-)metastaseringen naar de lymfklieren, en zodoende tot een hoger aandeel lymfklierpositieve mammacarcinomen (Van der Heiden-van der Loo et al., 2006).

Primaire behandeling van borstkanker

Van zeven regionale kankerregistraties zijn volledige gegevens over de primaire behandeling van borst-

kanker in de periode 1990-1999 beschikbaar (twee regio's hadden in de beginjaren geen informatie over het soort chirurgische behandeling). In totaal werden in 1990 6.783 primaire behandelingen van invasieve en in-situ mammacarcinomen gerapporteerd, en in 1999 9.442. Per 100.000 vrouwelijke inwoners van de zeven regio's nam het aantal primaire behandelingen met 31,6% toe van 116,6 in 1990 tot 153,4 in 1999 (zie ook bijlage 4.2).

Figuur 4.4 toont de aantallen borstsparende chirurgie (BSC) en borstamputaties (mastectomieën, Mast) van invasieve en in-situ borstkankers per leeftijdscategorie en jaar, en de aantallen per 100.000 vrouwen. Uit de figuur blijkt dat vooral de aantallen borstsparende operaties zijn toegenomen. Er is sprake van een forse stijging in de beginjaren 1990 bij vrouwen van 50-69 jaar, en vanaf 1998 bij vrouwen van 70 jaar en ouder. Deze stijging is te verklaren met resp. de start in 1990 en de uitbreiding in 1998 van het landelijke screeningsprogramma dat tot een sterke toename van nieuw gediagnosticeerde kleine borstkankers leidde. In 1999 worden er per 100.000 vrouwen van alle leeftijden 76,6% meer borstsparende operaties uitgevoerd dan in 1990, en 5,6% meer mastectomieën.

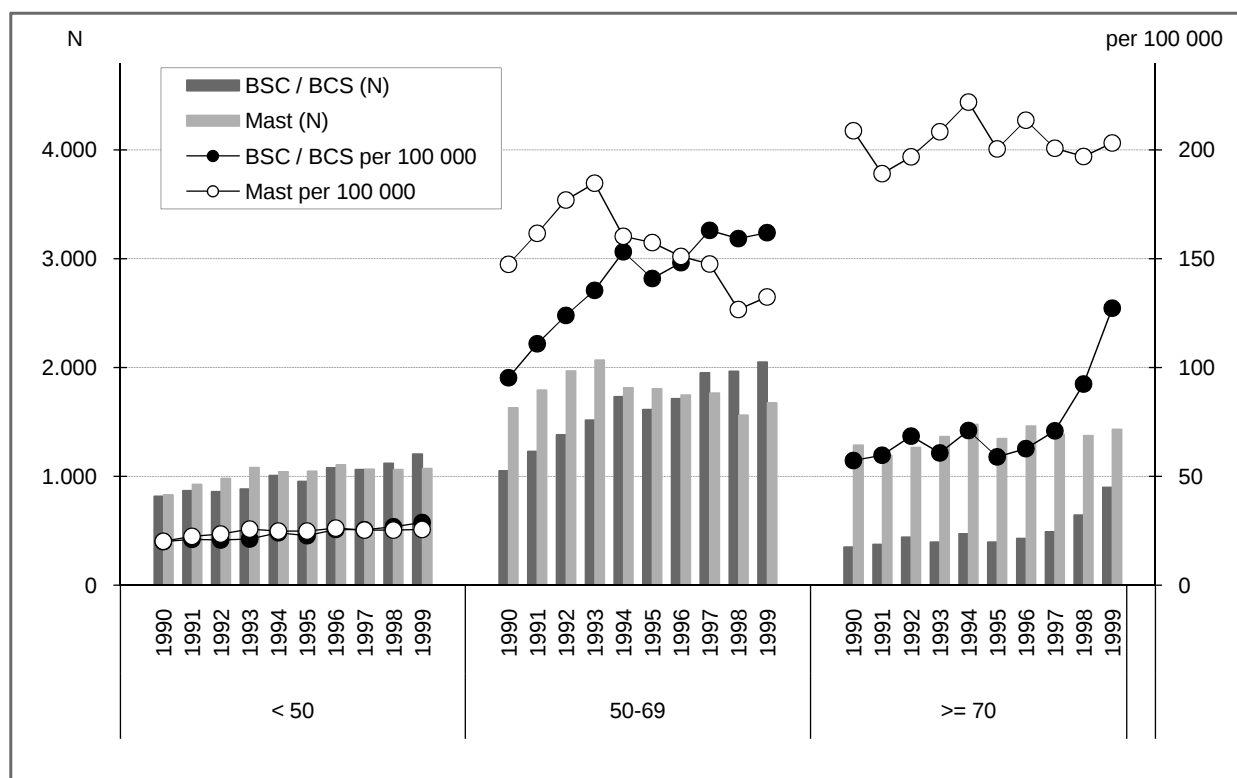
De lichte toename van de laatste is volledig toe te schrijven aan de leeftijdscategorie < 50 jaar, want na een aanvankelijke toename is het aantal mastectomieën per 100.000 vanaf 1998 bij zowel de vrouwen

van 50-69 jaar als bij vrouwen van 70 jaar en ouder lager dan in 1990.

Gegevens uit het Nederlandse bevolkingsonderzoek bevestigen dus niet dat een bevolkingsonderzoek tot meer borstamputaties zou leiden zoals in recente jaren herhaaldelijk is gesuggereerd (Gøtzsche en Nielsen, 2006; Gøtzsche et al., 2009). Na voltooiing van de landelijke implementatie van het bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 50-69 jaar blijkt zowel het absolute aantal mastectomieën als het aantal mastectomieën per 100.000 vrouwjaren nu lager te liggen dan bij de start van het bevolkingsonderzoek. De stelling over een toename van mastectomieën door screening is gebaseerd op de Zweedse borstkankerscreeningstrials. Deze vonden in een tijd plaats waarin de mastectomie nog grotendeels de chirurgische standaardbehandeling van borstkanker was en borstsparende chirurgie net zijn intrede deed. In de screeningstrials ondergingen dus veel vrouwen een mastectomie wegens borstkankers waarvoor naar huidige maatstaven standaard een borstsparende ingreep zou worden overwogen.

Literatuur

Fracheboud J, SJ Otto, JAAM van Dijk, MJM Broeders, ALM Verbeek, HJ de Koning and National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB). Decreased rates of advanced breast cancers due to mammography screening in The Netherlands. Br J Cancer 2004; 91:861-867.



Figuur 4.4 Aantallen en rates per 100.000 vrouwjaren van borstsparende chirurgie (BSC) en mastectomieën (Mast) per leeftijdscategorie, 7 regio's 1990-1999

Figure 4.4 Numbers and rates per 100,000 woman-years of breast conserving surgery (BCS) and mastectomies (Mast) rates by age category, 7 regions 1990-1999

van der Heiden-van der Loo M, Bezemer PD, Hennipman A, Siesling S, van Diest PJ, Bongers V, Peeters PHM. Introduction of sentinel node biopsy and stage migration of breast cancer. *EJSO* 2006;32:710-4.

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001877.

Gøtzsche PC, Hartling OJ, Nielsen M, Brodersen J, Jørgensen KJ. Breast screening: the facts—or maybe not. *BMJ* 2009;338:446-8(b86)

4.2 Verloop borstkankersterfte

In 1997 was de sterfte aan borstkanker in de toenmalige doelgroep van het bevolkingsonderzoek voor het eerst statistisch significant lager dan gemiddeld in de drie jaren 1986-1988 die onmiddellijk aan de invoering van het landelijke screeningsprogramma voorafgingen (Otto et al., 2003). In de jaren na 1997 nam de borstkankersterfte in deze bevolkingsgroep verder af, zij het met soms behoorlijke fluctuaties. Zo

was de sterfte in 2007 met 28,7% afgenomen, maar in 2008 'slechts' met 24,5%.

Tabel 4.1 toont de waargenomen borstkankersterfte, het verschil in sterftcijfer en de procentuele verandering per jaar voor vrouwen die ten tijde van overlijden 55-74 jaar oud waren (bron: Centraal Bureau voor de Statistiek). Hoewel de oorspronkelijke doelgroep van het bevolkingsonderzoek vrouwen van 50-69 jaar waren, is het gebruikelijk de sterfte aan borstkanker te evalueren als de vrouwen enkele jaren, bijvoorbeeld 5 jaar, ouder zijn, omdat het effect van het bevolkingsonderzoek niet onmiddellijk te zien is. Deze verschuiving in (leef-)tijd wordt ook wel *lag-time* genoemd.

Een probleem bij de interpretatie van het verloop van de borstkankersterfte is de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek in 1998 tot de leeftijd van 75 jaar. In figuur 4.5a wordt het verloop van de waargenomen borstkankersterfte vergeleken met de verwachte sterfte, die in het verleden met behulp van modelsimulatie (MISCAN) was voorspeld voor een

Tabel 4.1 Voor leeftijd gecorrigeerde borstkankersterfte (ESR) per 100.000 vrouwen van 55-74 jaar van 1986/1988 tot 2008

Table 4.1 Age-adjusted breast cancer mortality rates (ESR) per 100,000 women aged 55-74 years from 1986/1988 until 2008

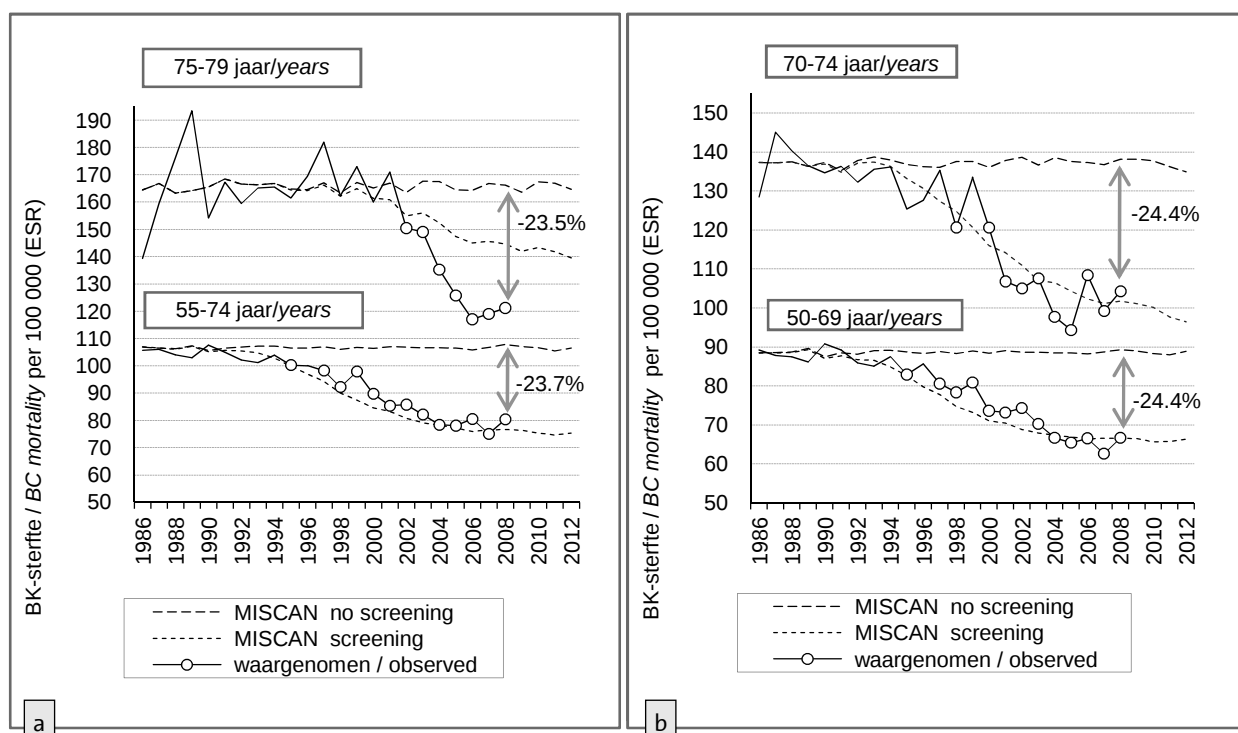
	Borstkankersterfte¹ Breast cancer mortality¹ per 1000 (ESR)	Verschil Rate difference	SD²	95% B.I.³ 95% C.I.³		Verandering (%) Change (%)
1986-1988	105,2		3,2			
1989	102,9	-2,3	3,2	-8,6	4,0	-2,2%
1990	107,5	2,3	3,3	-4,1	8,7	2,2%
1991	105,0	-0,2	3,2	-6,6	6,1	-0,2%
1992	102,1	-3,2	3,2	-9,4	3,1	-3,0%
1993	101,1	-4,1	3,2	-10,3	2,1	-3,9%
1994	103,9	-1,3	3,2	-7,6	4,9	-1,3%
1995	100,2	-5,0	3,1	-11,1	1,2	-4,7%
1996	100,0	-5,2	3,1	-11,4	1,0	-4,9%
1997	98,2	-7,0	3,1	-13,1	-0,9	-6,7%
1998	92,1	-13,1	3,0	-19,0	-7,1	-12,4%
1999	97,8	-7,4	3,1	-13,4	-1,3	-7,0%
2000	89,7	-15,5	3,0	-21,4	-9,7	-14,8%
2001	85,3	-19,9	2,9	-25,6	-14,2	-18,9%
2002	85,7	-19,5	2,9	-25,1	-13,9	-18,5%
2003	82,1	-23,1	2,8	-28,6	-17,6	-22,0%
2004	78,3	-26,9	2,7	-32,2	-21,5	-25,5%
2005	78,0	-27,2	2,7	-32,5	-21,9	-25,9%
2006	80,5	-24,8	2,7	-30,1	-19,4	-23,5%
2007	75,0	-30,2	2,7	-35,4	-25,0	-28,7%
2008	79,4	-25,8	2,7	-31,0	-20,5	-24,5%

¹ Bron: CBS / Source: Statistics Netherlands

LETB/NETB, 2009

² SD: standard deviatie / SD: standard deviation

³ B.I.: betrouwbaarheidsinterval / C.I.: confidence interval



Figuur 4.5 Gestandaardiseerde waargenomen en door MISCAN voorspelde borstkankersterfte (ESR per 100.000) voor de situatie met en zonder bevolkingsonderzoek, (a) vrouwen van 55-74 en 75-79 jaar, (b) vrouwen van 50-69 en 70-74 jaar (cirkeltje in waargenomen lijn = significant verschil)

Figure 4.5 Age-adjusted breast cancer mortality (ESR per 100,000) as observed and predicted by MISCAN for the situation with screening and without screening, (a) women aged 55-74 and 75-79 years, (b) women aged 50-69 and 70-74 years (circle in observed line = significant difference)

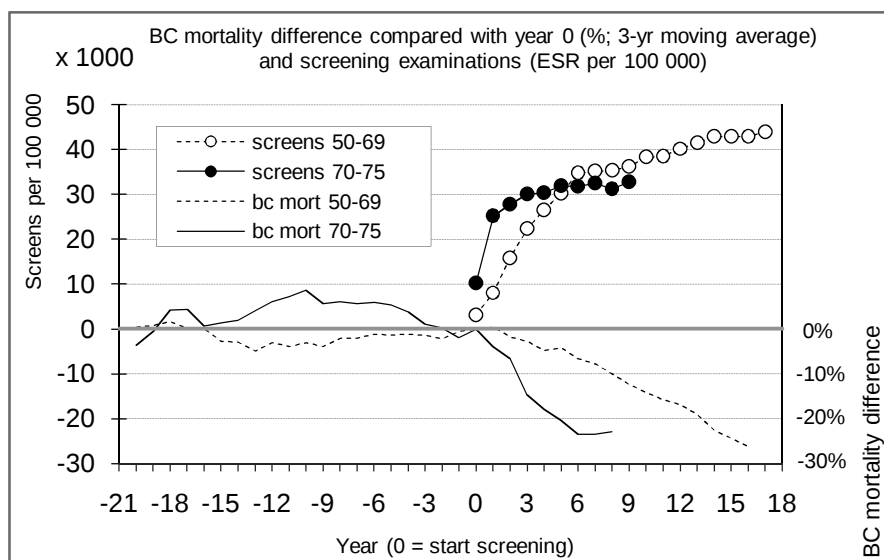
situatie zonder bevolkingsonderzoek en een situatie met bevolkingsonderzoek. Deze voorspellingen gingen uit van een screeningsprogramma voor vrouwen van 50-69 jaar en geven op basis daarvan ook het verwachte verloop van de borstkankersterfte bij vrouwen ouder dan 69 jaar weer. In de figuur is goed te zien dat de borstkankersterfte bij vrouwen van 75-79 jaar vanaf 2002 fors onder de verwachtingslijn (onderste stippellijn) voor de situatie met bevolkingsonderzoek duikt. Het verschil tussen de stippellijn en de waargenomen sterfte is feitelijk het effect dat direct aan de screeningsonderzoeken op hogere leeftijd kan worden toegeschreven. Dit is het gevolg van de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar. In de leeftijdsgroep 75-79 jaar vallen de langetermijneffecten van de borstkankerscreening vóór de leeftijd van 70 jaar (de gestippelde verwachtingslijn) en de eerste effecten van de screening vanaf 70 jaar samen. In 2008 was de borstkankersterfte bij vrouwen van 75-79 jaar 23,5% lager dan gemiddeld in de jaren 1989-1988; ongeveer de helft van deze daling is het resultaat van screening vóór 70 jaar, en ongeveer de helft van screening tussen de 70 en 75 jaar.

Figuur 4.5b toont dezelfde gegevens als figuur 4.5a, maar nu voor de leeftijdscategorieën 50-69 jaar en 70-74 jaar, dus zonder rekening te houden met de lag-time. In beide leeftijdscategorieën loopt de reductie van de borstkankersterfte in 2008 op tot 24,4%. De waargenomen sterfte bij vrouwen van 70-74 jaar

komt overeen met de verwachte sterfte als er alleen een bevolkingsonderzoek zou zijn voor vrouwen van 50-69 jaar. Dit betekent dat het effect van de screeningsonderzoeken die deze vrouwen vanaf hun 70e levensjaar hadden nog niet zichtbaar is en beter in een 5 jaar oudere leeftijdsgroep kan worden geanalyseerd.

Dat lag-time in de groep vrouwen van 50-69 jaar minder een rol speelt, heeft waarschijnlijk te maken met de breedte van deze leeftijdscategorie. Tijdens de implementatiefase van het bevolkingsonderzoek was de opkomst van vrouwen van 65 jaar en ouder relatief laag, en was ongeveer 85% van de gescreende vrouwen jonger dan 65 jaar. Als positieve effecten van screening op de borstkankersterfte binnen 5 jaar zichtbaar worden, dan vallen deze laatste vrouwen nog steeds in de leeftijdscategorie 50-69 jaar en zal het effect zich dus ook al in deze categorie manifesteren. Bij een 5-jaarleeftijdsgroep behoren echter na 5 jaar de meeste vrouwen tot de volgende oudere 5-jaarleeftijdsgroep en is een eventueel effect in de oorspronkelijke leeftijdsgroep nog niet of slechts in beperkte mate zichtbaar (wel dat van de screeningsonderzoeken op voorafgaande jongere leeftijd).

Er wordt regelmatig op gewezen dat een horizontaal verloop van de borstkankersterfte zonder bevolkingsonderzoek niet realistisch zou zijn. Immers, de borstkankersterfte daalde in de laatste twee decennia ook in de leeftijdsgroepen die niet voor screening



Figuur 4.6
Procentueel verschil in borstkankersterfte t.o.v. startjaar (jaar 0) van het bevolkingsonderzoek, en screeningsonderzoeken per 100.000 vrouwen (gestandaardiseerde 3-jaar voortschrijdende gemiddeldes)

Figure 4.6
% Change of breast cancer mortality compared with first year of screening (year 0), and screen examinations per 100,000 women (age-adjusted 3-year moving averages)

in aanmerking komen, en ook in landen waar niet of slechts in beperkte mate georganiseerde screening plaats heeft, voornamelijk als gevolg van een verbeterde therapie en/of van ongeorganiseerde (opportunistische) mammografische screening.

Als men veronderstelt dat de borstkankersterfte ook zonder bevolkingsonderzoek iets zou dalen, dan zou de waargenomen sterftereductie worden overschat. Hierbij moet men echter bedenken dat de borstkankersterfte in Nederland in de doelgroepleeftijd tot eind jaren 1980 een lichte stijging vertoonde (Otto et al. 2003; Otten et al., 2008, zie ook paragraaf 4.3) en zonder beïnvloeding door de genoemde factoren misschien verder gestegen was.

Dit geeft ook aan dat de omvang van de berekende sterftedaling afhankelijk is van het referentiepunt waarmee men vergelijkt (hier dus het gemiddelde waargenomen borstkankercijfer in de jaren 1986-1988). Als men een referentiepunt wat verder in het verleden zou kiezen, toen de borstkankersterfte lager was dan in 1986-1988, dan zou de nu gevonden daling in de borstkankersterfte minder groot zijn. Verschillende analyses van het verloop van de borstkankersterfte over langere termijn tonen duidelijk aan dat de start van het landelijke bevolkingsonderzoek voor zowel de vrouwen van 50-69 jaar als de vrouwen van 70-75 jaar tot een trendbreuk leidde. Zo laat figuur 4.6 zien dat de borstkankersterfte in de 20 jaar voorafgaand aan resp. het startjaar van screening in 1989 en het begin van de uitbreiding in 1998 minder sterk veranderde dan in de 5 tot 15 jaar erna. Bij vrouwen van 50-69 jaar daalde de borstkankersterfte weliswaar licht tot ongeveer 12 jaar voor het begin van het bevolkingsonderzoek, maar begon daarna weer te stijgen. Bij de oudere vrouwen daarentegen steeg de borstkankersterfte eerst tot ongeveer 10 jaar voordat deze vrouwen voor het bevolkingsonderzoek in aanmerking kwamen, en begon dan te dalen onder invloed van screening vóór het 70e levensjaar. Maar

vanaf het eerste jaar van het bevolkingsonderzoek (jaar 0 in de figuur) zet bij beide leeftijdscategorieën een scherpe daling in die al binnen enkele jaren een significant lager niveau bereikt dan ooit in de 20 jaar ervoor. Deze daling verloopt bij de vrouwen van 70-75 jaar beduidend sneller dan die bij de 50-69 jarigen ten gevolge van het eerder beschreven cumulatieve effect, maar ook omdat de implementatie sneller verliep (ca. drieënhalve jaar tegen ruim 7 jaar), hetgeen ook blijkt uit de snelle toename van het aantal screeningonderzoeken per 100.000 vrouwen.

Onlangs werd MISCAN geactualiseerd en de feitelijke ontwikkeling van het bevolkingsonderzoek inclusief de uitbreiding tot 75 jaar gesimuleerd. In hoofdstuk 5 worden de uitkomsten hiervan beschreven en ook de nieuwe verwachtingswaarden voor de borstkankersterfte gepresenteerd.

Literatuur

- Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer* 2008;123(8):1929-34.
- Otto SJ, Fracheboud J, Looman CWN, Broeders MJM, Boer R, Hendriks JHL, Verbeek ALM, de Koning HJ and the National Evaluation Team for Breast cancer screening. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417.

4.3 Invloed van het screeningsprogramma op de incidentie van en sterfte aan borstkanker in Nederland

Deze paragraaf is gebaseerd op *Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006* (Otten JDM, Broeders MJM, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek ALM. *Int J Cancer* 2008;123:1929-34).

Inleiding

Vroege ontdekking en behandeling van borstkanker is een belangrijke strategie om de sterfte ten gevolge van borstkanker omlaag te brengen. Naast invloed op de sterfte, zal de invoering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker ook zijn weerslag hebben op de incidentie van borstkanker. Gebruik makend van CBS-gegevens (borstkankersterfte over de periode 1950-2006) en gegevens van de Integrale Kanker Centra (borstkankerincidentie 1975-2003) is een trendstudie uitgevoerd om de invloed van de invoering van het Nederlandse screeningsprogramma op de incidentie en mortaliteit over de afgelopen 3 decennia te bestuderen. Met behulp van statistische programmatuur, een zogenaamde joinpoint regressieanalyse, kan worden bepaald of er sprake is van één of meer (significante) trendbreuken en, indien hiervan sprake is, bepaalt de computer het moment in de tijd waarop zo'n trendbreuk plaatsvindt.

Vanaf 1975 tot 2003 is het aantal vrouwen met een nieuw gediagnosticeerde invasieve borstkanker in de leeftijd van 35-84 jaar verdubbeld van 5.557 (180 per 100.000) naar 10.799 (238 per 100.000¹). Het aantal vrouwen met een niet-invasieve tumor is in deze periode zelfs verdrievoudigd. Wat betreft de sterfte is het absolute aantal aan borstkanker overleden vrouwen toegenomen van 2.256 tot 2.742 vrouwen in de periode 1975-2006, echter de gestandaardiseerde¹

¹ Leeftijd gestandaardiseerde incidentie / mortaliteit naar de Europese bevolking (ESR)

sterftecijfers per 100.000 vrouwen tonen een daling van 69,9 (1975) naar 53,9 (2006).

Implementatie Bevolkingsonderzoek

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker biedt sinds 1989 vrouwen van 50 tot 69 elke twee jaar een mammografisch screeningsonderzoek aan. De opbouw van het landelijke screeningsnetwerk voor deze leeftijdsgroep heeft geduurd tot en met 1997. In 1998 werd de leeftijdsgrens opgetrokken naar 75 jaar; implementatie voor deze leeftijdsgroep duurde tot 2001. Al met al heeft de totale implementatie van het programma meer dan tien jaar in beslag genomen. In tabel 4.2 is de implementatie schematisch weergegeven voor de verschillende leeftijdscategorieën. Voor het effect op de sterfte zijn de leeftijdscategorieën met 5 jaar opgeschoven, omdat een eventueel significant effect op de borstkankersterfte pas 5 jaar na de startleeftijd van 50 jaar te verwachten valt. De afkortingen Imp voor implementatie en Fc voor volledige capaciteit hebben betrekking op de figuren 4.7 en 4.8.

De leeftijden 49 en 69 jaar vormen bij deze indeling uit tabel 4.2 een probleem van 'vervuiling'. De 49-jarigen worden uitgenodigd voor screening maar vallen in de 'niet screeningscategorie' van 35-49 jaar. De vrouwen in de leeftijd van 69 jaar werden over het algemeen pas vanaf 1998 voor hun eerste screeningsonderzoek uitgenodigd of te wel bij de start van de implementatie van de leeftijdsgroep 70-74 jaar.

Incidentie

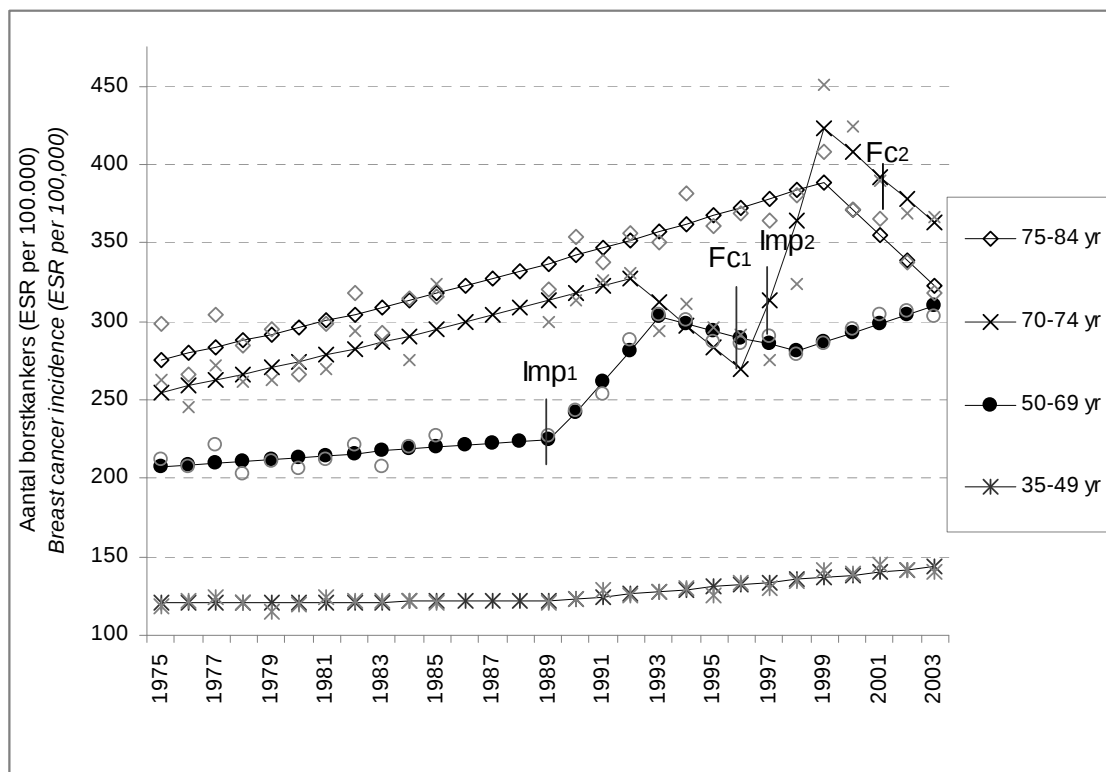
Figuur 4.7 geeft de incidentie voor de verschillende leeftijdscategorieën weer. De jongste categorie (35-49 jaar) laat een trendbreuk zien in 1989, dat wil zeggen van een gelijkblijvende incidentie naar een licht stijgende trend. Waarschijnlijk is deze stijging het gevolg van het screenen van de 49-jarigen in deze groep.

Voor de leeftijdsgroep 50-69 zijn vier lijnsegmenten te onderscheiden. Na een licht (niet-significant) stijgende trend van 1975 tot 1989 nam de incidentie sterk toe van 1989 tot 1993. In de periode 1993-

Tabel 4.2 Invoering van het Nederlandse bevolkingsonderzoek en de leeftijdsgroepen waarin effecten op incidentie en sterfte verwacht kunnen worden

Table 4.2 Implementation of the Dutch screening programme and the (different) age categories used for incidence and mortality rates

Leeftijdseffect incidentie Age categories incidence	Implementatie Implementation screening (Imp)	Volledige capaciteit Full capacity (Fc)	Leeftijdseffect sterfte Age categories mortality
35-49			35-44 en 45-54
50-69	1989 (Imp1)	1996 (Fc1)	55-64 en 65-74
70-74	1997 (Imp2)	2001 (Fc2)	75-84
75-84			



Figuur 4.7 Gestandaardiseerde (Europese standaardpopulatie) invasief borstkankerincidentiecijfers per 100.000 vrouwen in de leeftijd van 35-84 jaar in Nederland. Incidentiecijfers voor 1987-1988 ontbreken. Dekkingspercentage voor de leeftijdscategorie 50-69 jaar: Start implementatie in 1989 (Imp 1); percentage uitgenodigd van de doelgroep per jaar: 11% (1990), 26% (1991), 48% (1992), 69% (1993), 77% (1994), 88% (1995) tot volledige dekking in 1996 (Fc1). Dekkingspercentage voor 70-74 jaar: Start implementatie in 1997 (Imp2); percentage uitgenodigd van de doelgroep per jaar: 26% (1998), 86% (1999), 91% (2000) tot volledige dekking in 2001 (Fc2). Grijze bolletjes: geobserveerde incidence rates.

Figure 4.7 Age-adjusted (European standard population) invasive breast cancer incidence rates per 100,000 women aged 35-84 in the Netherlands. Incidence rates for the period 1987-1988 are incomplete. Coverage population 50-69 years: Start implementation in 1989 (Imp1); percentage of targeted women annually invited: 11% (1990), 26% (1991), 48% (1992), 69% (1993), 77% (1994), 88% (1995) to full capacity in 1996 (Fc1). Coverage population 70-74 years: Start implementation in 1997 (Imp2); percentage of targeted women annually invited: 26% (1998), 86% (1999), 91% (2000) to full capacity in 2001 (Fc2). Grey dots: observed incidence rates.

1998 was er sprake van een lichte (niet significante) afname, waarna wederom een stijgende trend werd ingezet van 1998 tot 2003. De sterke toename in 1989 hangt samen met de start van de implementatie van het bevolkingsonderzoek. In 1993 was 69% van het screeningsnetwerk operationeel waarna dus het merendeel van de vrouwen voor een vervolgscreening werden uitgenodigd. De prevalentiepiek als gevolg van een grote hoeveelheid eerste screeningsonderzoeken was daarmee voorbij en de incidentie begon weer te dalen. De uitgestelde oproep van vrouwen van 69 jaar veroorzaakte hoogstwaarschijnlijk de stijging na 1998 in deze leeftijdsgroep.

Ook voor de leeftijdsgroep 70-74 jaar zijn vier lijnsegmenten te onderscheiden. Een licht stijgende incidentie van 1975-1992, gevolgd door een (niet-significante) afname in de pre-screening periode van 1992-1996, een sterke toename van 1996-1999 en uiteindelijk een afname in de incidentie tot 2003. Opvallend is de aan de implementatie (Imp2) voorafgaande dalende incidentie in de pre-screening

periode. Dit is het gevolg van de screening in de voorafgaande leeftijdsgroep 50-69. De anders prevalentie borstkankers uit de leeftijdsgroep 70-74 jarigen zijn al gedetecteerd via screening bij de 50-69 jarigen. Bij implementatie van de screening voor deze groep, volgt deze groep het zelfde patroon als beschreven onder 50-69 jarigen; een sterke stijging bij implementatie en afname bij volledige capaciteit.

Het zelfde principe is eveneens terug te vinden in de oudste leeftijdsgroep van 75-84 jaar. Als gevolg van de detectie van tumoren in de leeftijdsgroep 70-74 jaar is de incidentie onder 75-84 jarigen afgenomen van 1999-2003.

Borstkankersterfte

In figuur 4.8 zijn de sterftecijfers weergegeven voor verschillende leeftijdscategorieën vanaf 35 tot en met 84 jaar. Bij vrouwen tot en met 44 jaar bleef de sterfte aan borstkanker stabiel tot 1994 en nam daarna af. In de leeftijdsgroep 45-54 jaar is de sterfte stijgend in de periode 1950-1971, en nam deze af in

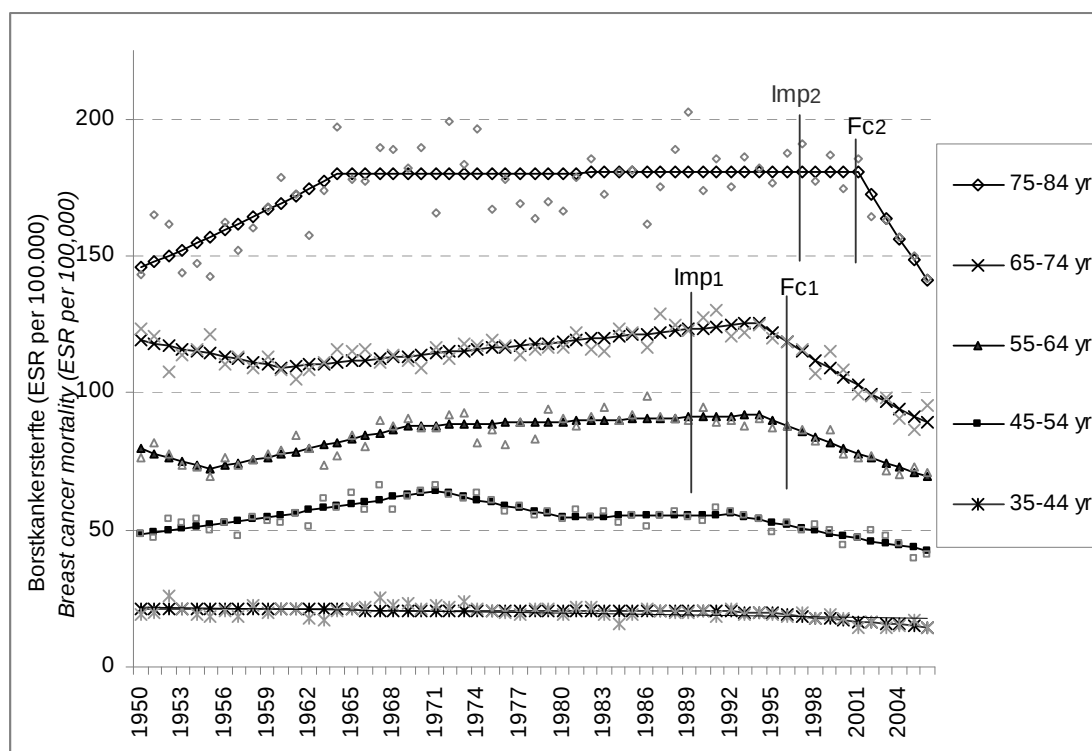


Figure 4.8 Gestandaardiseerde (Europese standaardpopulatie) borstkankersterftcijfers per 100.000 vrouwen in de leeftijd van 35-84 jaar in Nederland.
 Dekkingspercentage voor de leeftijdscategorie 50-69 jaar: Start implementatie in 1989 (Imp 1); percentage uitgenodigd van de doelgroep per jaar: 11% (1990), 26% (1991), 48% (1992), 69% (1993), 77% (1994), 88% (1995) tot volledige dekking in 1996 (Fc1)
 Dekkingspercentage voor 70-74 jaar: Start implementatie in 1997 (Imp2); percentage uitgenodigd van de doelgroep per jaar: 26% (1998), 86% (1999), 91% (2000) tot volledige dekking in 2001 (Fc2). Grijze bolletjes: geobserveerde incidence rates.

Figure 4.8 Age-adjusted (European standard population) breast cancer mortality rates per 100,000 women aged 35-84 in the Netherlands.
 Coverage population 50-69 years: Start implementation in 1989 (Imp1); percentage of targeted women annually invited: 11% ('90), 26% ('91), 48% ('92), 69% ('93), 77% ('94), 88% ('95) to full capacity in '96 (Fc1).
 Coverage population 70-74 years: Start implementation in 1997 (Imp2); percentage of targeted women annually invited: 26% ('98), 86% ('99), 91% ('00) to full capacity in '01 (Fc2). Grey dots: observed mortality rates.

de periodes 1971-1980 en 1992-2006. In de tussenliggende periode was de sterfte stabiel.

In de voor screening uitgenodigde leeftijdsgroepen (50-69 en 69-74 jaar) nam de borstkankersterfte af vanaf 1994, terwijl deze vóór 1994 nog licht steeg. In de oudste leeftijdsgroep (75 jaar en ouder) was de sterfte stabiel tot 2001 waarna ook deze significant afnam.

De sterftedaling is het meest prominent in de leeftijdsgroepen die hebben deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek (55-64, 65-74 en 75-84). In deze drie groepen lijkt de sterfte te gaan dalen circa 5 jaar na de introductie van het bevolkingsonderzoek.

De sterftedaling is de resultante van screening in combinatie met therapie. Voor de allerjongste leeftijdsgroep kan hierbij ook de genetische counseling en het opsporen van hoog-risicofamilies eind jaren negentig een rol spelen. De vroege afname van de borstkankersterfte in de jaren zeventig voor de leeftijdsgroep 45-54 jaar hangt hoogstwaarschijnlijk samen met het toepassen van adjuvante chemotherapie bij pre-menopausale patiënten met positieve oksellymfklieren. Het gebruik van chemotherapie

steeg van 15% in 1975-1979 naar 30% in 1980-1984. Adjuvante endocriene therapie (Tamoxifen) wordt toegepast bij post-menopausale vrouwen met oestrogeen-receptorpositieve tumoren en positieve lymfeklieren vanaf de jaren tachtig. Ondanks deze toepassing steeg de borstkankersterfte in deze leeftijdscategorie, tevens de doelgroep van de screening, en trad de daling in de borstkankersterfte pas in na het bereiken van de volledige dekking van het bevolkingsonderzoek.

Samenvattend

De introductie van het bevolkingsonderzoek lijkt een belangrijke en voor de hand liggende verklaring te zijn voor de stijgende incidentie van borstkanker over de laatste drie decennia. Onderzoek naar andere verklaringen, zoals verandering in risicofactoren, wordt momenteel uitgevoerd. De sterftedaling is indrukwekkend, is prominent aanwezig bij de doelgroep van het bevolkingsonderzoek en zette in circa 5 jaar na het begin van de implementatie van het screeningsprogramma.

4.4 Pilot onderzoek naar het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte gebruik makend van individuele gegevens

Inleiding

Het vaststellen van het effect van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker op de sterfte aan borstkanker is onderdeel van de continue evaluatie van het bevolkingsonderzoek. Het voornaamste doel van deze preventieve voorziening is reductie van de borstkankersterfte in de vrouwelijke populatie. Dit verwachte effect is gebaseerd op de gunstige uitkomsten van buitenlandse gerandomiseerde studies (trials) en de proefprojecten in Nederland. In Nederland is vanaf 1989 begonnen met de implementatie van een landelijk dekkend bevolkingsonderzoek. De evaluatie van de borstkankersterfte in Nederland is noodzakelijk uit het oogpunt van de volksgezondheid en uit het oogpunt van de individuele deelnemers. Indien de borstkankersterfte minder daalt dan verwacht, zal de balans tussen positieve en negatieve effecten voor de deelnemers opnieuw bekeken moeten worden. De noodzaak van de effectevaluatie werd eens te meer benadrukt door het debat over het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker, dat sinds 2000 herhaaldelijk door Scandinavische onderzoekers in twijfel werd getrokken.

Sinds 1997 is er sprake van een dalende sterfte ten gevolge van borstkanker in Nederland, waarvan is aangetoond dat deze niet los staat van de invoering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker (Otto et al., 2003; Otten et al., 2008). In 2008 bedroeg deze daling 26,3% in de leeftijdsgroep 55-74 jaar ten opzichte van het jaar waarin screening was geïntroduceerd. Echter, trendanalyses op (sub)populatie-niveau zijn onvoldoende om het effect van bevolkingsonderzoek naar borstkanker op de sterfte hieraan te kunnen bepalen. Derhalve moet een gedetailleerde analyse plaatsvinden van de relatie tussen screeningsgeschiedenis, behandeling, en sterfte en doodsoorzaak op individueel niveau om het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte te kunnen evalueren. De patiënt-controle (case-control) onderzoeksopzet is een van de geschikte methodes om het effect van wel of niet screenen op het overlijden aan borstkanker in een reeds lopend bevolkingsonderzoek te onderzoeken.

Benodigde data

Uitgangspunt van een case-controle onderzoek is een groep 'patiënten', in dit geval vrouwen met borstkanker die zijn overleden als gevolg van de ziekte (*cases*) en een controlegroep van vrouwen zonder

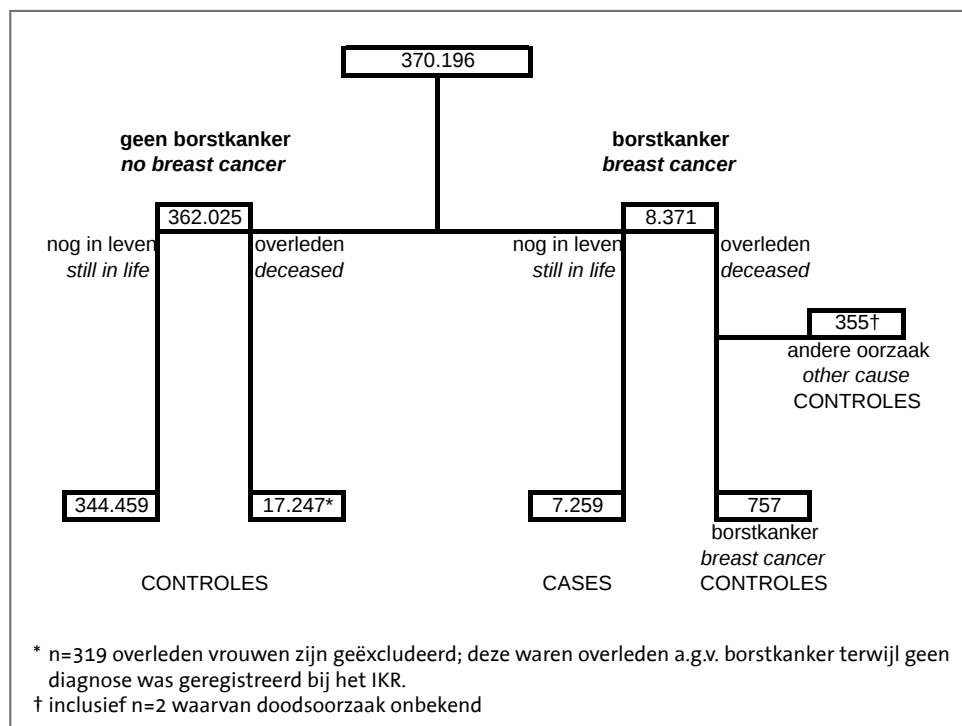
borstkanker (*controles*). Bij elke case worden een of meerdere controlevrouwen gezocht die met de case *matcht* op basis van bepaalde kenmerken, zoals leeftijd en datum eerste uitnodiging. Voorwaarde is dat deze controlevrouwen nog in leven zijn op de overlijdensdatum van de case. Vervolgens wordt in elke set case-controle vrouwen de screeningsgeschiedenis (wel of niet gescreend na uitnodiging) van de cases vergeleken met die van de controles.

Voor het uitvoeren van dit case-controle onderzoek is koppeling van individuele screeningsgegevens met gegevens van de regionale kankerregistraties noodzakelijk en, voor diegenen die zijn overleden, met de doodsoorzakenregistratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Voor iedere vrouw die ooit is uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker worden de volgende gegevens verzameld:

- Gegevens uit het geautomatiseerde bevolkingsregister (GBA): geboortedatum, het administratienummer (of burgerservicenummer) van iedere vrouw van 49 jaar en ouder en, indien overleden, ook het betreffende aktenummer, de overlijdensdatum en de overlijdensplaats. Deze gegevens zijn nodig in verband met koppeling met de CBS-doodsoorzakenregistratie, indien het A-nummer niet bekend is.
- Screeningsgegevens: gegevens die aangeven of een ooit uitgenodigde vrouw wel of niet heeft deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek in de betreffende screeningsronde.
- Borstkankergegevens: deze gegevens geven verdere informatie over b.v. diagnosedatum, tumorstadium en behandeling van de borstkanker bij de betreffende vrouwen (ook vrouwen die nooit gehoor hebben gegeven aan de uitnodiging voor screening).
- Doodsoorzaakgegevens van iedere overleden vrouw: de onderliggende doodsoorzaak en complicaties zoals die zijn geregistreerd op het CBS.

Pilot

Met goedkeuring van de landelijke Commissie van Toezicht voor de Registraties Bevolkingsonderzoek Borstkanker (oktober 2004) is in de regio Zuidwest Nederland een pilot case-controleonderzoek gestart in samenwerking met de SBBZWN en het IKR. De benodigde data zijn geanonimiseerd verstuurd naar het CBS waarna deze zijn gekoppeld aan het doodsoorzakenregister. Het gekoppelde bestand, bestaande uit gegevens van zowel overleden vrouwen en vrouwen die op dat moment nog in leven waren, werd vervolgens wegens privacymaatregelen geanalyseerd op het CBS. De onderzoeksresultaten verkregen op basis van dit bestand werden vrijgegeven nadat deze door het CBS zijn getoetst op geheimhouding



Figuur 4.9
Flowchart van het
aantal geschikte
records in de database
van de SBBZWN voor
selectie van de cases en
controles (1990-2003)

Figure 4.9
Flowchart of the
number of records
eligible for selection of
cases and controls in
the SBBZWN database
(1990-2003)

c.q. niet-herkenbaarheid van individuele elementen. Gegevens van vrouwen die tot en met december 2003 een officiële uitnodiging hebben gekregen voor de deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, en die geen bezwaar tegen uitwisseling van hun gegevens hebben aangetekend, kwamen in aanmerking voor inclusie in het onderzoek. Vrouwen die zijn overleden voor de datum van de eerste uitnodiging voor screening zijn eveneens uitgesloten, evenals borstkankerpatiënten van wie is gebleken dat de datum van diagnose eerder was dan de datum van de eerste uitnodiging geregistreerd in de database van de SBBZWN. In figuur 4.9 staat een overzicht van het aantal vrouwen dat geschikt was voor inclusie in het case-controleonderzoek. Het betreft allemaal vrouwen die hun eerste uitnodiging hebben ontvangen tussen 1990 en 2003.

Van de 8.371 vrouwen bij wie ooit borstkanker is gediagnosticeerd (zie figuur 4.9) waren 1.112 overleden, van wie 757 als gevolg van borstkanker, de zgn. cases. Van deze 757 cases werden er 2 geëxcludeerd, gezien het vrij lange (>4 jaar) interval tussen de datum van de laatste uitnodiging vóór de diagnose en de diagnosedatum. Van de overige 755 cases (vrouwen met borstkanker en overleden aan de ziekte) worden de tumorstadia en initiële therapie weergegeven in tabel 4.3. Van de vrouwen met een screeningscarcinoom zijn 86% ontdekt in stadium II of lager. Bij de vrouwen met een intervalcarcinoom is dit 70%, terwijl bij vrouwen die nooit zijn gescreend minder dan de helft is gediagnosticeerd in deze stadia (47%). Bij screening worden minder borstkankers ontdekt in stadium IV (6%) vergeleken met vrouwen bij wie borstkanker tussen twee screeningsronden in werd

gediagnosticeerd (15%) en bij nooit-gescreende vrouwen met borstkanker (29%). In alle drie groepen worden vrouwen met een uitgebreide tumor voornamelijk behandeld met chemotherapie of hormonale therapie.

Voor iedere case zijn uit het aantal geschikte controlevrouwen (figuur 4.9) 5 geselecteerd op basis van vitale status (nog in leven) op de overlijdensdatum van de case, geen borstkankerdiagnose vóór de diagnose van de case, leeftijd bij laatste uitnodiging, geboortjaar, jaar van eerste uitnodiging en zelfde aantal uitnodigingen. De kenmerken van de 755 en hun gematchte controles staan in tabel 4.4. Uit deze tabel blijkt dat de cases en de controles goed vergelijkbaar zijn.

Uit de voorlopige analyses van dit case-controleonderzoek, zoals gepresenteerd in tabel 4.5, blijkt dat screening het risico op sterfte als gevolg van borstkanker reduceert met 56%. Wanneer de resultaten worden gecorrigeerd voor de zgn. zelf-selectiebias volgens de methode en de gegevens van Duffy et al., neemt de reductie af tot 32% (Duffy et al., 2002). Hieruit kan worden geconcludeerd dat door de deelname aan screening, het risico van vrouwen om te overlijden aan borstkanker met 32% daalde in de periode 1990-2003 in de SBBZWN-regio. Deze uitkomsten zijn consistent met de resultaten van de gerandomiseerde screeningstrials en de case-controlstudies uit de proefbevolkingsonderzoeken.

Tabel 4.3 Verdeling van de borstkanker van de cases naar tumorstadium en primaire therapie naar screeningsrelatie
 Table 4.3 Distribution of the breast cancer among the cases by tumor stage and primary therapy

Opsporingsmethode <i>Method of detection</i>		Stadium <i>Stage</i>		Primaire behandelng <i>Primary therapy</i>					
				BSC BCS	Mast	Radio TH	Chemo Th	Horm Th	Overig/ onbekend <i>Other/ unknown</i>
		N	%	%	%	%	%	%	%
Screeningscarcinoom <i>Screen-detected</i>		226		45	47	0	4	1	3
	0	9	4	67	22	0	0	0	11
	I	68	30	66	34	0	0	0	0
	IIA	73	32	48	51	0	0	0	1
	IIB	46	20	24	72	0	4	0	0
	IIIA	5	2	20	80	0	0	0	0
	IIIB	4	2	0	75	0	0	25	0
	IV	13	6	8	0	0	46	15	31
	X	8	4	38	50	0	0	0	13
	missing	0	0						
Intervalkanker <i>Interval cancer</i>		261		27	51	0	14	5	3
	0	1	0	100	0	0	0	0	0
	I	27	10	52	48	0	0	0	0
	IIA	77	30	42	52	0	4	0	3
	IIB	77	30	14	78	0	6	1	0
	IIIA	16	6	25	75	0	0	0	0
	IIIB	15	6	33	27	7	33	0	0
	IV	39	15	5	8	0	49	26	13
	X	6	2	33	0	0	67	0	0
	missing	3	1	0	0	0	0	33	67
Nooit gescreend <i>Never screened</i>		268		18	35	0	22	16	8
	0	2	1	50	50	0	0	0	0
	I	26	10	50	38	0	4	8	0
	IIA	39	15	41	49	0	5	0	5
	IIB	55	21	24	67	0	4	4	2
	IIIA	15	6	0	87	0	7	0	7
	IIIB	42	16	10	33	0	45	10	2
	IV	79	29	0	0	1	38	42	19
	X	7	3	14	14	0	43	29	0
	missing	3	1	0	0	0	33	0	67
BSC: Mast: RadioTh: ChemoTh: HormTh:	borstsparende chirurgie mastectomie externe radiotherapie chemotherapie hormonale therapie	BCS: <i>breast conserving surgery</i> <i>mastectomy</i> <i>external radiotherapy</i> <i>chemotherapy</i> <i>hormonal therapy</i>					LETB/NETB, 2009		

Tabel 4.4 Kenmerken van de cases (borstkankersterfgevallen) en de controles
 Table 4.4 Characteristics of the cases (breast cancer deaths) and the controls

	Cases N=755	Controls N=3.739
Gemiddelde leeftijd bij / Mean age at (jaren / years)		
Eerste uitnodiging / first invitation	58,30 (49-75)	58,28 (49-75)
Uitnodiging vlak voor diagnose / index invitation	60,26 (49-75)	60,31 (49-75)
Diagnose / diagnosis	61,51 (49-79)	
Overlijden (cases)/einde observatieperiode (controles) Death (cases) or end of observation (controls)	64,44 (51-80)	67,17 (52-80)
Aantal uitnodigingen, N (%) / Number of invitations, N (%)*		
1	348 (46,1)	1.740 (46,5)
2	210 (27,8)	1.027 (27,5)
≥ 3	197 (26,1)	972 (26,0)

* aantal uitnodigingen binnen de observatieperiode / number of invitations in the exposure period

Tabel 4.5 Odds-ratio voor het risico op borstkankersterfte, gecorrigeerd voor leeftijd bij uitnodiging
 Table 4.5 Odds ratio, adjusted for age at index invitation, for the risk of breast cancer mortality

		Controles / Controls	
		Gescreend Screened	Niet gescreend Not screened
Cases	Gescreend Screened	1.878	476
	Niet gescreend Not screened	1.015	368
		2.893	844

odds ratio 0.44 (95% BI/CI 0.37 – 0.53)
 gecorrigeerde/adjusted odds ratio 0.68 (95% CI 0.48 – 0.97)

Literatuur

- Duffy SW, Cuzick J, Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen M, Smith RA. Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes. Appl. Statist 2002;51(Part 2):235-43.
- Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. Int J Cancer 2008;123(8):1929-34.
- Otto SJ, Fracheboud J, Looman CWN, Broeders MJM, Boer R, Hendriks JHL, Verbeek ALM, de Koning HJ and the National Evaluation Team for Breast cancer screening. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. Lancet 2003;361:1411-1417.

4.5 Borstkankersterfte voorkómen; welke andere doodsoorzaken nu?

Achtergrond

Door screening is borstkanker in een vroeg ziekte-stadium te ontdekken. Vroegtijdige behandeling c.q. verwijdering van de tumor betekent theoretisch dat

het mammacarcinoom niet verder in het lichaam voortschrijdt en hiermee wordt overlijden aan deze ziekte voorkomen. Dankzij gerandomiseerde studies en observationele populatie-onderzoeken is bekend dat periodieke mammografische screening ook daadwerkelijk de borstkankersterfte doet verminderen. Keerzijde van dit succes is dat andere levensbedreigende aandoeningen de kans krijgen zich nu te manifesteren.

In dit hoofdstuk zullen wij een getalsmatige schets geven van de verschuivingen in het doodsoorzakenpatroon in de vrouwelijke bevolking van Nederland vanaf 1989 tot en met 2007. Vervolgens besteden wij aandacht op het individuele niveau van de patiënt aan de tijdigheid van 'vroeg' ontdekking en de rol die tumorgrootte en histologische graad spelen bij de overlevingskans van een patiënt met een screeningscarcinoom. Tenslotte komt de mogelijke oversterfte aan bod voor vrouwen bij wie via het bevolkingsonderzoek borstkanker werd ontdekt.

Borstkankersterfte gepasseerd door longkankersterfte

De levensverwachting voor vrouwen in de leeftijd van 50 was in 1989 32 jaar in 1989 (CBS, 2009). Deze

Tabel 4.6 Sterfte in $\frac{1989}{2007}$ in Nederland per 100.000 vrouwen in de leeftijdsklassen 50-74. In de cellen staat eerst de sterfte per 100.000 in 1989 weergegeven, daaronder die in 2007

Table 4.6 Mortality in the Netherlands in $\frac{1989}{2007}$ per 100,000 women aged 50-74 year. Cell entries first specify mortality rates per 100,000 in 1989, and below in 2007

Leeftijd Age	Alle doodsoorzaken All causes of death	Alle maligniteiten All malign neoplasms	Borstkanker Breast cancer	Longkanker Lung cancer	Acute myocardinfarct Myocardial infarction	Diabetes Mellitus
50-54	344 299	191 181	65 47	24 50	20 11	9 4
55-59	536 438	287 264	82 61	37 69	48 15	17 7
60-64	816 676	394 391	99 73	54 109	87 25	34 12
65-69	1293 1011	525 504	115 84	57 116	172 56	68 22
70-74	2177 1662	704 692	136 99	50 167	355 93	98 52

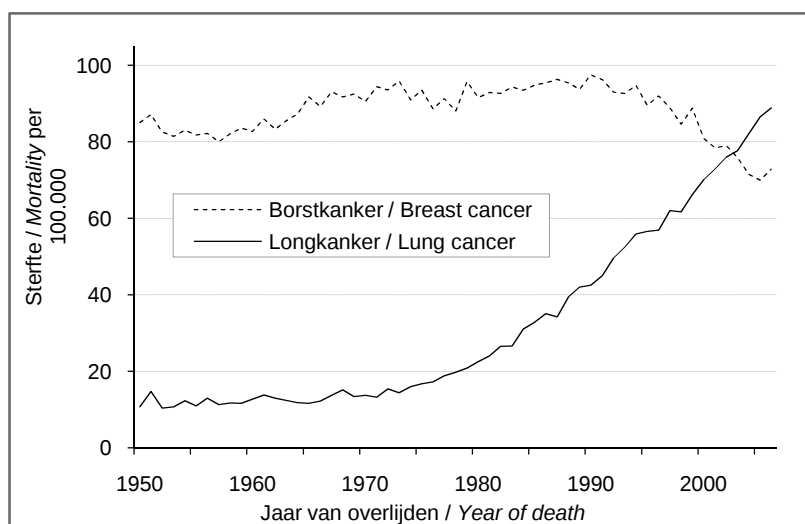
levensverwachting is in 2007 met 2 jaar toegenomen tot 34 jaar. Ondermeer de gunstige ontwikkelingen in de sterfte aan acuut myocardinfarct is hier de reden van (tabel 4.6).

Voor de rubriek 'alle maligniteiten' is de sterfte nauwelijks veranderd. Wel is op de totale bevolking het sterftcijfer als gevolg van mammacarcinoom afgenomen, het afgelopen decennium zelfs met 20% en deze daling zet verder door (Nederlandse KankerRegistratie, 2009). Longkanker vormt op het totaal van alle maligniteiten een uitzondering in de andere richting met een spectaculaire stijging van de longkankersterfte. In absolute termen is bekend dat in 1950 nog maar 167 vrouwen aan longkanker overleden. Geleidelijk aan is dit aantal jaarlijks gaan oplopen tot 3.500 nu. Uit trendanalyses is berekend dat het sterftcijfer voor longkanker inmiddels voorbij het sterftcijfer voor borstkanker is gegaan: zie Figuur 4.10 (Verbeek en Otten, 2008).

Vroegtijdige ontdekking van mammacarcinoom

De deelname aan het bevolkingsonderzoek is met meer dan 80% hoog te noemen. Dit betekent dat ook door de goede sensitiviteit van de screenings-mammografie vele carcinomen in de leeftijdscategorie 50-74 jaar tegenwoordig in een vroeg stadium worden gediagnosticeerd. Tabel 4.7 met datamateriaal van de kankerregistratie van het IKO, laat de tumordoorsnede zien van de invasieve carcinomen zoals bij pathologisch-anatomisch onderzoek is vastgesteld. Patiënten met een tumordoorsnede van minder dan 15 mm hebben een uitstekende prognose, zelfs bij minder goede histologische maligniteitsgraad (Tabár et al., 2000).

Histologische maligniteitsgraad speelt naast tumordoorsnede en status van de axillaire lymfeklieren een belangrijke rol in de bepaling van de prognose en het hierop geënte behandelplan. Dit is de reden dat de kankerregistratie het kenmerk histologische graad bij haar gegevensverzameling is gaan



Figuur 4.10
Voor leeftijd gestandaardiseerde sterftcijfers voor borstkanker en longkanker bij Nederlandse vrouwen 50-74 jaar bij overlijden

Figure 4.10
Age-standardised mortality rates for breast cancer and lung cancer among the age-group 50-74 year in the Netherlands

Tabel 4.7 Pathologisch-anatomische tumordoorsnede en histologische graad van 2.365 invasieve borstcarcinomen gediagnostiseerd bij patiënten leeftijd 50-74 jaar uit de IKO-regio periode 2002-2006

Table 4.7 Clinical pathological tumour size and histological grade in 2,365 patients aged 50-74 year with invasive breast cancer diagnosed in the IKO-region in 2002-2006.

Invasief carcinoom <i>Invasive carcinoma</i>			Histologische graad <i>Histological grade</i>							
PA-tumordoorsnede			Graad / Grade 1		Graad / Grade 2		Graad / Grade 3		Totaal / Total	
<10 mm	19%	445	35%	154	45%	202	20%	89	100%	445
10-14 mm	23%	545	33%	182	44%	240	23%	123	100%	545
15-19 mm	22%	523	20%	105	48%	252	32%	166	100%	523
20-29 mm	22%	513	13%	65	43%	222	44%	226	100%	513
30+ mm	14%	339	10%	33	43%	144	48%	162	100%	339
Totaal / Total	100%	2.365	23%	539	45%	1.060	32%	766	100%	2.365

opnemen. Ter bepaling van de histologische graad meet de klinisch patholoog de tubulaire formatie, pleomorfisme van de celkern en het aantal mitoses. Met de methode van Elston & Ellis wordt hiermee de histologische graad vastgesteld en geclassificeerd naar graad 1 (gunstig), graad 2 (matig) of graad 3 (slechte maligniteitsgraad) (Elston and Ellis, 1991).

In Tabel 4.7 staat een overzicht van tumorgrootte en histologische graad van de invasieve borstkankers die bij 2.365 50-74 jarige patiënten uit de IKO-regio zijn gediagnosticeerd in de periode 2002 tot en met 2006. Het totaal aantal geregistreerde patiënten is groter, maar van 416 ontbrak de histologische graad en van 208 de tumorgrootte. Verdere opsplitsing van de tabel naar screeningscarcinoom, intervalekanker of 'buiten bevolkingsonderzoek' was vooralsnog niet mogelijk.

42% van de invasieve carcinomen wordt gediagnosticeerd met de aanmerkelijk gunstige tumorgrootte van minder dan 15 mm doorsnede (zie 1e twee kolommen in tabel 4.7). Van de overige 58% met grotere invasieve tumoren (doorsnede 15 mm of groter) heeft tweederde de gunstige histologische graad 1 of 2.

Prognostische kenmerken bij het vroege mammacarcinoom

De histologische graad wordt inmiddels wereldwijd meegenomen in de besluitvorming tot systemische adjuvante therapie. Een lastig punt hierbij is dat de bepaling van histologische graad een zekere inter- en intra-beoordelaarsvariatie kent, die wellicht te verminderen is met de bepaling van de mitotische activiteitsindex (MAI). De Nijmeegse pathologen Bult en Holland entameerden een prognostische studie naar het predictieve vermogen van de histologische graad op de overlevingskansen. In dit kader kon tevens een reproduceerbaarheidsonderzoek worden gedaan naar de bevindingen van Tabár et al. over de tumorgrootte van <15 mm doorsnede als gunstig kenmerk voor de overlevingskansen, nu uitgevoerd in

de setting van de zogenoemde servicescreening naar borstkanker.

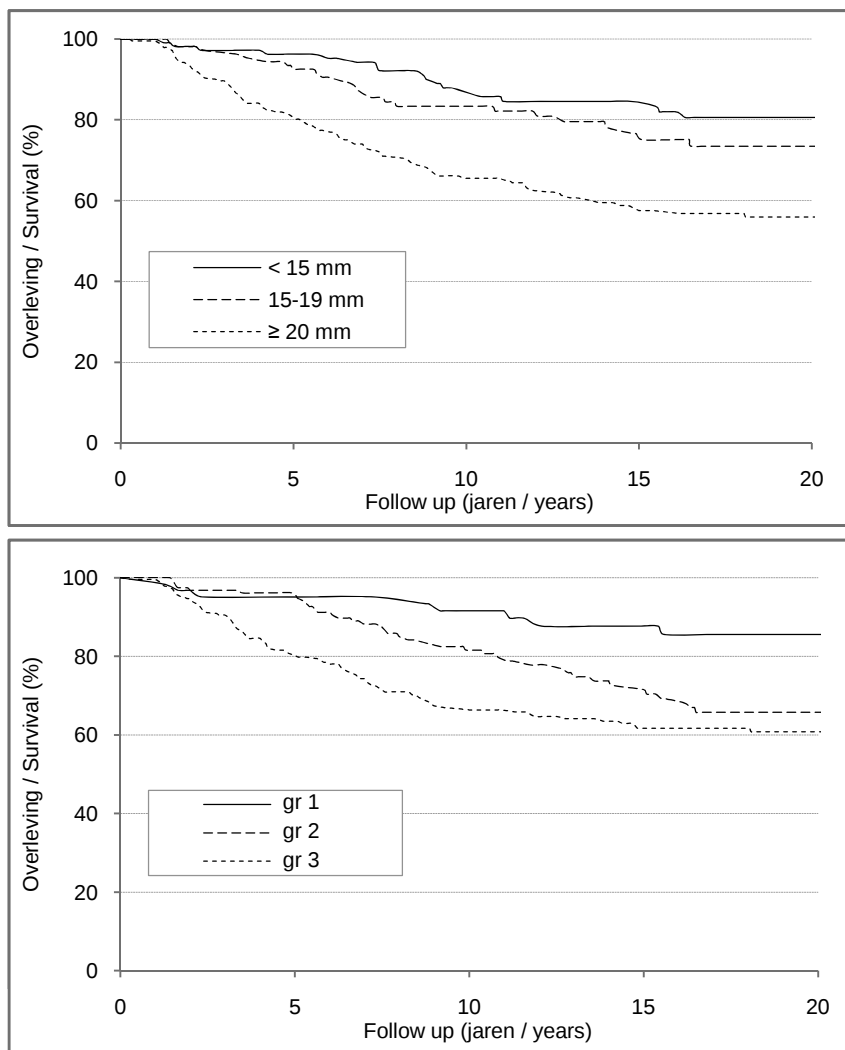
Bult et al. bestudeerden 739 patiënten uit Nijmegen die achtereenvolgens werden gediagnosticeerd met primair invasief mammacarcinoom (Bult et al., 2009). De mediane follow-up duur bedroeg 12 jaar (range 0-28 jaar). In totaal 477 van de patiënten waren niet behandeld met adjuvante systemische therapie. Deze groep werd daarom in dit onderzoek betrokken om zodoende de 'zuivere' prognostische waarde te schatten van tumorgrootte en histologische graad. In Figuur 4.11 zijn borstkanker-specifieke overlevingscurven geconstrueerd volgens de methode van Kaplan & Meier. In figuur 4.11a is de gunstige overlevingskans te zien voor patiënten met tumordoorsnede <15mm. Figuur 4.11b geeft de overlevingskansen naar histologische tumorgraad.

Vertaling van dit resultaat naar het cijfermateriaal van het IKO op de totale patiëntenpopulatie (zie eerder) betekent dat 42% (met doorsnede <15 mm) + 58% (met doorsnede ≥15 mm) x 2/3 (met graad 1 of 2) = 42% x 1 + 58% x 0,67 = 81% van de hedendaagse patiënten met borstkanker een uitstekende prognose *quoad vitam* hebben.

Tenslotte kwam uit de studie van Bult et al. nog naar voren, dat histologische graad gemeten volgens de methode van Elston & Ellis, die landelijk en internationaal wordt gepraktiseerd, eenzelfde prognostische waarde heeft als de MAI-index (hier niet gepresenteerd).

Verschuivingen in doodsoorzaken

Het hedendaagse mammacarcinoom, mede dankzij screening vroegtijdig behandeld, heeft een gunstige prognose. Hiermee komen wij bij het derde deel van deze paragraaf, namelijk de vraag waaraan patiënten met borstkanker dan komen te overlijden en of het sterftepatroon hetzelfde is als in de algemene bevolking. Overwegingen hierbij zijn de initiële the-



Figuur 4.11
Overlevingscurven met als eindpunt borstkankerspecifieke sterfte voor patiënten met invasief mammacarcinoom, a: naar tumorddoorsnede, en b: naar histologische graad (gr)

Figure 4.11
Breast cancer specific survival for patients categorized to a: tumour size, and b: histological grade (gr)

rapie en etiologische factoren die tevens risicofactoren voor andere ziekten zijn.

De gunstige prognose van borstkanker heeft geleid tot visies dat behandeling met *radiation and systemic adjuvant chemotherapy, which are both expensive and toxic*, mogelijk te zwaar is (Tabár and Dean, 2008). Vooral de in het verleden toegepaste radiotherapie van borstkanker zou hartziekte en longkanker kunnen induceren (Darby et al., 2005). Dergelijke causale verbanden worden gesuggereerd vanuit gerandomiseerde studies en komen uit enkele observationele follow-up onderzoeken naar voren (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000; Hooning et al., 2007).

De andere overweging betreft de etiologie van borstkanker. Het ontstaan van borstkanker wordt verklaard door een samenspel van allerlei risicofactoren waarbij uitrijping van het borstklierweefsel een rol speelt en endogene oestrogeenconcentraties. Bij het eerste gaat het om factoren als vroege menarche, het aantal kinderen en de leeftijd waarop het eerste kind werd geboren. De tweede soort van factoren is gelieerd aan levensstijl hetgeen tot uiting komt in zaken als inactiviteit, hoge calorie-opname, abdo-

minale vetafzetting en aanwezigheid van metabool syndroom. Juist bij deze risicofactoren rijst de vraag of borstkankerpatiënten die het mammacarcinoom overleven, nu niet door deze factoren een extra risico lopen op hartvaatziekte.

Om hierover meer te weten te komen is in 2008 een studie gestart met het gegevensmateriaal van alle 997 Nijmeegse borstkankerpatiënten, die 50-74 jaar oud waren toen bij hen het carcinoom door screening werd ontdekt. De follow-up van dit cohort patiënten werd tot en met 2006 bijgewerkt ten aanzien van mogelijk overlijden en in dat geval de doodsoorzaak. Met inachtneming van de privacy-regelgeving zijn vervolgens data-analyses uitgevoerd bij het Centraal Bureau voor de Statistiek, dat de doodsoorzaakverklaringen beheert. Figuur 4.12 toont de voornaamste eerste bevindingen.

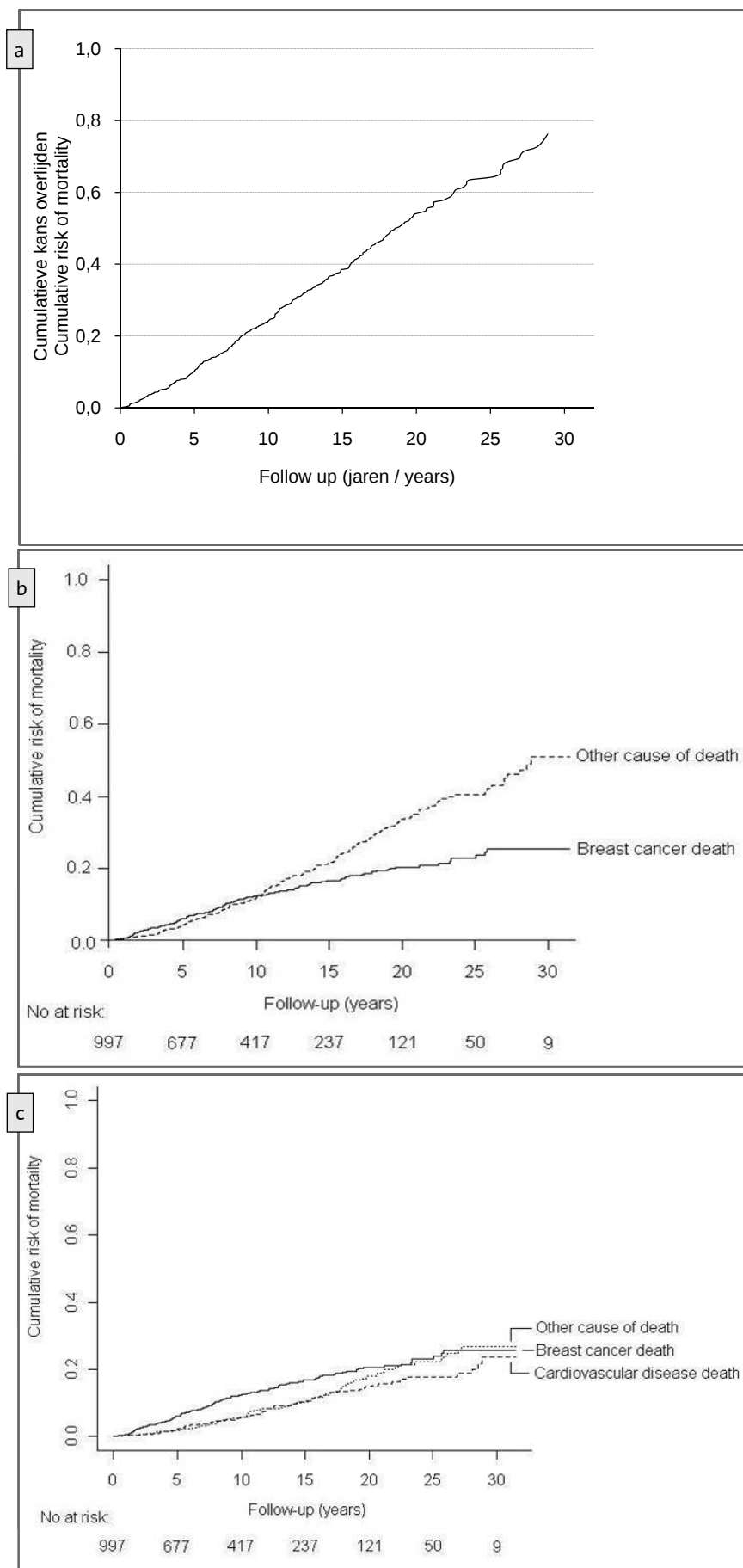
Figuur 4.12a laat de inmiddels lange follow-up duur zien met een navenante cumulatieve sterftekans. Uit figuur 4.12b is af te leiden dat ondanks vroege ontdekking door screening nog steeds vrouwen aan borstkanker komen te overlijden. Uiteindelijk moeten de langetermijnsterftekanzen zoals in figuur 4.12c opgeteld 100% worden. De borstkankersterfte-

Figuur 4.12

a: Cumulatieve kans op overlijden; b: kans op overlijden a.g.v. borstkanker of andere doodsoorzaak; en c: kans op borstkankeroverlijden of kans op overlijden aan hart- en vaatziekte of aan een andere oorzaak, bepaald bij 997 patiënten met screeningscarcinoom ontdekt binnen het Nijmeegse bevolkingsonderzoek naar borstkanker

Figure 4.12

a: Cumulative risk of death; b: risk of breast cancer death or death from other causes; and c: risk of breast cancer death, death from cardiovascular disease or death from other causes, among 997 screen-detected patients from the Nijmegen screening programme



kans ligt hier iets hoger dan de hartvaatziektesterftekans.

De overlevingscurven van Figuur 4.12 vormen de opmaat voor de analyse naar mogelijke oversterfte door een hartinfarct of door longkanker. Hiertoe zijn de patiënten met borstkanker ontdekt bij screening ingedeeld naar leeftijd bij en kalenderjaar van diagnose. Van daaruit is de follow-up gestart met het oog op overlijden en doodsoorzaak. De aantallen waargenomen specifieke sterfgevallen zijn vergeleken met de verwachte aantallen specifieke sterfgevallen op basis van de algemene leeftijdspecifieke sterftestatistieken uit dezelfde kalenderjaren.

Het waargenomen aantal sterfgevallen aan hartinfarct (n=35) gedeeld door het verwachte aantal bedroeg een statistisch niet-significante ratio van 0,88. Hieruit kan de conclusie getrokken worden dat geen sprake is van oversterfte door hartinfarct. Voor longkanker was de ratio van de waargenomen (n=10) versus verwachte aantallen sterfgevallen gelijk aan 2, statistisch niet-significant. Het is niet bekend of zich onder borstkankerpatiënten procentueel meer rokers bevonden dan te midden van de controle-groep, in dit geval de algemene bevolking.

Concluderend

Uit de bevolkingsstatistieken van Nederland van de afgelopen twee decennia komt naar voren dat de sterfte aan kanker min of meer gelijk is gebleven maar met dien verstande dat de sterfte aan borstkanker duidelijk mindert en die van longkanker stijgt. Analyses met datamateriaal vanuit het Nijmeegse bevolkingsonderzoek naar borstkanker en vanuit de kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Oost waar Nijmegen onder ressorteert, onderbouwen de eerder aangetoonde gunstige effecten van screening. De registratiegegevens laten verder zien dat mammacarcinoom hedentendage veelvuldig in een vroegziekestadium wordt gediagnosticeerd afgemeten aan tumorgrootte en histologische maligniteitsgraad. Hierdoor is de kans op borstkankeroverlijden

overeenkomstig gunstig. Van oversterfte door hartvaatziekte lijkt geen sprake.

Literatuur

- Bult P, Manders P, Straatman HMPM, Tjan-Heijnen VCG, Beex LVAM, Hendriks JHCL †, Mravunac M, Leer JW, Verbeek ALM, Holland R. In primary breast cancer the mitotic activity yields similar prognostic information as the histological grade. A study with up to 28 years follow-up. Submitted.
- Centraal Bureau voor de Statistiek: <http://www.cbs.nl>.
- Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US-SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557-565.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 2000; 355: 1757-70.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
- Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365-75.
- Nederlandse Kanker Registratie: <http://www.ikcnet.nl>.
- Tabár L, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Dean PB, et al. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study. *Lancet* 2000; 355: 429-33.
- Tabár L, Dean PB. Thirty years of experience with mammography screening: a new approach to the diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research* 2008; 10: 1-3.
- Verbeek ALM, Otten JDM. Longkankersterfte gaat borstkankersterfte voorbij. Nu ook longkankerscreening? *Tijdschrift Kanker* 2008; april: 5-9.

De invloed van het bevolkingsonderzoek op borstkankerincidentie en borstkankersterfte in Nederland

Validatie en voorspellingen door middel van micro-simulatie

De effecten en kosten van een bevolkingsonderzoek kunnen worden bepaald door de levensloop van niet-gescreende vrouwen te vergelijken met die van vrouwen die wel gescreend worden. Eén van de manieren waarop dit kan is door gebruik te maken van microsimulatie. Met het microsimulatiemodel MISCAN worden de borstkankerincidentie en screeningsresultaten in Nederland goed gemodelleerd. Eerdere modellen hielden echter nog geen rekening met de uitbreiding van de bovenste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek van 69 naar 74 jaar. Om de effecten van het bevolkingsonderzoek, inclusief de uitbreiding van de bovenste leeftijdsgrens, te blijven schatten was een update van het MISCAN borstkankermodel nodig. In dit hoofdstuk worden de eerste uitkomsten van het nieuwe model beschreven. De modelverwachtingen worden vergeleken met de screeningsresultaten zoals beschreven in hoofdstuk 2 en 3, en er worden nieuwe voorspellingen gepresenteerd met betrekking tot borstkankerincidentie en -sterfte voor de komende 10 jaar.

MISCAN

MISCAN is in de jaren '80 ontwikkeld door de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC om de impact van screening op borstkankerincidentie en -sterfte te bepalen (van Oortmarssen et al., 1990). Sindsdien is het model verder ontwikkeld voor de evaluatie van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker en diverse internationale screeningsprogramma's. Het model bestaat uit 2 gedeelten: een gedeelte waarbij de levensloop van vrouwen en het verloop van borstkanker gemodelleerd wordt, en een gedeelte waarbij het screeningsprogramma gemodelleerd wordt. Eerst wordt de Nederlandse vrouwelijke populatie in 1989 gesimuleerd. Een bepaald aantal vrouwen uit de populatie

krijgt borstkanker. Het natuurlijke beloop van borstkanker wordt gemodelleerd als een stapsgewijze progressie van preklinische screen-detecteerbare T1A tot preklinische T1B, T1C en T2+. T1A kan al dan niet voorafgegaan worden door preklinische screen-detecteerbare DCIS. In elk van deze preklinische stadia kan een kanker op een gegeven moment symptomatisch en gediagnosticeerd worden. Vervolgens wordt het screeningsprogramma gesimuleerd. Een gegeven percentage van de gesimuleerde bevolking wordt gescreend en, afhankelijk van de karakteristieken van het screeningsprogramma, wordt bij sommige vrouwen de tumor in de preklinische fase gediagnosticeerd. De gemiddelde duur van de tumorstadia, de transitiekansen tussen verschillende preklinische stadia, de sensitiviteit van screening, de overleving na de diagnose en de verbetering in de overleving na screen-detectie worden nu geschat aan de hand gegevens uit het Nederlands bevolkingsonderzoek en de Zweedse borstkankerscreeningstriaals (Bjurstam et al., 2003; Nystrom et al., 2002; Tabar et al., 2000; de Koning et al., 1995;). In het verleden werden ook resultaten van de Utrechtse en Nijmeegse proefbevolkingsonderzoeken gebruikt.

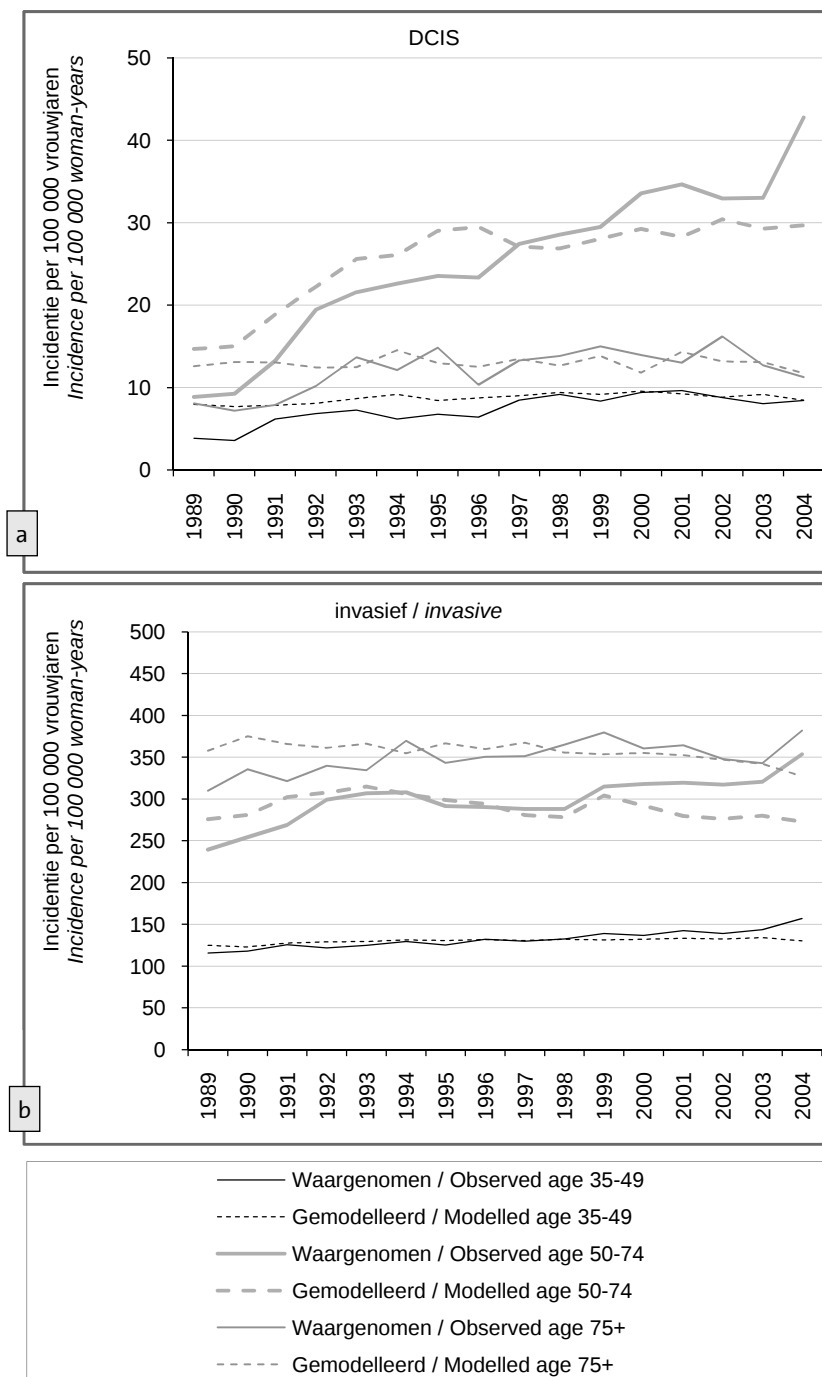
Het model dat in dit hoofdstuk beschreven wordt, werd gevalideerd op basis van leeftijds- en stadiumspecifieke incidentiecijfers van klinisch gediagnosticeerde en door screening gedetecteerde tumoren in de totale populatie (gescreende en niet-gescreende vrouwen) tussen 1989 en 2004. Ook werden leeftijds- en stadiumspecifieke detectiecijfers in de periode 1990-2004 en intervalkankercijfers bij gescreende vrouwen in de periode 1990-2004 gebruikt.

Borstkankerincidentie in de totale populatie

Vanaf 1989 stijgt de incidentie van het ductale in-si-

Figuur 5.1
Incidentie van (a) DCIS en (b) invasieve
borstkanker tussen 1989 en 2004, in
de leeftijdscategorieën 35-49, 50-74
en 75 jaar en ouder, waargenomen
(doorgetrokken lijnen) en gemodel-
leerd (stippellijnen)

Figure 5.1
Incidence of (a) DCIS and (b) invasive
breast cancer between 1989 and 2004,
in the age groups 35-49, 50-74 and 75
years and older, observed (solid lines)
and modeled (dashed lines)



tucarcinoom (DCIS) en van invasieve borstkanker in de leeftijdsgroep 35-49 (figuur 5.1 a,b). Bij vrouwen van 75 jaar en ouder stijgt de DCIS incidentie ook, maar neemt de incidentie van invasieve tumoren vanaf 1999 af. MISCAN overschat de incidentie van zowel DCIS als invasieve kanker in beide leeftijdsgroepen tot 1996 enigszins; vanaf 1999 wordt juist een te klein aantal invasieve tumoren gemodelleerd. Bij 50-74 jarige vrouwen springt vooral de stijging in de DCIS incidentie over de jaren in het oog. Ook de incidentie van invasieve tumoren neemt toe, vooral tussen 1990 en 1993 en tussen 1998 en 1999. Deels is dit toe te schrijven aan de invoering vanaf 1989/1990 en de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek in 1998. Screening lijkt de toename in incidentie echter niet volledig te kunnen verklaren, blijkt uit MISCAN.

Bij 50-74 jarige vrouwen is de gemodelleerde incidentie van DCIS en invasieve kanker vanaf 2000 ongeveer 15% lager dan geobserveerd. De gemodelleerde incidentie blijft laag wanneer in het model aangenomen wordt dat de sensitiviteit van mammografie met de tijd sterk toeneemt. We nemen daarom aan dat de stijging in de borstkankerincidentie voor een deel ook toe te schrijven is aan andere factoren dan het bevolkingsonderzoek, zoals een verbeterde borstkankerdiagnostiek, toename van opportunistische screening, meer aandacht voor de mogelijke symptomen van borstkanker, en/of een hogere prevalentie van risicofactoren voor borstkanker over de tijd. Dit zou ook de stijgende incidentie in de leeftijdsgroep die niet voor screening in aanmerking komt kunnen verklaren.

Ondanks dat de incidentie van DCIS en invasieve borstkanker tot +/- 1996 overschat, en vanaf +/- 2000 onderschat wordt door het model, geeft MISCAN wel een redelijke weergave van de gemiddelde incidentie over de totale periode 1990-2004. Daarom kunnen met het model de risico's en effecten van het bevolkingsonderzoek voor deze periode geschat worden.

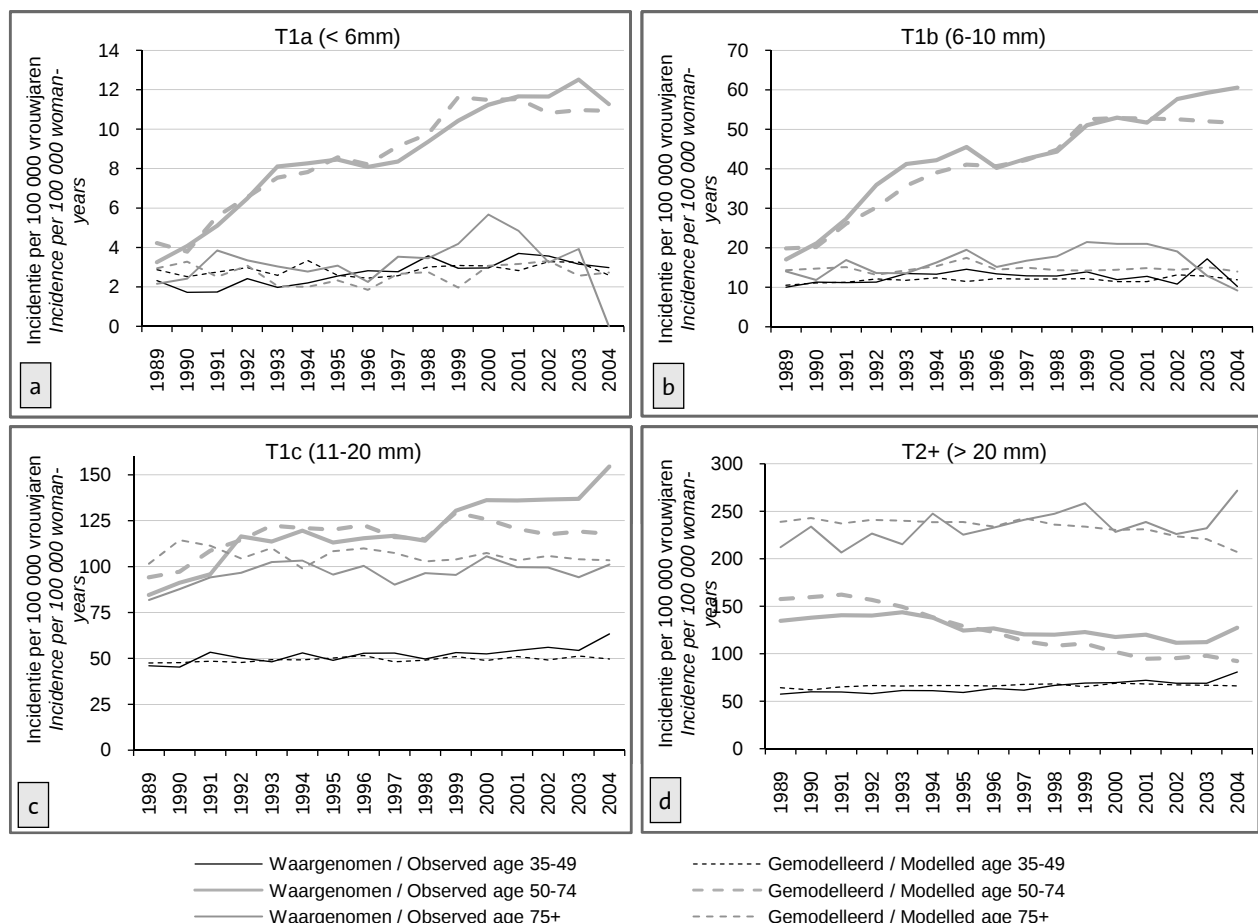
Stadiumverdeling van invasieve borstkanker in de totale populatie

De stadiumspecifieke incidentie van invasieve tumoren bij vrouwen in de leeftijdsgroep 35-49 wordt goed gemodelleerd (figuur 5.2 a,b,c,d).

Bij vrouwen in de leeftijd 50-74 jaar neemt de incidentie van tumoren met een doorsnede van 20 mm of kleiner (T1a, T1b, T1c) tot 2004 toe met de tijd (figuur 5.2 a, b, c). In 2004 wordt een daling van T1a en T1b tumoren waargenomen. MISCAN geeft de incidentie van deze tumoren redelijk goed weer. De incidentie van T1c bij 50-74 jarige vrouwen wordt door het model vanaf 2000 met ongeveer 15% onder-

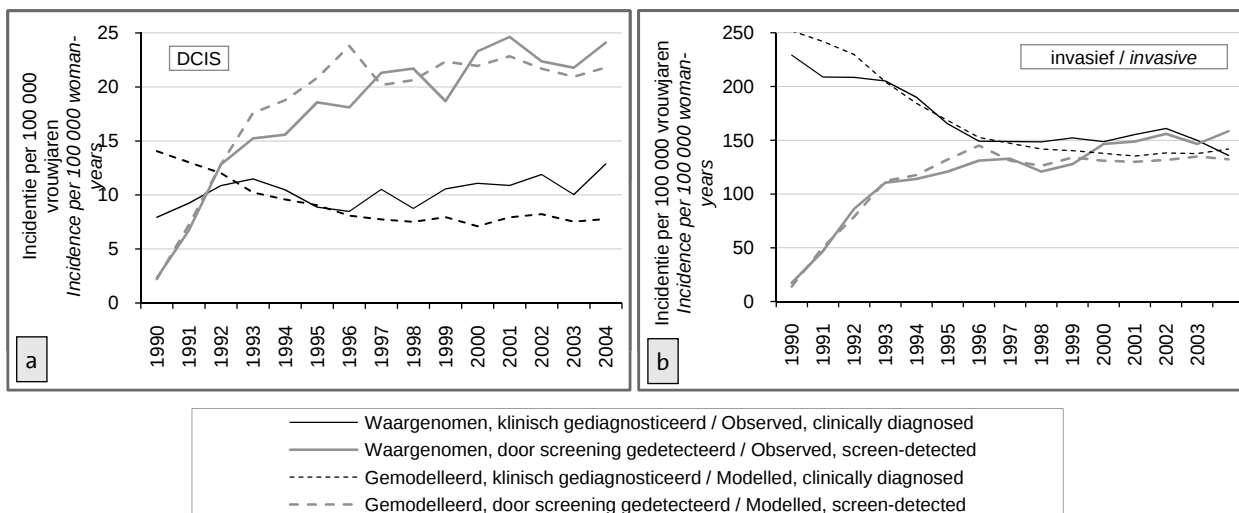
schat. Het aantal tumoren dat groter is dan 20 mm (T2+) neemt vanaf 1994 af (figuur 5.2 d). In MISCAN is deze daling sterker dan waargenomen, waardoor de voorspelde T2+ incidentie vanaf 2000 lager is dan waargenomen. Omdat de gemiddelde incidentie van T1c en T2+ bij 50-74 jarige vrouwen over de totale periode 1989-2004 redelijk goed gemodelleerd wordt, kunnen met het model de effecten van screening over deze periode geschat worden.

Bij vrouwen die ouder zijn dan 75 jaar stijgt tussen 1989 en 2000 de incidentie van alle invasieve tumoren enigszins, waarna de incidentie weer lijkt te dalen. MISCAN geeft de tijdstrends in de incidentie van kleine invasieve tumoren niet weer, maar voorspelt wel een afname in de incidentie van T2+ vanaf 1998. De gemiddelde incidentie van T1a, T1b en T2+ tumoren wordt tussen 1989 en 2004 correct gemodelleerd. Het model overschat de incidentie van T1c in deze leeftijdsgroep enigszins.



Figuur 5.2 Stadiumspecifieke incidentie van invasieve borstkanker tussen 1989 en 2004. (a) T1a, (b) T1b, (c) T1c en (d) T2+ in de leeftijdscategorieën 35-49, 50-74 en 75 jaar en ouder, waargenomen (doorgetrokken lijnen) en gemodelleerd (stippellijnen)

Figure 5.2 Stage-specific invasive breast cancer incidence between 1989 and 2004. (a) T1a, (b) T1b, (c) T1c, and (d) T2+, in the age groups 35-49, 50-74 and 75 years and older, observed (solid lines) and modeled (dashed lines)



Figuur 5.3 Incidentie van klinisch gediagnosticeerde (zwarte lijnen) en door screening gedetecteerde (grijze lijnen) (a) DCIS en (b) invasieve borstkanker tussen 1990 en 2004, in de leeftijdsgroep 50-69 jaar, waargenomen (doorgetrokken lijnen) en gemodelleerd (stippellijnen)

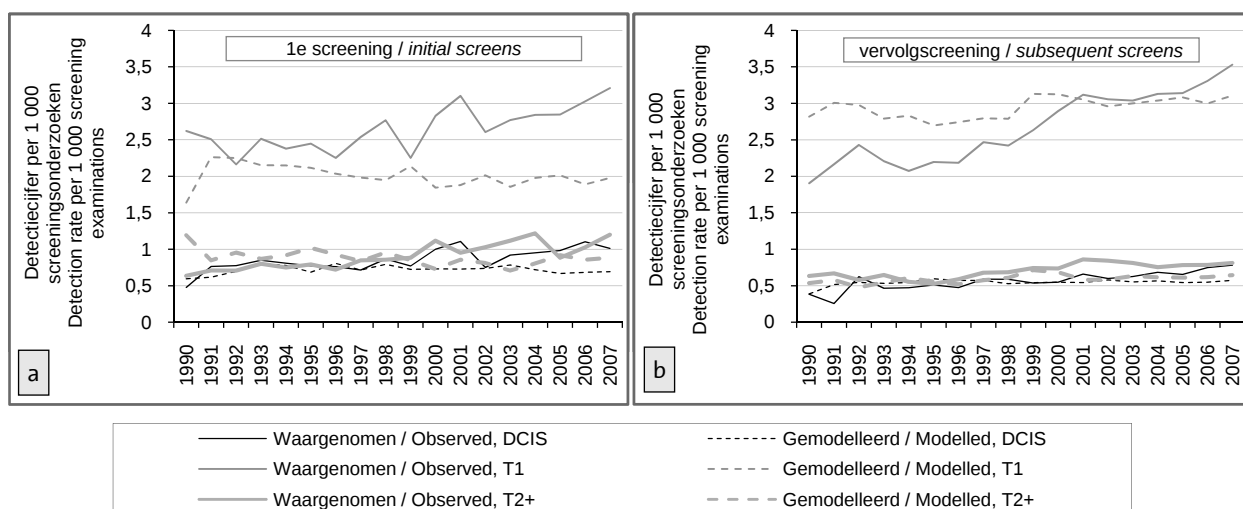
Figure 5.3 Incidence of clinically diagnosed (black lines) and screen-detected (grey lines) (a) DCIS and (b) invasive breast cancer between 1990 and 2004, in the age group 50-69, observed (solid lines) and modelled (dashed lines)

Stadiumspecifieke incidentie van klinisch gediagnosticeerde en door screening gedetecteerde tumoren in de totale populatie

Bij vrouwen in de screeningsleeftijd blijft de incidentie van klinisch gediagnosticeerde DCIS vrij constant (Figuur 5.3a), terwijl de incidentie van klinisch gediagnosticeerde invasieve tumoren af neemt (Figuur 5.3b). De incidentie van alle door screening gedetecteerde tumoren neemt toe. MISCAN simuleert de incidentie van klinisch gediagnosticeerde en door screening gedetecteerde tumoren in de populatie redelijk goed. Ook de incidentie per tumorstadium en wijze van detectie wordt goed weergegeven door het model (niet afgebeeld).

Detectiecijfers bij eerste en vervolgscreeningsonderzoeken

Zowel bij eerste als vervolgscreeningen neemt de borstkankerdetectie met de tijd toe (Figuur 5.4 a,b). Deels kan dit gerelateerd worden aan verbeteringen in het verwijzbeleid, technische ontwikkelingen (bijvoorbeeld digitale mammografie) en de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek naar 50-74 jarige vrouwen. Ook kan de stijging toe te schrijven zijn aan een niet aan screening gerelateerde toename in incidentie van borstkanker, die ook waar te nemen is bij vrouwen die jonger zijn dan 50 (zie ook figuur 5.2). De detectie van DCIS en T2+ wordt redelijk goed gemodelleerd. De detectie van T1 daarentegen is



Figuur 5.4 Stadiumspecifieke borstkanker detectiecijfers tussen 1990 en 2007. (a) Eerste screeningonderzoeken in leeftijdsgroep 49-54 en (b) vervolgscreeningonderzoeken met een interval van <2.5 jaar na het vorige onderzoek in leeftijdsgroep 50-74. Waargenomen (doorgetrokken lijnen) en gemodelleerd (stippellijnen)

Figure 5.4 Stage-specific breast cancer detection rates among 49-74 years old women between 1990 and 2007. (a) First screening examinations and (b) subsequent screening examinations, with an interval <2.5 years from the previous screening examination. Observed (solid lines) and modelled (dashed lines)

bij eerste screeningsronden in werkelijkheid hoger, en bij vervolgscreeningsronden lager dan door het model wordt voorspeld. Het verschil tussen de waargenomen en gemodelleerde detectiecijfers is vooral toe te schrijven aan T1b en T1c tumoren (niet afgebeeld). Mogelijk wordt de gemiddelde duur van de preklinische fase of sensitiviteit van mammografie voor deze tumoren niet optimaal gemodelleerd. Hier speelt mede de aanname van een niet stijgende incidentie een rol.

Omdat de totale detectiecijfers voor eerste en vervolgscreeningen gezamenlijk wel goed geschat wordt (niet afgebeeld), verwachten we dat de slechte fit van T1 tumoren geen consequenties heeft voor de voorspelde mortaliteit of overdiagnose.

Intervalkankers in de gescreende populatie

Intervalkankercijfers nemen, parallel met de invoering van het bevolkingsonderzoek, tot 2000 toe met de tijd (figuur 5.5). MISCAN modelleert een iets te groot aantal intervalekankers. Een mogelijke verklaring is dat de groeisnelheid van preklinische tumoren iets overschat of de sensitiviteit van mammografie iets onderschat wordt in het model. Anderzijds zou het ook mogelijk kunnen zijn dat intervalekankers niet altijd als zodanig geregistreerd worden. Vanaf 2000 is de registratie van intervalekankers onvolledig, waardoor de data met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden.

Modelparameters

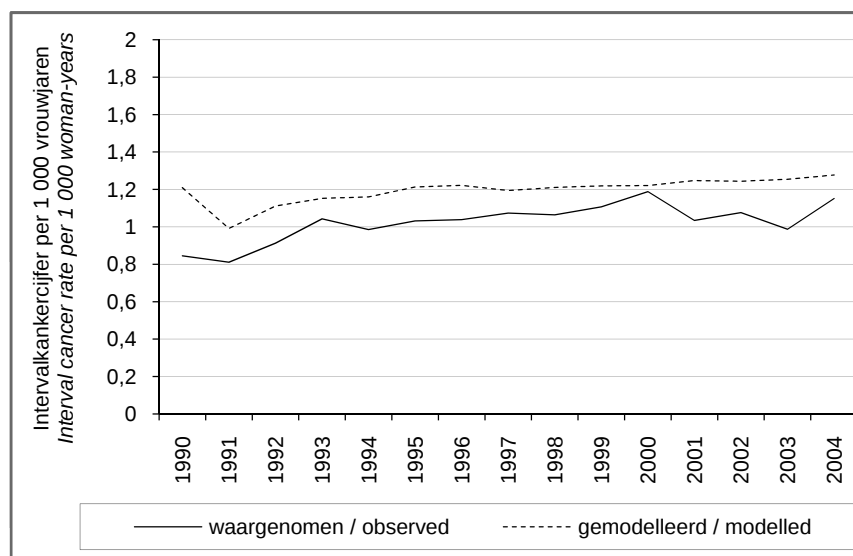
Op basis van bovenstaande incidentiecijfers en screeningsresultaten schatten we dat de kans dat een preklinische screen-detecteerbare DCIS in de afwezigheid van een screenprogramma doorgroeit tot een invasief stadium op 61%, en de kans dat een preklinische DCIS in regressie gaat op 2%. De gemiddelde duur van preklinische borstkanker op 50-jarige

leeftijd wordt geschat op 4,3 jaar, waarbij de tumor gemiddeld 2,1 jaar niet-invasief is, en 2,2 jaar invasief. Voor een vrouw van 75 jaar is dat 2,1 jaar voor niet-invasieve, en 3,9 jaar voor invasieve borstkanker. De sensitiviteit van mammografie in 1990 is geschat op 80% voor DCIS, 47% voor T1a, 62% voor T1b, 90% voor T1c, en 95% voor T2+.

Voorspelde borstkankerincidentie in de totale populatie

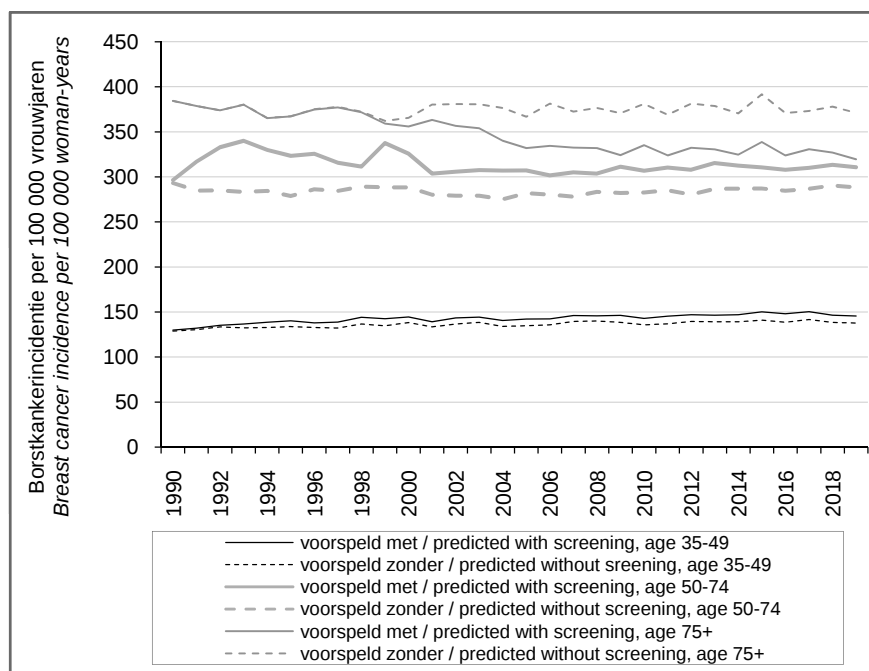
Omdat MISCAN de gemiddelde stadium- en leeftijds-specifieke incidentie van klinische en door screening gedetecteerde borstkanker, en de detectie- en intervalekancercijfers in het bevolkingsonderzoek over het algemeen redelijk goed modelleert, kunnen de effecten van screening voor de periode 1990-2004 geschat worden. Uit figuur 5.1a en b bleek echter al dat vanaf 2000 de gemodelleerde borstkankerincidentie lager is dan waargenomen; in de leeftijdsgroep 50-74 is het verschil ongeveer 15%. We veronderstellen echter dat het te kleine aantal voorspelde borstkankers geen consequenties heeft voor de geschatte risico's van screening, zoals overdiagnose.

Uit MISCAN blijkt namelijk dat het verschil tussen de waargenomen en voorspelde incidentie niet verklaard kan worden vanuit het bevolkingsonderzoek. Het sterk verhogen van de testsensitiviteit in MISCAN leverde geen betere modelfit op. Dit betekent dat een verklaring voor het verschil gezocht moet worden buiten het bevolkingsonderzoek. Door bijvoorbeeld een betere borstkankerdiagnostiek, een toegenomen borstkanker 'awareness', en/ of een hogere prevalentie van risicofactoren op borstkanker zou de incidentie sterker kunnen stijgen dan nu op grond van het model aangenomen wordt. Uit onderzoek van Louwman *et al.* blijkt dat in de periode vóór de invoering van het bevolkingsonderzoek de incidentie bij vrouwen in alle leeftijdsgroepen jaarlijks met ongeveer



Figuur 5.5
Intervalkankercijfers bij vrouwen in de leeftijd 49-74, 0-23 maanden na het voorgaande screeningsonderzoek, waargenomen (doorgetrokken lijnen) en gemodelleerd (stippellijnen) per 1.000 vrouwen, 1990-2004

Figure 5.5
Interval cancers among women aged 49-74, 0-23 months after the previous screening examination, observed (solid lines) and modelled (dashed lines) per 1,000 women years, 1990-2004



Figuur 5.6
Voorspelde borstkankerinciden-
tie per 100.000 vrouwjaren, bij
vrouwen in de leeftijd 35-49,
50-74 en 75-100, met screening
(doorgetrokken lijnen) en zonder
screening (stippellijnen), 1990-
2019

Figure 5.6
*Predicted breast cancer incidence
per 100,000 women years, for
women aged 35-49, 50-74 and
75-100, in the presence (solid
lines) and absence (dashed lines)
of screening, 1990-2019*

1,5% toeneemt (Louwman et al., 2008). Wanneer in MISCAN aangenomen wordt dat dezelfde trend zich voortzet tussen 1990 en 2005, wordt de incidentie in een situatie met screening juist gesimuleerd (niet afgebeeld).

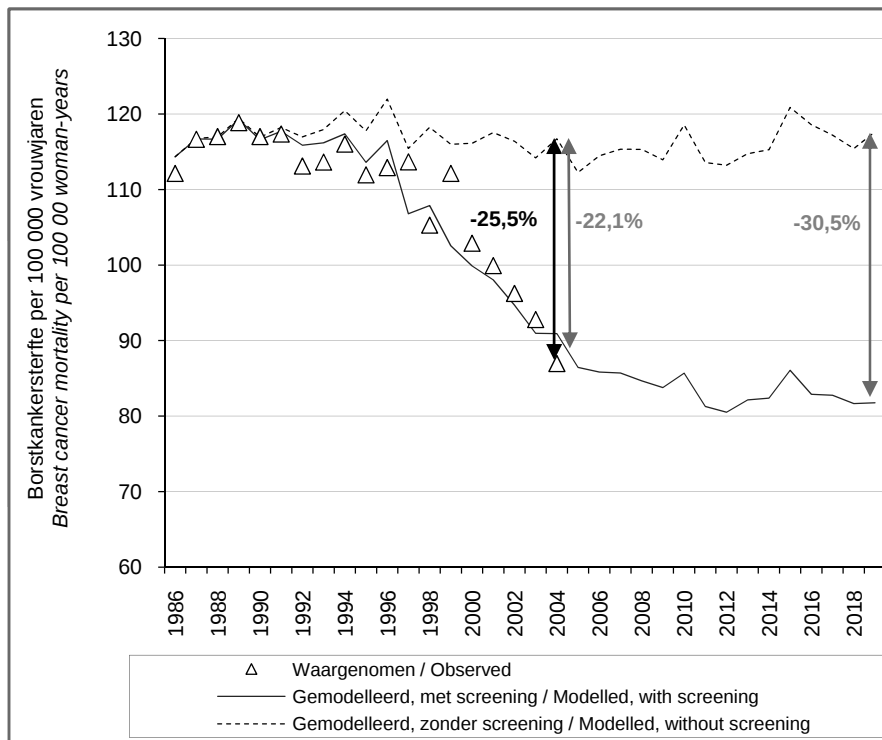
Als er inderdaad sprake is van een screenings-onafhankelijke stijging van het aantal borstkankers, zal de gesimuleerde incidentie in een situatie zonder screening even zo veel onderschat worden als in een situatie met screening. De geschatte overdiagnose (= het aantal extra borstkankers dat door screening gedetecteerd wordt ten opzichte van een situatie zonder screening, min het aantal borstkankers dat op oudere leeftijd door screening voorkomen wordt ten opzichte van een situatie zonder screening) zal dus gelijk blijven. Daarom kunnen, met het model zoals in de voorgaande paragrafen van dit hoofdstuk beschreven werd, de lange-termijn risico's van screening geschat worden.

Hierbij veronderstellen we dat het huidige screeningsprogramma in onveranderde vorm van kracht blijft: tweejaarlijks worden vrouwen in de leeftijd 49-74 jaar uitgenodigd voor screening. Ook wordt aangenomen dat de opkomstpercentages en de sensitiviteit van mammografie niet veranderen ten opzichte van 2004, het laatste jaar waarvoor het model gevalideerd is. De laatste aanname is in de praktijk waarschijnlijk te pessimistisch, omdat door o.a. technische ontwikkelingen (bijvoorbeeld digitale mammografie) de sensitiviteit van een screeningsmammogram zal toenemen. De consequenties van een verbeterde testsensitiviteit door digitale screening zullen in een volgende paragraaf besproken worden.

In figuur 5.6 wordt de gemodelleerde borstkankerincidentie in een situatie met screening vergeleken met de verwachte incidentie zonder screening. Vanaf de start van het bevolkingsonderzoek is de borstkankerincidentie bij 50-74 jarige vrouwen in een situatie met screening hoger dan in een hypothetische situatie zonder screening. Vanaf 2001 is het verschil tussen een situatie met en een situatie zonder screening constant ongeveer 10%. Bij vrouwen van 75 jaar en ouder neemt vanaf 2000 de borstkankerincidentie af, tot een incidentie die gelijk is aan de incidentie bij 50-74 jarigen. In 2010, 20 jaar na de start van screening, is de daling in borstkankerincidentie bij vrouwen in deze leeftijd maximaal, en ongeveer 12,5% lager dan de incidentie in een situatie zonder screening. Op basis van deze gegevens schatten we dat het jaarlijks risico op overdiagnose in de Nederlandse populatie, ten opzichte van een niet-gescreende populatie 2% - 5% is. De berekening is gebaseerd op een stabiele screeningssituatie, waarin het aandeel eerste screenings en vervolgscreeningen met een lang interval constant blijft. Vanaf 2002 is er in het Nederlandse bevolkingsonderzoek sprake van een steady state (zie hoofdstuk 3).

Voorspelde borstkankersterfte in de totale populatie

In 2004 is de afname in borstkankersterfte bij 55-79 jarige vrouwen 25,5% (figuur 5.7). Op basis van de huidige screeningsresultaten voorspellen we dat in 2019 de sterftereductie bij 55-79 jarige vrouwen verder zal toenemen tot 30,5%. Daarna neemt de verwachte borstkankersterfte niet veel verder meer af. De voorspelde reductie komt overeen met eerdere modelvoorspellingen en de uitkomsten van de Zweedse screeningstrials. Omdat het te lage aantal



Figuur 5.7
Borstkankersterfte per 100.000 vrouwen in de leeftijd 55-79, waargenomen (driehoekjes) en voorspeld in een situatie met screening (doorgetrokken lijnen) en zonder screening (stippellijnen), 1986-2019

Figure 5.7
Breast cancer mortality per 100,000 women years in women aged 55-79, observed (triangles) and predicted in a situation with screening (solid lines) and without screening (dashed lines), 1986-2019

borstkankers vanaf 2000 niet aan screening te relateren is, wordt zowel in een situatie met als in een situatie zonder screening de borstkankersterfte enigszins onderschat. Daarom zal de relatieve sterftereductie door screening niet veranderen.

Doordat de borstkankerincidentie vanaf 2000 onderschat wordt in het model, zal het absolute aantal sterfgevallen ook onderschat worden in MISCAN. In figuur 5.7 lijkt de borstkankersterfte echter juist gesimuleerd te worden. De reden waarom het huidige model de borstkankersterfte toch correct voorspelt is vermoedelijk dat de sterfte ook door factoren buiten het bevolkingsonderzoek daalt (bijvoorbeeld verbeterde behandelmogelijkheden, adjuvante therapie). Omdat dit in het huidige MISCAN model nog niet wordt gemodelleerd, wordt de sterfte vermoedelijk overschat, wat wellicht de onderschatting door de te lage borstkankerincidentie opheft.

Digitale mammografie

In onze voorspellingen ten aanzien van borstkankerincidentie en borstkankersterfte veronderstelden we dat de karakteristieken van het huidige bevolkingsonderzoek niet veranderen in de tijd. In de praktijk zal dit niet het geval zijn. In 2004 werd in 3 screeningregio's digitale mammografie ingevoerd; vanaf medio 2010 zal naar verwachting alleen nog digitaal gescreend worden. In hoofdstuk 3 werd beschreven dat het verwijs- en detectiecijfer bij digitale screening ten opzichte van analoge screening significant toeneemt. Uit de resultaten van de eerste 3 jaar digitale screening (2004-2006) bleek dat de stijging van het detectiecijfer vooral is toe te schrijven aan een verhoogde detectie van DCIS. In

vergelijking tot analoge screening, werd bij digitale screening 82% meer DCIS gedetecteerd. Wanneer de detectie van DCIS betekent dat de doorgroei tot een invasief stadium voorkomen wordt, zouden door een dergelijke toename in de toekomst meer sterfgevallen aan borstkanker voorkomen kunnen worden. Anderzijds kan ook het aantal overgediagnosticeerde tumoren toenemen, wanneer meer langzaam of niet groeiende DCIS tumoren gedetecteerd worden. Vergelijkende studies tussen digitale en analoge mammografie geven geen eenduidig antwoord op de vraag of de toename in DCIS vooral het langzaam groeiende (graad 1) of het sneller groeiende type (graad 3) betreft (Pisano et al., 2005; Vigeland et al., 2008; Rosselli del Turco et al., 2007).

Met behulp van MISCAN werden de consequenties van het invoeren van digitale screening op de populatie bepaald. De toegenomen detectie van DCIS kan toegeschreven worden aan een stijgend verwijscijfer en een hogere testsensitiviteit van een digitaal mammogram. Door de mogelijkheid van het versterken van contrast kunnen vooral microcalcificaties die geassocieerd zijn met DCIS en kleine invasieve tumoren beter gedetecteerd worden. In MISCAN wordt dit gemodelleerd door de sensitiviteit van mammografie voor het detecteren van DCIS te verhogen. Op basis van de detectiecijfers in 2004-2006 werd de sensitiviteit verhoogd van 80% (analoge screening) naar 98%. Omdat in de periode 2004-2006 de detectie van invasieve tumoren bij digitale screening nog niet significant verschilde van analoge screening, namen we in het model aan dat de sensitiviteit voor het detecteren van invasieve kanker niet verschilde

van analoge mammogrammen. De meest recente digitale screeningsresultaten (2007) tonen aan dat ook de detectie van invasieve tumoren die kleiner zijn dan 1 cm toeneemt ten opzichte van analoge screening. Hierdoor zullen de modelvoorspellingen iets onderschat worden. De consequenties van een verhoogde detectie van invasieve tumoren zullen in de toekomst nader bepaald worden.

Om de effecten en risico's van een verhoogde detectie van DCIS bij digitale screening te vergelijken met die van analoge screening, nemen we in MISCAN aan dat, net als bij analoge screening, vanaf 1990 vrouwen in de leeftijd 50-69 eens in de twee jaar gescreend worden. Vanaf 1998 wordt het bevolkingsonderzoek uitgebreid naar 50-74 jarige vrouwen. De opkomstpercentages bij digitale screening verschillen niet van die van analoog. Met dit model voorspelden we dat 1% - 2% meer sterfgevallen voorkomen kunnen worden door digitale screening.

De voorspelde afname in borstkankersterfte bij 55-79 jarige vrouwen in 2019 is 30,5% bij analoge screening, en 30,8% bij digitale screening (Tabel 5.1). Het aantal overgediagnosticeerde tumoren zal bij digitale screening met gemiddeld 5% toenemen, tot maximaal 5,1% van het totale verwachte aantal gediagnosticeerde tumoren in de populatie in 2004 (analoge screening: maximaal 5,0%).

Literatuur

Bjurstam N, Bjorneld I, Warwick J, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*. May 15 2003;97(10):2387-2396.

de Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PM, van der Maas PJ. Quantitative interpretation of age-

specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst*. Aug 16 1995;87(16):1217-1223.

Louwman WJ, Voogd AC, van Dijck JA, Nieuwenhuijzen GAP, Ribot J, Pruijt JFM, et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control*. Feb 2008;19(1):97-106.

Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. Mar 16 2002;359(9310):909-919.

van Oortmarssen GJ, Habbema JD, van der Maas PJ, et al. A model for breast cancer screening. *Cancer*. Oct 1 1990;66(7):1601-1612.

Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.

Rosselli del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S, Bonardi R, Martinelli F, Lazzari B, et al. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(4):860-6.

Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am*. Jul 2000;38(4):625-651.

Vigeland E, Klaasen H, Klingen TA, Hofvind S, Skaane P. Full-field digital mammography compared to screen film mammography in the prevalent round of a population-based screening programme: the Vestfold County Study. *Eur Radiol* 2008;18(1):183-91.

Tabel 5.1 Borstkankersterfte en overdiagnose bij analoge en digitale mammografie

Table 5.1 Breast cancer mortality and over-diagnosis at screen-film and digital mammography

Analoge mammografie/ Screen-film mammography	
Maximale voorspelde afname in borstkankersterfte bij 55-79 jarige vrouwen, ten opzichte van de voorspelde borstkankersterfte zonder screening in 2019 <i>Maximal predicted reduction in breast cancer mortality in women aged 55-79, relative to the predicted breast cancer mortality without screening, in 2019</i>	-30,5%
Maximale fractie overgediagnosticeerde tumoren van het totale verwachte aantal gediagnosticeerde tumoren in de populatie, 2004 <i>Maximal fraction of overdiagnosed breast cancers of the total expected number of diagnosed breast cancers in the population, 2004</i>	5,0%
Digitale mammografie/ Digital mammography	
Maximale voorspelde afname in borstkankersterfte bij 55-79 jarige vrouwen, ten opzichte van de voorspelde borstkankersterfte zonder screening in 2019 (+ extra voorkomen sterfgevallen (%) ten opzichte van analoge screening) <i>Maximal predicted reduction in breast cancer mortality in women aged 55-79, relative to the predicted breast cancer mortality without screening, in 2019 (+ extra prevented breast cancer deaths (%) compared to screen-film mammography)</i>	-30,8% (+1,0%)
Maximale fractie overgediagnosticeerde tumoren van het totale verwachte aantal gediagnosticeerde tumoren in de populatie, 2004 (+ extra overdiagnose (%) ten opzichte van analoge screening) <i>Maximal fraction of overdiagnosed breast cancers of the total expected number of diagnosed breast cancers in the population, 2004 (+ extra overdiagnosis (%) compared to screen-film mammography)</i>	5,1% (+2.7%)

Kosten 2005-2007

6.1 Landelijke kostenontwikkeling bevolkingsonderzoek

Vanaf 2005 zijn diverse inhoudelijke en organisatorische ontwikkelingen gaande die de kosten van het bevolkingsonderzoek op (middel)lange termijn beïnvloeden.

- Gestart is met de voorbereiding en uitvoering in de periode 2007–2011 van de ombouw van het bevolkingsonderzoek naar digitale screening.
- De bekostiging van de preventie in Nederland is vanaf 2006 vanuit AWBZ overgeheveld naar de begroting van VWS. De sturing, planning en controle van het bevolkingsonderzoek is vanaf 2006 overgedragen van CVZ naar RIVM.

- Tevens is besloten om simultaan aan de invoering van de digitalisering de organisatie van de regionale aansturing te stroomlijnen. Het aantal regio's wordt teruggebracht van 9 naar 5 en samengevoegd met de regionale organisatie van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (tabel 6.3).

De kostenontwikkeling van het bevolkingsonderzoek van 2005 tot 2007 is beperkt. In 2006 zijn de totale kosten van het landelijke bevolkingsonderzoek nauwelijks gestegen (tabel 6.1, figuur 6.1). Weliswaar is het aantal uitgevoerde onderzoeken met 0,78% gedaald en de kosten per onderzoek gestegen met 0,88%. Deze stijging per onderzoek komt voor

Tabel 6.1 Toegekende en gerealiseerde kosten per jaar in euro (College voor zorgverzekeringen tot 2006 en RIVM vanaf 2006) en omvang van borstkanker screening in Nederland, 2000-2009

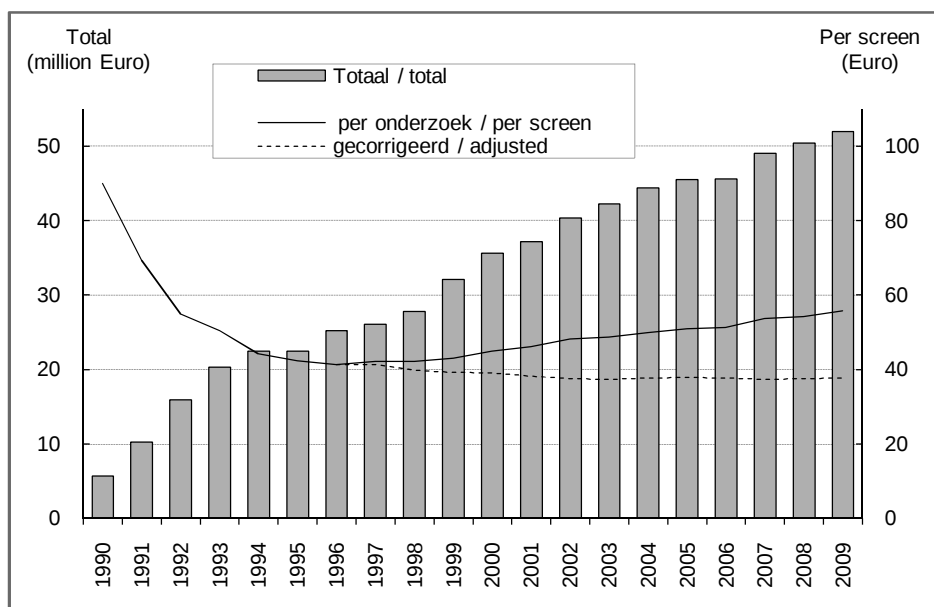
Table 6.1 Annual allocated and realised costs in euro (Health Care Insurance Board till 2006 and from 2006 RIVM) and volume of breast cancer screening in the Netherlands, 2000-2009

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006 ¹	2007	2008	2009
Kosten (x miljoen) Costs (x million)										
- Vooraf toegekend budget (in lopende prijzen) - Allocated budgets (current prices) ²	36,0	36,4	40,3	42,0	43,2	43,7	45,5 ¹	48,7 ²	50,4 ²	52,0 ²
- Achteraf gerealiseerd (in lopende prijzen) - Realisation (current prices)	35,6	37,2	40,4	42,3	44,4	45,5	45,6 ¹	49,1 ²		
Aantal onderzoeken (x 1.000) Number of screens (x 1,000)										
- Vooraf toegekend budget - Allocated budget	802	819	835	854	863	872	893 ¹	911 ²	929 ²	933 ²
- Achteraf gerealiseerd - Realisation	793	804	833	866	889	893	886 ¹	912 ²		

¹ Vanaf 2006 wordt de planning en controle van CVZ overgenomen door het RIVM
From 2006 CVZ planning and control is taken over by RIVM

LETB/NETB, 2009

² Voorlopige cijfers / preliminary figures



Figuur 6.1
Totale kosten landelijk
bevolkingsonderzoek en
kosten per screeningon-
derzoek (met correctie
voor inflatie vanaf 1997)
(in euro)

Figure 6.1
Annual total cost breast
cancer screening pro-
gramme and cost per
screen examination (ad-
justed for deflation from 1997
on) (in euro)

LETB/NETB, 2009

het grootste deel voor rekening van hogere landelijke kosten ten behoeve van de digitalisering van het bevolkingsonderzoek. In 2007 zijn de totale kosten met 7,7% gestegen bij een verdere toename van het aantal uitgevoerde onderzoeken met 2,9%. De kostenstijging in 2007 kan naast de verdergaande voorbereiding van de digitalisering worden toegeschreven aan de verdere vergrijzing van de bevolking en een toename van het opkomstpercentage van 81,1% in 2006 tot 82,4% in 2007. In 2007 bedragen de totale gerealiseerde kosten van het landelijke bevolkingsonderzoek 49,1 miljoen euro, hetgeen neerkomt op 53,77 euro per uitgevoerd onderzoek.

De productiviteit van de screeningseenheden in de periode van 2005–2007 is wat lastig te bepalen. Naast de analoge eenheden zijn in deze periode ook een drietal digitale eenheden additioneel actief geweest. Deze laatste groep was echter nog experimenteel en niet primair gericht op productie. Om die reden is bij de berekening van de gemiddelde bezettingsgraad van een screeningseenheid (per regio) niet gecorrigeerd voor de digitale productie, hetgeen tot een lichte overschatting van de bezettingsgraad van enkele regio's kan leiden. Het gemiddelde aantal onderzoeken per analoge screeningseenheid loopt met 2,2% licht op van 14.167 in 2005 tot 14.480 onderzoeken in 2007 (tabel 6.2).

Worden de kosten per screeningsonderzoek voor inflatie gecorrigeerd, dan dalen de (reële) kosten tot en met 2007 nog licht. Wordt de trend doorgetrokken met de verwachte kosten van 2008 en 2009 dan ontstaat een licht stijgend beeld. (figuur 6.1).

De landelijke kosten (LRCB, LETB, projectkosten, digitalisering, etc.) zijn in de periode 2005–2007 gestegen van 3 miljoen euro per jaar in 2005 tot 4,6 miljoen

in 2007. Dit komt in 2007 neer op 9% van de totale kosten van het landelijke bevolkingsonderzoek. Per onderzoek bedragen deze kosten in 2007 5 euro.

6.2 Regionale kostenverdeling

De regionale kosten per onderzoek zijn in 2007 met 3% beperkt gestegen. De personeelskosten zijn in dezelfde mate gestegen als de materiële kosten, namelijk met 3%. In 2006 dalen de regionale kosten per onderzoek licht (min 0,5%). In dit jaar nam het RIVM de planning en controle over van CVZ.

De materiële kosten omvatten naast materiaalkosten, afschrijvingen, onderhoud etc. tevens de reservevorming van de screeningsorganisaties. In 2006 is per onderzoek € 0,08 besteed aan reservevorming. In 2007 kwam dit uit op € 0,11 per onderzoek. Per regio en per jaar kunnen echter mede afhankelijk van de omvang van de reserves grote verschillen optreden. In de periode 2005–2007 is het aantal onderzoeken per screeningseenheid in alle regio's toegenomen (tabel 6.2). Ligt het aantal onderzoeken in 2005 bij 4 regio's boven de 14.000, in 2007 is dit bij 6 regio's het geval.

In 2007 blijven de kosten per onderzoek van de regio's binnen een marge van 5% van het landelijk gemiddelde. In de periode 2005–2007 zijn SVOB, SVOKON, BOBWest en SKsL relatief wat duurder; SVOBMN, SK IKA zijn relatief goedkopere regio's (tabel 6.2).

Tabel 6.2 Taakstelling en realisatie van productie en kosten in euro per regio, 2005, 2006 en 2007 (voorlopige cijfers)¹
 Table 6.2 Task and realisation of production and costs in euro per region, 2005, 2006 and 2007 (preliminary figures)²

Screeningsorganisatie Screening organisation	Aantal onderzoeken ⁴ Number of screens ⁴			Screeningseenheden Screening units			Regionale kosten per onderzoek Regional cost per screen											
	Taakstelling per regio Task set per region			Realisatie per scr.eenheid Realisation per scr.unit	Aantal ⁴ Number ⁴			Naar kostensoort Functional costs										
								Personele kosten Costs personnel			Materieel ⁵ Material ⁵							
								2005	2006	2007	2005	2006	2007	2005	2006	2007		
SBBNN	126.000	127.000	131.500	14.207	14.141	14.307	9	9	9	28,84	28,74	29,86	19,11	19,02	18,53	47,95	47,76	48,39
SVOB	66.800	67.735	68.400	13.658	13.851	13.712	5	5	5	29,92	30,56	30,82	19,46	18,82	19,20	49,39	49,38	50,02
SVOKON	65.000	72.000	72.000	13.836	14.192	14.912	5	5	5	27,31	29,17	31,18	22,62	20,09	19,75	49,93	49,36	50,94
SVOBMN	70.000	72.000	74.000	14.586	14.516	15.039	5	5	5	26,83	29,81	29,30	19,65	16,09	17,28	46,48	45,90	46,58
SK IKA	139.000	143.500	145.000	14.116	13.634	14.240	10	10	10	27,44	28,58	28,89	17,62	16,29	19,66	45,06	44,87	48,55
BOBWest	94.000	94.000	94.000	13.506	13.416	13.640	7	7	7	28,34	30,33	32,98	19,98	18,20	16,91	48,32	48,53	49,89
SBBZWV	118.500	120.500	124.500	13.456	13.252	13.826	9	9	9	28,76	29,86	30,74	18,76	18,09	17,65	47,51	47,95	48,39
SBOBZ	138.000	141.000	145.000	15.736	15.637	16.273	9	9	9	28,10	30,44	31,80	19,01	15,86	16,01	47,11	46,30	47,81
SKsL	55.050	55.600	56.500	13.961	13.978	14.101	4	4	4	29,86	31,40	30,37	19,58	16,95	19,67	49,44	48,35	50,04
Totaal onderz) Total (screens)	872.350	893.335	910.900	892.528	866.224	912.254	63	63	63									
Benchmark/gemiddeld ² Benchmark/average ²	13.846	14.180	14.459	14.167	14.067	14.480												
Gemiddelde regionale kosten / onderzoek Average regional cost / screen										28,30	29,74	30,63	19,28	17,59	18,13	47,58	47,33	48,76
Totaal = regionaal + landelijk ³ Total = regional + national ³																50,96	51,41	53,77

¹ Inclusief kapitaallasten en reserves / capital costs and reserves included

² Per analoge screeningseenheid / per analog screening unit

³ Inclusief vervroegde afschrijving / accelerated capital costs included

⁴ Registratie CVZ/RIVM / Registration CVZ / RIVM

⁵ Vanaf 2006 wordt de planning en control van CVZ overgenomen door RIVM / Started in 2006 CVZ planning and control is taken over by RIVM

LETB/NETB, 2009

Tabel 6.3 Reorganisatie van het regionale bevolkingsonderzoek in 2007-2011
 Table 6.3 Reorganisation breast cancer screening regions 2007-2011

Versterking Infrastructuur KankerScreening Reinforcement infrastructure cancer screening			
Landsdeel County	Organisatie Organisation	Formele naam na fusie Official name	Activiteiten * Activities *
Landsdeel noord	BBNN	stichting bevolkingsonderzoek noord	BOB
	St. Prev. GHZ Groningen		BMHK
	St. Prev. GHZ Friesland		BMHK
	SBB Noord Drenthe		BMHK
	BCNN		BMHK
Landsdeel midden-west	Preventicon	stichting bevolkingsonderzoek midden-west	BOB/BMHK
	St. BMHK NH/Flevoland		BMHK
	SKA/IKA		BOB
Landsdeel zuid-west	BOBwest	stichting bevolkingsonderzoek zuid-west	BOB
	BBBW		BMHK
	SBZWN		BOB/BMHK
Landsdeel zuid	SKSL	stichting bevolkingsonderzoek zuid	BOB/BMHK
	SBB Noordbrabant/Noordlimburg		BMHK
	BOBzuid		BOB
Landsdeel oost	Svokon	stichting bevolkingsonderzoek oost	BOB
	St. Bev.Oz. BMHK Stedendriehoek		BMHK
	SVOB		BOB
	SBBTweente		BMHK
	SBO		BMHK

* BOB: Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker / breast cancer screening

* BMHK: Bevolkingsonderzoek naar Baarmoederhalskanker / cervical cancer screening

6.3 De verwachte additionele kosten en besparingen van digitale screening en reorganisatie

Vanaf 2007 tot en met 2011 vindt de feitelijke invoering plaats van de digitalisering van het bevolkingsonderzoek op regionaal niveau. Tegelijkertijd wordt de regionale organisatie teruggebracht van 9 regio's naar 5 en inhoudelijk uitgebreid tot een kankerscreeningscentrum. Tabel 6.3 geeft de omzetting weer.

Bovenstaande veranderingen hebben grote invloed op de activiteiten en bijbehorende kosten van de komende ombouw jaren. In 2007 is deze invloed slechts beperkt zichtbaar. Op dit moment zijn alleen nog cijfers beschikbaar van de begrote meerkosten en opbrengsten voor de periode 2007-2011. Met uitzondering van de additionele kosten voor opslag, beheer en distributie van de digitale foto's (IMS) zijn deze projecties exclusief de landelijke component. Tabel 6.4 geeft een overzicht.

Het zwaartepunt van de digitalisering ligt in de jaren 2008-2010. Voor de reorganisatie echter is dit wat later in 2010 en 2011. De eenmalige kosten voor de gecombineerde omzetting bedragen gemiddeld 1,54 miljoen euro per jaar (7,72 miljoen euro voor 2007-2011). Van deze kosten gaat gemiddeld 9% naar de opleiding van personeel. Een verdere gemiddeld 9%

is nodig voor de omzetting van bestaande analoge foto's naar een digitaal format. Daarnaast wordt rekening gehouden met gemiddeld 15% productie-verlies in die periode. De desinvesteringen aan nog niet volledig afgeschreven huisvesting, inventaris en apparatuur komen gemiddeld uit op 14%. De tijdelijke extra kosten aan IMS (Informatie Management Systeem, waar de opslag en distributie van digitale foto's onder vallen) komen uit op gemiddeld 7% van de totale eenmalige kosten. De organisatiekosten, die niet alleen de reorganisatie omvatten maar ook de activiteiten die verband houden met de omzetting naar de digitalisering, beslaan met 46% het hoogste aandeel. Hieronder is tevens de post onvoorzien ondergebracht.

De structurele additionele kosten (8,5 miljoen euro per jaar) en besparingen (5,2 miljoen euro per jaar) verkrijgen hun totale omvang in 2011. Van deze meerkosten komt 45% voor rekening van duurder materieel en 55% heeft betrekking op IMS. Daar staat tegenover dat er besparingen optreden aan ontwikkeling, gebruik en opslag van analoge foto's en vermindering van centrale beoordelingseenheden (74%). Hier komen de besparingen bij door de reorganisatie van de regio's (26%). De totale besparingen bedragen 5,2 miljoen euro per jaar in de voltooide fase (2011).

Tabel 6.4 Begrote meerkosten en besparingen digitalisering en reorganisatie bevolkingsonderzoek 2007–2011
 Table 6.4 Calculated differential costs and savings for digitalisation and reorganisation breast cancer screening programme 2007-2011

	2007	2008	2009	2010	2011	2007 - 2011
Enmalige kosten / Non recurring costs						
<i>Exploitatie / Operating costs</i>						
- opleiding / training	35.300	488.886	175.620	23.771	0	723.577
- omzetting analoge foto's conversion	0	87.696	270.690	308.767	45.926	713.079
- organisatie / management	224.432	1.100.218	1.142.629	844.117	260.585	3.571.981
- productieverlies production losses	0	269.186	675.574	202.123	0	1.146.883
<i>Infrastructuur / Infrastructure</i>						
- desinvesteringen desinvestments	55.051	257.378	597.923	75.938	76.957	1.063.247
- IMS / IMS*	0	100.000	400.000	0	0	500.000
Totaal / Total	314.783	2.303.364	3.262.436	1.454.716	383.468	7.718.767
Structurele kosten / Structural costs						
- materieel / material	12.500	366.393	2.071.317	3.453.887	3.657.298	9.561.395
- IMS / IMS*	0	1.438.953	3.742.908	4.644.977	4.457.887	14.284.725
Totaal / Total	12.500	1.805.346	5.814.225	8.098.864	8.115.185	23.846.120
Totale Kosten / Total costs	327.283	4.108.710	9.076.661	9.553.580	8.498.653	31.564.887
Structurele opbrengsten / Structural benefits						
- productie / production	0	385.079	2.064.779	3.505.679	3.838.982	9.794.519
- reorganisatie / reorganisation	0	0	157.263	805.850	1.381.952	2.345.067
Totaal / Total	0	385.079	2.222.042	4.311.529	5.220.934	12.139.586
Structurele kosten -/- structurele opbrengsten Structural costs -/- structural benefits						
	-12.500	-1.420.267	-3.592.183	-3.787.335	-2.894.251	-11.706.534
Structurele kosten -/- structurele opbrengsten (excl IMS) Structural benefits -/- structural costs (IMS excluded)						
	-12.500	18.686	150.725	857.642	1.563.636	2.578.191

* IMS: Management Information System (distribution and storage digital mammograms)
 (opslag en distributie digitale mammogrammen / distribution and storage digital mammograms)

LETB/NETB, 2009

Worden structurele kosten en structurele opbrengsten tegen elkaar afgezet dan resulteert een tekort van 2,9 miljoen euro per jaar, die een structurele verhoging van de jaarlijkse kosten (5%) van het bevolkingsonderzoek veroorzaakt. Hierin zijn de structurele meerkosten van de landelijke component (exclusief IMS) niet meegenomen. In tabel 6.4 is te zien dat de extra kosten meer dan volledig worden veroorzaakt door de structurele kosten van de opslag en beheer van de digitale foto's. De structurele meerkosten aan materieel worden meer dan gecompenseerd door de besparingen bij de analoge fototechniek en hier komen de besparingen door de reorganisatie bij. Zonder rekening te houden met IMS zou er zelfs sprake zijn van winst (1,6 miljoen euro per jaar). Ofwel 35% van de structurele meer-

kosten voor IMS wordt terugverdiend in de productie en reorganisatie.

6.4 Conclusies

De totale kosten bedroegen in 2007 49,1 miljoen euro; per onderzoek is dat 53,77 euro. De kosten- en productiviteitsontwikkeling van het landelijk bevolkingsonderzoek in de periode 2005-2007 laten een beheerst beeld zien. De stijging van de totale kosten van het landelijk bevolkingsonderzoek wordt veroorzaakt door de voorbereidingen van de digitalisering, reorganisatie van de regio's en een toename van het aantal onderzoeken als gevolg van een hogere opkomst.

Op regionaal niveau neemt de productiviteit van de screeningseenheden verder toe en benadert de 14.500 onderzoeken per analoge screeningseenheid. Hierbij moet worden aangetekend dat in deze periode op bescheiden schaal al digitale screening heeft plaats gevonden, waarvoor niet is gecorrigeerd. Ook de regionale kosten per onderzoek zijn in deze periode vrij stabiel. Tevens zijn de onderlinge verschillen niet groter dan 5% onder en boven het gemiddelde.

Het huidige bevolkingsonderzoek lijkt in 2005–2007 in een financieel stabiele fase te verkeren, nodig om een fase aan te kunnen gaan van grote veranderingen op medisch inhoudelijk en organisatorisch gebied. De overgang uit AWBZ lijkt financieel weinig invloed te hebben gehad.

De periode 2008–2011 brengt grote veranderingen voor het bevolkingsonderzoek met zich mee. Uit de

ramingen over deze periode blijkt dat aan tijdelijke meerkosten (eenmalige investeringen) 7,7 miljoen euro te verwachten valt. Daarnaast ontstaan 2,8 miljoen euro aan structurele meerkosten per jaar, die een structurele stijging van de jaarlijkse kosten van het bevolkingsonderzoek van 5% veroorzaken. Dit percentage is beperkt omdat de structurele meerkosten van het produceren, de opslag en verwerking van digitale foto's voor bijna tweederde wordt terugverdiend door besparingen aan productie, beoordelingsplaatsen en opslag van analoge foto's en de reorganisatie van de regio's. Bij deze positieve cijfers moet worden bedacht dat deze prognoses betreffen. Het wordt spannend hoe de realisaties de komende jaren zullen uitpakken en in welke mate de implementatie binnen de gestelde jaren kan worden gerealiseerd. Een jaarlijkse monitoring is daarbij onontbeerlijk.

Beschouwing

7.1 Criteria voor screening

Wilson en Jungner waren een van de eersten die trachten in de brei van mogelijkheden en onduidelijkheden van vroegopsporing orde te scheppen door in 1968 10 principes op te stellen, die voor screening van belang zijn. In hun voorwoord benadrukken ze dat het slechts 'principles' zijn, maar inmiddels lijken de 10 principes soms wel uitgegroeid te zijn tot dogma's. Verschillende commissies hebben de principes door de jaren heen uitgebreid, maar feitelijk zijn de criteria voor vroegopsporing in de 21e eeuw terug te brengen tot drie duidelijke principes.

- Er moet een omvangrijke gezondheidswinst (te verwachten) zijn, in termen van gewonnen levensjaren, verbetering in cognitieve, motorieke en/of sociaal-emotionele ontwikkeling, en/of een belangrijke vergroting van handelings- of behandelingsopties. Deze effecten moeten eenduidig zijn vastgesteld, indien mogelijk in gerandomiseerd onderzoek.
- Ten tweede moet er in slechts in geringe mate sprake zijn van ongunstige neveneffecten. De mate van vervroeging van de diagnose, de mate van overdiagnose en andere neveneffecten dienen te zijn geschat, en in termen van voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren te zijn uitgedrukt. De verwachte balans tussen gezondheidswinst en neveneffecten op groepsniveau dienen inzichtelijk te zijn gemaakt en begrijpelijk aan potentiële deelnemers uitgelegd te kunnen worden.
- Er moet een redelijke verhouding tussen kosten en effecten zijn (zodoende ontstaat er ruimte voor programma's waar voor dezelfde investering meer effecten mogen worden verwacht), en er dient voor gezorgd te zijn dat implementatie niet tot omvangrijke onbedoelde effecten zoals een onaanvaard-

bare druk op de gezondheidszorg leidt. Tenslotte dienen ontwikkelingen op andere terreinen, die de vroegopsporing zouden kunnen gaan beïnvloeden, de afweging van voor- en nadelen niet substantieel te doen veranderen.

7.2 Voldoet bevolkingsonderzoek naar borstkanker aan de criteria?

Borstkanker is in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij de vrouw met jaarlijks meer dan 3.000 sterfgevallen. Vrouwen die als gevolg van de ziekte overlijden hebben gemiddeld 2-3 jaar palliatieve behandelingen ondergaan. Een effectief screeningsprogramma kan dus een omvangrijke gezondheidswinst met zich meebrengen. Gerandomiseerd onderzoek heeft eenduidig aangetoond dat voor vrouwen van 50 jaar en ouder (in de trials meestal 50-69 of 50-75 jaar) die waren uitgenodigd voor mammografie de sterfte aan borstkanker uiteindelijk met 25% was gedaald (US Preventive Task Force, 2009). Case-control studies toonden aan dat dit een ongeveer 35% geringere kans op overlijden betekende voor de vrouwen die zich hadden laten onderzoeken (Vaino and Bianchini, 2002). Een vrouw die niet meer aan borstkanker overlijdt wint gemiddeld 15 levensjaren. Ook kan het aantal borstsparende behandelingen relatief toenemen omdat in een vroeger stadium borstkanker wordt vastgesteld. Aan het eerste criterium was derhalve voldaan, toen er tot invoering van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker werd overgegaan.

Elke screening op populatieniveau kent echter ook nadelen voor een grote groep personen. Er zijn fout-positieve uitslagen: de persoon wordt doorgestuurd

vanwege een ongunstige screeningsuitslag, maar hij/zij blijkt de betreffende ziekte niet te hebben. De diagnose kan eerder gesteld worden wat gunstig lijkt, maar tegelijkertijd weten de betrokkenen dan ook eerder en dus over een langere periode dat ze de ziekte hebben. Mogelijk zullen zij dan ook over een langere periode de bijwerkingen van behandeling ondervinden. Voor sommige vrouwen met een screeningscarcinoom staat er helemaal geen winst tegenover deze vroegontdekking, en er zullen zelfs personen zijn die anders nooit de diagnose gehad zouden hebben, omdat ze in die vervroegingsfase aan een andere ziekte overlijden. Dergelijke personen worden dan zelfs overbehandeld. Tenslotte kan er onterechte geruststelling ontstaan, hetgeen betekent dat personen na een gunstige screeningsuitslag onterecht een bezoek aan de arts uitstellen bij klachten omdat ze menen zekerheid uit de screeningsuitslag te kunnen putten. Uit een recent gepubliceerde studie blijken hiervoor geen aanwijzingen te zijn in het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker (de Gelder et al., 2008).

Al deze facetten zijn voor aanvang van het Nederlandse bevolkingsonderzoek gekwantificeerd (de Haes et al., 1991). De conclusie luidde dat correctie voor dergelijke ongunstige veranderingen op de kwaliteit van leven van de vrouwen de gezondheidswinst met naar schatting 8% verminderde, en dusdanig gering leek te zijn dat borstkankerscreening desondanks zou kunnen worden aangeboden. De balans tussen de omvang en het type van gunstige effecten en van ongunstige effecten was daarmee inzichtelijk gemaakt. In verschillende fases door de tijd is vervolgens de voorlichting en het informatie-materiaal voor potentiële deelnemers aangepast, en in 2008 herzien op basis van een studie onder een aantal deskundigen op het gebied van kankerscreening en 200 vrouwen uit de regio Leiden (van Agt et al., 2009).

Ten derde bleek borstkankerscreening kosteneffectief te zijn, naar schatting drie keer kosteneffectiever dan het reeds bestaande programma voor baarmoederhalskankerscreening. Er leken bij invoering geen belangrijke ontwikkelingen te zijn, die deze afwegingen substantieel zouden doen veranderen.

7.3 Voldoet het huidige Nederlandse programma nog steeds aan de verwachte criteria?

Inmiddels zijn we in Nederland ruim 14 miljoen uitnodigingen voor een mammografisch screeningsonderzoek verder. De trials, en vooral ook de eventuele discussies over de trials zijn gepasseerde stations. In Nederland hebben inmiddels ruim 3 miljoen vrouwen de keuze gemaakt wel of niet aan het landelijk

bevolkingsonderzoek mee te doen. Meer dan 90% van hen heeft een of meerdere keren hun borsten laten onderzoeken. Maar ook nu is het belangrijk blijvend kritisch te beoordelen of de verwachte gezondheidswinst, de omvang van nadelen, en de gerealiseerde kosten in verhouding staan. In dit 12e uitgebreide evaluatierapport blikken we hierop terug.

In 2003 waren we het eerste land dat de effectiviteit van een borstkankerscreeningsprogramma op landelijke schaal aantoonde (Otto et al., 2003). Omdat een lopend programma randomisatie feitelijk onmogelijk maakt, kozen we voor een andere aanpak. Van alle gemeenten wisten we de exacte startmaand en -jaar van het bevolkingsonderzoek. Op deze manier konden we sterftekansen voor en na start van screening in de (toen) 650 gemeenten op een rij zetten en analyseren. Het bleek dat de jarenlange jaarlijkse stijging van 0,3 borstkankersterfgevallen per 100.000 vrouwjaren was omgezet in een 1,7 per 100.000 vrouwjaren jaarlijkse daling, en dat het knippunt samenviel met start van screening in de gemeenten (Otto et al., 2003).

In hoofdstuk 4 laten we nu op 3 manieren de gezondheidswinst van het Nederlandse bevolkingsonderzoek zien. Allereerst is de borstkankersterfte sinds 1986 in de beoogde leeftijdsgroep (55-74) tot in het laatst bekende jaar 2008 met 24% gedaald. In de eerdere publicatie van Otto et al. hadden we reeds laten zien dat de knippunten onafhankelijk van de therapieveranderingen gebeurden. Een andere studie waarvan in hoofdstuk 4 een samenvatting is opgenomen toont in een update naar leeftijdsklasse hetzelfde patroon: circa 5 jaar na de geleidelijke invoering van bevolkingsonderzoek in Nederland (nu dus niet beschouwd op het niveau van afzonderlijke gemeenten) daalt de sterfte significant in de leeftijdsgroepen 55-64 en 65-74, en na de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar ook in de leeftijdsgroep 75-84 jaar (Otten et al., 2008). Uit weer een andere benadering, namelijk middels een patiënt-controleonderzoek (*case-control study*), blijkt dat gescreende vrouwen in de regio Zuidwest Nederland een op zijn minst 32% lager risico hebben om aan borstkanker te overlijden dan niet-gescreende vrouwen (na correctie voor vertekeningen als zelfselectie). Hoewel het van belang is een dergelijke case-control analyse voor alle regio's tezamen te verrichten, is dit nieuw bewijs dat ook in de praktijk, buiten trialverband om, het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker tot belangrijke gezondheidswinst leidt. Andere regionale vergelijkingen in het buitenland laten vergelijkbare resultaten zien (Schopper and de Wolf, 2009). Daarnaast tonen we in hoofdstuk 4 ook aan dat de kans op het moeten ondergaan van een borstamputatie ruim 15% lager is en daarmee de eerdere beweringen dat bevolkingsonderzoek tot

een toename zou leiden in elk geval in Nederland onterecht zijn (Olsen and Gøtzsche 2001).

Aan het eerste criterium – namelijk aangetoonde gezondheidswinst – was voldaan, toen er tot invoering van het borstkankerscreeningsprogramma werd overgegaan, en wordt nog steeds voldaan nu we in een stabiele situatie van dit programma van hoge kwaliteit verkeren. Deze winst wordt bereikt door een enorme stadiumverschuiving gevolgd door adequate therapie van de borstkankers die inmiddels bij 56.250 vrouwen door het bevolkingsonderzoek zijn opgespoord.

In hoofdstuk 3 en 5 besteden we veel aandacht aan ongunstige effecten van borstkankerscreening. De schattingen omtrent ongunstige effecten in Nederland kwamen voort uit een combinatie van buitenlandse gegevens van screeningstrials, en specifieke data uit de Utrechtse en Nijmeegse proefbevolkingsonderzoeken in de jaren zeventig en tachtig. Het is een feit dat het aantal verwijfsadviezen en de borstkankerdetectie enorme veranderingen hebben doorgemaakt in de laatste 10 jaar. Sinds 1996 is het verwijfscijfer verdubbeld, maar daarbij moet worden aangetekend dat het cijfer op wereldniveau (nog steeds) tot de laagste behoort. (Yankaskas, J Med Screen 2004) In 2007 werden bijna 2 van de 100 gescreende vrouwen verwezen voor verder onderzoek. In ruim 60% blijkt dit achteraf een fout-positieve verwijfing te zijn. We schatten nu in hoofdstuk 3 dat een vrouw die op haar 50e begint deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek en vervolgens aan alle 13 screeningsronden meedoet, een kans van 9% op een fout-positieve bevinding heeft (hoofdstuk 3). Het is goed te beseffen dat dit percentage in enkele landen bij elke screeningsronde wordt gehaald. We hebben helaas als gevolg van landelijke aanpassingen in de kankerregistraties geen volledige informatie over intervalkankers, maar op basis van de beschikbare data lijkt de sensitiviteit (gevoeligheid) van de test ondanks de hoge drempel voor een verwijfsadvies hoog te zijn, nl. 84%. In regio's met een iets hoger detectiecijfer worden in de twee opvolgende jaren lager minder intervalkankers gevonden, en dientengevolge een hogere sensitiviteit bereikt. We hebben echter te weinig aanwijzingen om aan te geven wat precies de oorzaak is van een hogere borstkankerdetectie in sommige regio's.

De stijgende aantallen onderzoeken met een fout-positieve uitslag betekenen dat meer vrouwen nadeel ondervinden van het bevolkingsonderzoek in Nederland. Daar staat tegenover dat de borstkankerdetectie en daarmee de overlevingskansen zijn toegenomen voor een ander deel van de vrouwen die aan het bevolkingsonderzoek hebben deelgenomen. We hebben eerder aangetoond dat meer verwijfsen

een gunstige invloed heeft op de borstkankerdetectie, en dat de verhouding van voor- en nadelen tot een verwijfscijfer van 2% vermoedelijk nog steeds zeer gunstig is (Otten et al., 2005; Groenewoud et al., 2007).

In deze rapportage vindt u ook in hoofdstuk 5 voor het eerst een nieuwe berekening van de mate van overdiagnose. Nieuw is dat we de daadwerkelijke incidentie van borstkanker over de jaren 1989-2004 in de schattingen hebben meegenomen. Effectieve screening leidt tot een vervroeging van de diagnose. Een belangrijk deel van deze eerder gestelde diagnoses zouden anders op oudere leeftijd klinisch zijn vastgesteld. Sinds de invoering van het bevolkingsonderzoek is derhalve de incidentie in de leeftijdsgroep 50-69 (of 50-74) met ongeveer 10% verhoogd. Tegelijkertijd tonen we aan dat, in de stabiele situatie, de incidentie daadwerkelijk met 12% verlaagd is in de leeftijdsgroep 75-79. In hoofdstuk 5 berekenen we dat de incidentiestijging in de gescreende groep voor een groot gedeelte wordt gecompenseerd door de daling in de volgende oudere leeftijdsgroep, zodat slechts 2-5% van alle gevallen van borstkanker overdiagnose betreffen. Dit staat in groot contrast met recent genoemde overdiagnosepercentages van 30-50%, die volgens ons op een onjuiste interpretatie van het door screening beïnvloede incidentiepatroon berusten (Jørgensen and Gøtzsche, 2009).

Een heel ander aspect van de evaluatie van het bevolkingsonderzoek zijn de feitelijke kosten. Zowel de overheid als aanbieder van het screeningsprogramma als de burger die direct of indirect als belastingbetaler ermee te maken heeft, heeft belang bij een jaarlijkse bewaking en een deugdelijke verantwoording van de uitgaven die voor het programma worden gemaakt. In 2007 bedroegen de kosten 53,75 euro per onderzoek, hetgeen in lijn is met de eerdere verwachtingen. De capaciteit van de screeningseenheden is sinds de start van het bevolkingsonderzoek steeds verder verhoogd, en tamelijk moeiteloos werd de extra doelgroep 70-75 geïntegreerd in het programma. Ondanks een aanvankelijk beduidend lagere opkomst van de oudere vrouwen zijn de kosten per onderzoek sinds 10 jaar nauwelijks veranderd. Dit duidt zonder meer op een grote efficiency van het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Voor de komende jaren is er door de digitalisering een belangrijke extra kostenpost te verwachten, maar tegelijkertijd is als gevolg van de nieuwe techniek een nog grotere stadiumverschuiving mogelijk, zoals blijkt uit hoofdstuk 3.

Ten slotte moeten nog twee andere ontwikkelingen worden genoemd. Ten eerste is er de invoering van de schildwachtklikerbiopsie. Dit heeft er in de laatste jaren toe geleid dat de daling van het

aantal vergevorderde tumoren niet goed bruikbaar meer is als uitkomstmaat, aangezien de meerderheid van de lymfkliernegatieve uitslagen nu gebaseerd is op deze techniek. Tot 1997 vertoonde de daling in de borstkankersterfte gelijke tred met de daling in vergevorderde borstkankerstadia. Doordat de schildwachtprocedure tot een toename van lymfklierpositieve borstkankers heeft geleid, zijn de huidige gevorderde ziektestadia niet meer te vergelijken met die in de jaren 90.

Ten tweede vinden we in dit rapport voor het eerst duidelijke aanwijzingen dat de incidentie van borstkanker (ongeacht screening) in Nederland lijkt toe te nemen. In de periode 1999-2004 vinden we ongeveer 10% meer borstkankers dan voorspeld. Dit is slechts beperkt toe te schrijven aan een hogere detectie, bijvoorbeeld door meer verwijzingen of digitalisering van de screeningsmammografie. De consequenties van een toenemende onderliggende incidentie in de bevolking zal komend jaar verder worden beschouwd, met name welke borstkankersterfte verwacht zou moeten worden indien er geen bevolkingsonderzoek was geweest.

7.4 Screenen van 70-75 jarigen

In dit rapport tonen we voor de eerste keer gedetailleerde gegevens over de performance en sterftedaling voor de oudere leeftijdsgroep. De opkomst van 79% in 2007 is uitzonderlijk hoog te noemen. De screeningsperformance doet niet onder voor die van vrouwen van 50-69. De borstkankersterfte is binnen 6 jaar na start van de uitbreiding met 27% gedaald in de leeftijdsgroep 70-75 jaar. Deze gunstige resultaten betekenen echter niet vanzelf dat de bovenste leeftijdsgrens kan worden 'losgelaten' (van Bakkum, 2008).

Een van de belangrijkste redenen om bij het aanbieden van vroegopsporing ook een bovenste leeftijdsgrens te kiezen heeft te maken met de balans van gunstige en ongunstige effecten. Bij screening op borstkanker is daarom een bovengrens van 76 jaar bepaald. Twee jaar geleden werd de Staat in kort geding gedaagd deze grens af te schaffen. De rechter formuleerde het als volgt:

'Met het stellen van een leeftijdsgrens van 76 jaar voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker maakt de Staat onderscheid naar leeftijd. De kern van dit kort geding kan worden samengevat in de vraag of de afweging van nut en risico's voor de specifieke leeftijdsgroep van 76-jarigen en ouder anders uitvalt dan voor de groep met een leeftijd tussen 50 en 76 jaar (de huidige doelgroep voor het bevolkingsonderzoek). De hier bedoelde afwe-

ging vindt op collectief niveau plaats. Bevolkingsonderzoeken betreffen immers naar hun aard categorieën van personen.

De redenen waarom de Staat de hier bedoelde bovengrens toepast kunnen niet als onvoldoende solide worden beschouwd. Met het stijgen van de leeftijd van de betrokken personen moet ernstig rekening worden gehouden met het gegeven dat een vroegtijdige ontdekking en een daarop gevolgde behandeling, waaraan ook altijd nadelen zijn verbonden, in steeds mindere mate de kwaliteit van leven verhoogt of levensverlengend werkt. Het gehandhaafde onderscheid is niet discriminerend en dus niet onrechtmatig.'

Overdiagnose en overbehandeling zijn specifieke ernstige nadelen van vroegopsporing. Zo kan bijvoorbeeld enkel en alleen al de diagnose (prostaat-) kanker de zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven tijdelijk significant verlagen (Korfage et al., 2006).

7.5 Tot slot

We mogen gerust concluderen dat het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker de toets der kritiek, en belangrijker de toets om screening in te voeren en te continueren glansrijk heeft doorstaan. Dat ontslaat ons niet van de plicht dagelijks kritisch te zijn en te blijven om een zo optimaal mogelijk programma neer te zetten waarmee honderden mensen dagelijks bezig zijn. Dankzij de continue evaluatie van het Nederlandse bevolkingsonderzoek, nu samengevat in een 12e rapportage, kan ongenueanceerde kritiek weerlegd worden. Dat is ook een heel belangrijke verantwoording tegenover de asymptomatische vrouw die een keuze moet kunnen maken over wel of niet deelname aan het bevolkingsonderzoek.

Literatuur

- Van Agt HME, Fracheboud J, Rebolj M, Korfage IJ, de Koning HJ. Volledige, evenwichtige en eerlijke voorlichting over nut en risico's van bevolkingsonderzoek naar kanker. Eindrapport (November 2008). Rotterdam: Afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, 2008.
- van Bakkum DW. Bevolkingsonderzoek op borstkanker ook zinvol bij 75-plussers. Laat los die grens. Med Contact 2008;63:764-8.
- de Gelder R de, van As E, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CCM, Boer R, Draisma G et al. Breast cancer screening: evidence for false reassurance? Int J Cancer 2008;123:680-6.
- Groenewoud JH, Otten JDM, Fracheboud J, Draisma G, van Ineveld BM, Holland R, Verbeek ALM, de Koning HJ (NETB). Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammography screening in the Netherlands. Breast Cancer Res Treat 2007;102:211-8.

- de Haes JC, de Koning HJ, van Oortmarssen GJ, van Agt HM, de Bruyn AE, van der Maas PJ. The impact of a breast cancer screening programme on quality-adjusted life-years. *Int J Cancer* 1991;49(4):538-44.
- Jørgensen KJ and Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587
- Korfage IJ, de Koning HJ, Roobol M, Schröder FH, Essink-Bot ML. Prostate cancer diagnosis: the impact on patients' mental health. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(2):165-70.
- Olsen O and Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001877
- Otten JDM, Karssemeijer N, Hendriks JHCL, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek ALM, de Koning HJ, Holland R. Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:748-54.
- Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer* 2008 Oct 15;123(8):1929-34.
- Otto SJ, J Fracheboud, CWN Looman, MJM Broeders, R Boer, JHL Hendriks, ALM Verbeek, HJ de Koning and the National Evaluation Team for Breast cancer screening. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417.
- Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1916-23.
- U.S. Preventive Services Task Force Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-726.
- Vainio H and Bianchini F: *Breast Cancer Screening - IARC handbooks of cancer prevention* volume 7. Lyon: IARC press. 2002.
- Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Rennert G, Wang H, Fracheboud J, Pou G and Bulliard JL, for the International Breast Cancer Screening Network. International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen* 2004;11:187-193.

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Landelijke resultaten 1990-2007

Dit evaluatierapport presenteert volledige cijfers over de periode 1990-2007, met uitzondering van de gegevens over intervalekankers waar nog een inhaalslag gemaakt moet worden.

Uitnodiging en opkomst

In de periode 1990-2007 werden ruim 14 miljoen uitnodigingen voor een screeningsonderzoek verstuurd naar circa 3 miljoen vrouwen. Naast een eenmalige toename van de doelpopulatie in 1998 met 25,6% is de jaarlijkse doelpopulatie met 16% gegroeid van 1,02 tot 1,18 miljoen in 2007. Op basis van de leeftijds-piramide kan worden geconcludeerd dat de doelpopulatie de komende 10 jaar zal blijven groeien.

In 2007 zijn meer dan 1,1 miljoen vrouwen uitgenodigd. Dit ging gepaard met een totale opkomst van 82,4%, met een sterke stijging van participatie in de categorie 70-74. Bij eerste screeningsonderzoeken (11,2%) bedroeg de opkomst 79,0%; bij vervolgonderzoeken (88,8%) was dit 82,8%. Vrouwen die eenmaal participeren namen in 2007 voor 93,8% opnieuw aan het bevolkingsonderzoek deel. Het aandeel definitieve non participanten bedraagt sinds 2004 onveranderd 4-4,5%.

Screeningsonderzoeken

In 2007 werden er voor het eerst meer dan 900.000 screeningsonderzoeken uitgevoerd. Het aandeel digitale onderzoeken binnen de screening nam toe van 1,1% in 2004 tot 7,4% in 2007.

De gemiddelde individuele uitnodiging- en screeningsintervallen liggen rond de 24-24,5 maanden. De soms onvermijdelijke jaarlijkse variaties in intervallen kunnen bij uitschieters de detectiecijfers beïnvloeden.

Verwijsadviezen, detectiecijfer en voorspellende waarde van het verwijsadvies

Ook in 2007 zet de eerdere stijging in het verwijscijfer door tot nu 18,0 per 1000 vrouwen. Dat is meer dan een verdubbeling sinds 1996. Bij eerste screeningonderzoeken is sprake van een verdrievoudiging van het verwijscijfer tot 34,4 per 1000 vrouwen.

Bijna 145.000 vrouwen (1,27%) kregen in de periode 1990-2007 naar aanleiding van een mammografisch verdachte afwijking bij het screeningsonderzoek een verwijsadvies voor aanvullende diagnostiek in het ziekenhuis. Van 98,1% van deze verwijsadviezen is de uitslag van de verdere diagnostiek bekend.

Het detectiecijfer stijgt en bedroeg in 2007 5,5 per 1000 gescreeende vrouwen, met in de vervolgscreeningen een consequent hogere detectie in alle leeftijdscategorieën. Bij eerste screenings werd een detectie van 5,9 per 1000 gevonden; bij reguliere vervolgscreeningen binnen 2,5 jaar is dat 5,2 per 1000 (bij vervolgscreeningen met een interval $\geq$ 2,5 jaar 9,4 per 1000). Een onontkoombaar effect bij een sterk toenemend verwijscijfer is een daling van de voorspellende waarde. Deze daalde bij eerste screeningsonderzoeken van 43% in 1990 naar 17% in 2007; bij vervolgscreeningen van 56% in 1992 naar 34% in 2007.

Screeningscarcinomen, tumorgrootte en lymfklierstatus

Sinds 1990 is bij 56.254 vrouwen door het bevolkingsonderzoek borstkanker vastgesteld (screeningscarcinomen).

Van de in 2007 opgespoorde 4.999 screeningscarcinomen was 15,1% een ductaal in-situ carcinoom (DCIS) en 65,8% een invasief carcinoom met een tumordoorsnede van 2 cm of kleiner.

Bij de screeningscarcinomen werden in 2007 bij

72,8% geen metastasen in de lymfklieren aangetoond. Over de gehele periode van 1990 tot en met 2007 bedroeg dit 69,2%. Bij de eerste screenings was het aandeel lymfklier negatieve tumoren lager (65,9%) dan bij de vervolgscreeningen (70,6%).

Screeningsperformance

Screeningsperformance wordt door factoren bepaald zoals: de leeftijd, de techniek (analoog of digitaal), het type screeningsonderzoek (eerste of vervolgscreening), de lengte van het screeningsinterval, de technische kwaliteit en de deskundigheid en ervaring van de screeningsradiologen en laboranten. Het Nederlandse onderzoek kan in een viertal fases worden onderscheiden waarin de genoemde factoren in wisselende mate invloed hadden op de screeningsperformance: implementatiefase 50-69 jaar (1990-1997), uitbreidingsfase naar 75 jaar (1998-2001), 'steady state'-fase na uitbreiding (2002-2004), en beginnende digitalisering (2005-2007).

Bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 70-75 jaar

In de eerste tien jaar van de 70-plusscreening werden ruim 1,6 miljoen uitnodigingen verstuurd aan vrouwen in de leeftijd van 70-75. De opkomst nam toe van 63% in 1998 naar 79% in 2007. In vergelijking met de jongere vrouwen waren verwijscijfer, biopsiecijfer, detectiecijfer en de positief voorspellende waarden van zowel een verwijksadvies als een biopsie significant hoger. Het aandeel ductale in-situ carcinomen was significant lager (11,4% vs. 15,2%) en het aandeel invasieve tumoren van 6-10 mm (T1b) significant hoger (21,9% vs. 18,1%) dan in de jongere groep. Het aandeel lymfklier negatieve tumoren was duidelijk hoger bij vrouwen tussen de 70 en 75 jaar. Dit pleit er voor dat juist bij deze groep de tumoren minder agressief zijn (*length time bias*).

Digitale screening

Uit een eerste evaluatie van de drie digitale screeningpilots (Utrecht, Heerenveen, Dordrecht) bleek de productie met 30% te dalen en het verwijscijfer tijdelijk met een factor 2-3 te zijn gestegen. Dit leidde tot een niet-significante toename van de borstkankerdetectie, vooral van in-situ carcinomen. Deze eerste resultaten waren de aanleiding voor het opzetten van een scholingsprogramma door het LRCB en het definiëren een kort cyclisch monitoringsysteem door het RIVM om de overgang naar een digitaal screeningssysteem te optimaliseren en te bewaken. In de periode 2004-2007 zijn door 5 screeningseenheden in totaal 155.548 digitale screeningsonderzoeken uitgevoerd. Er was sprake van een (tijdelijk forse) toename van het verwijscijfer met ruim 50% en van het totale detectiecijfer met 22%. Van de opgespoorde borst-

kankers was 45% een in-situ carcinoom of invasief carcinoom niet groter dan 10 mm, tegenover ongeveer 37% bij analoge onderzoeken. Het verwijscijfer nam na verloop van tijd af mede door de groeiende ervaring van de screeningsradiologen met digitaal screenen. Daarentegen was zowel het detectiecijfer van invasieve als in-situ carcinomen met resp. 16% en 64% significant hoger dan bij analoge onderzoeken.

Screeningsperformance per fase bevolkingsonderzoek

Reeds eerder werden relatief grote verschillen in screeningsperformance tussen de screeningsregio's gesignaleerd. Voor een juiste interpretatie daarvan zijn betrouwbare gegevens ten aanzien van interval kankers noodzakelijk. Deze zijn echter na 1994 landelijk niet volledig beschikbaar (8 van de 9 regio's), en in de jaren 2002-2004 slechts van enkele regio's. De programma-sensitiviteit en -specificiteit kunnen daarom landelijk niet betrouwbaar worden bepaald voor de recentere jaren totdat landelijke koppeling van de kankerregistratie met IBOB is gerealiseerd.

Na een dieptepunt in verwijscijfer in 1996 werden de screeningsradiologen aangespoord meer te gaan verwijzen. Na 1996 steeg het verwijscijfer continu tot een drie keer hogere waarde bij eerste en een bijna twee keer zo hoge waarde bij vervolgonderzoeken 10 jaar later met in het gevolg een toename van de borstkankerdetectie. In de periode 2005-2007 was het detectiecijfer van de analoge screeningsonderzoeken bij eerste onderzoeken 24% en bij reguliere vervolgscreeningen 31% hoger dan gemiddeld gedurende de implementatiefase 1990-1997. De stijging van het detectiecijfer is hoofdzakelijk aan een hogere detectie van invasieve tumoren met een doorsnede van 11-20 cm (T1c) toe te schrijven. In de recente jaren kan ook een toename van DCIS en de kleinste invasieve tumoren (T1a en T1b) worden waargenomen, mogelijk mede als gevolg van het groeiende aandeel digitale screeningsonderzoeken. In alle regio's is sprake van duidelijke toename van het voor leeftijdsverschillen gecorrigeerde detectiecijfer 2005-2007 in vergelijking met de periode 1990-1997, maar hierbij is wel sprake van een grote variatie tussen de regio's, mede ook onder invloed van digitale screening.

Fout-positieve uitslagen

Door de lagere voorspellende waarde stijgt de kans om bij deelname aan alle 13 screeningsronden een fout-positieve uitslag te krijgen tot 9,1%. Internationaal gezien is dit nog altijd laag.

Intervalkankers

Van 77,7% van de 8,7 miljoen screeningsonderzoeken die tot en met 2004 zijn uitgevoerd is bekend of er gedurende de eerste twee à drie jaar na screening

buiten het bevolkingsonderzoek borstkanker is ontdekt. In totaal zijn er 16.866 intervalkankers gerapporteerd, waarvan 13.654 binnen 24 maanden na screening (ruim 80%). Dit komt neer op 2,0 intervalkankers per 1000 gescreende vrouwen.

De gemiddelde programma-sensitiviteit tot en met 2004 was 71,0%, d.w.z. dat ruim twee derde van alle (latent) aanwezige borstkankers door screening werd opgespoord. Bij eerste screeningsonderzoeken bij vrouwen van 49-54 jaar was de sensitiviteit 74,5%; bij reguliere vervolgscreeningen bij vrouwen van 50-69 jaar 67,7%. De specificiteit, d.w.z. het aandeel vrouwen bij wie het screeningsmammogram terecht als niet-verdacht werd beoordeeld, was respectievelijk 99,0% en 99,5%.

Uit de visitaties van het Landelijk Referentiecentrum blijkt meer dan de helft van de intervalkankers niet zichtbaar zijn op het voorafgaande screeningsmammogram. Als men deze intervalkankers buiten beschouwing laat, dan is de sensitiviteit van de mammografie ongeveer 84%.

De intervalkankerfrequentie neemt duidelijk af met de leeftijd. De programma-sensitiviteit was bij 70-plus vrouwen met 80,1% significant hoger dan bij de leeftijdscategorie 50-69 jaar, en de specificiteit iets lager (99,17% versus 99,25%). Ondanks de toenemende borstkankerdetectie vanaf eind jaren 1990 neemt de intervalkankerfrequentie vooralsnog niet af.

De regionale evaluatie laat zien dat screeningsregio's met een hoger detectiecijfer in het algemeen eerder een lagere intervalkankerfrequentie hebben. Het is echter niet zo dat een hoger verwijscijfer automatisch tot een hoger detectiecijfer leidt. Dit blijkt ook uit internationale vergelijkingen. De samenhang tussen de verschillende indicatoren zal pas definitief kunnen worden geanalyseerd als er volledige intervalkankerfrequenties beschikbaar komen voor de jaren na 2000.

Borstkankerincidentie en borstkankersterfte

In hoofdstuk 4 worden enkele aspecten van het beloop van de borstkankerincidentie en -therapie beschreven op basis van de gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie. Deze gegevens lopen achter door de koppelingsproblematiek in de overgang van een regionale naar een landelijke database van de kankerregistratie.

In 1989 zien we een vrijwel lineaire stijging van de *leeftijdspecifieke borstkankerincidentie* tot de leeftijd van 84 jaar. In 1997 is deze al vanaf de leeftijd van 35 jaar significant en aanzienlijk gestegen. Uitzondering

is de leeftijdsgroep 70-74 jaar waarin de incidentie is gedaald tot onder het niveau in 1989. Eenzelfde fenomeen schuift vervolgens in de incidentie van 2006 door naar de groep 75-79 jaar maar nu meer uitgesproken. Deze dalingen zijn het gevolg van de screening die de normaliter in deze leeftijdsgroep te diagnosticeren tumoren in de voorgaande jaren heeft weggevangen. Opvallend is verder dat de toename in incidentie ook alle leeftijdsgroepen buiten de doelgroep van het bevolkingsonderzoek betreft. Naast de toenemende risicofactoren zoals oestrogeen blootstelling, heeft dit mogelijk ook te maken met een grotere alertheid en wellicht opportunistische screening.

Na een eerder aangetoonde daling van de frequentie van *gevorderde ziektestadia* tot 1997, is er vanaf 1998 weer sprake van een stijging. Nadere analyses wijzen erop dat dit waarschijnlijk verband houdt met de introductie van de schildwachtklieprocedure in de tweede helft van de jaren 1990, hetgeen tot meer diagnoses van lymfklierpositieve borstkankers leidde.

Zeven regionale kankerregistraties leverden gegevens ten aanzien van de *primaire behandeling van borstkanker* over de periode 1990-1999. Er is een duidelijke stijging van het aandeel borstsparende operaties. De lichte stijging van het aantal mastectomieën kan volledig worden toegeschreven aan de groep <50 jaar.

De *borstkankersterfte* kent een fluctuerend verloop. Zo was de sterfte in 2007 met 28,7% afgenomen, maar in 2008 'slechts' met 24,5%. Vooral de sterfte bij vrouwen van 75-79 jaar is vanaf 2002 fors lager dan de op basis van microsimulatie voorspelde verwachting. Dit is het gevolg van de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar. Vanaf het eerste jaar van het bevolkingsonderzoek bij zowel vrouwen van 50-69 jaar als van 70-75 jaar zet een scherpe daling van de borstkankersterfte in die al binnen enkele jaren een significant lager niveau bereikt dan in de 20 jaar ervoor.

Langetermijntrends van borstkankerincidentie en -sterfte

In een eerder uitgevoerde studie werden langetermijntrends van de borstkankerincidentie 1975-2003 en de borstkankersterfte 1950-2006 bestudeerd (Otten et al., 2009). Met behulp van joinpointanalyses werd naar trendbreuken gespeurd voor verschillende leeftijdscategorieën. Hierbij werden duidelijke trendveranderingen gevonden in die leeftijdscategorieën die voor screening in aanmerking komen, en die met de (voltooide) invoering dan wel uitbreiding van het bevolkingsonderzoek verband houden. Direct na de start van het screeningsprogramma is een stijging in de incidentie waar te nemen die na vol-

toe implementatie weer afvlakt. Met betrekking tot de borstkankersterfte leidt de start van screening binnen enkele jaren tot een indrukwekkende daling in de betreffende leeftijdscategorieën.

Effectschatting: Case-controle onderzoek

In samenwerking met de SBBZWN-regio heeft het LETB in de laatste jaren aan een opzet voor een *patiënt-controleonderzoek* (*case-control study*) gewerkt om het effect van het bevolkingsonderzoek op de borstkankersterfte nader te bepalen. Bij een dergelijk onderzoek worden vrouwen die aan borstkanker zijn overleden (*case*) vergeleken met vrouwen die op een aantal kenmerken, b.v. leeftijd, woonplaats, uitnodiging voor screening, vergelijkbaar zijn, maar niet aan borstkanker zijn overleden. Om die reden zijn voor een dergelijke studie gegevens over individuele personen nodig van de screeningsorganisatie, de regionale kankerregistratie en de doodsoorzakenregistratie van het CBS. Dit vereiste een protocol met goede waarborgen omwille van de privacy van de in de studie opgenomen personen, hetgeen veel tijd kostte alvorens daadwerkelijk met de (geanonimiseerde) gegevens aan de slag kon worden gegaan.

Uit eerste analyses blijkt dat bij vrouwen die aan het bevolkingsonderzoek hebben deelgenomen de kans om aan borstkanker te overlijden met meer dan 50% is afgenomen. Als men een correctiefactor toepast om uit te sluiten dat vooral vrouwen aan screening deel hebben genomen die toch al een kleinere kans hadden om aan borstkanker te overlijden (*selectie-bias*), dan neemt de kans minder sterk af. Op basis van een bepaalde correctiemethode volgens Duffy et al. zou de kans om als gevolg van deelname aan het bevolkingsonderzoek niet aan borstkanker te overlijden met 32% zijn afgenomen.

Welke andere doodsoorzaken nu?

De aanhoudende daling van de borstkankersterfte zal tot een verschuiving van de doodsoorzaken bij vrouwen leiden. Uit recent Nijmeegs histo-pathologisch onderzoek over borstkankers die in de periode 2002-2006 waren gediagnosticeerd komt naar voren, dat 42% van de invasieve tumoren bij diagnose een doorsnede had van minder dan 15 mm. Bij 58% was sprake van een histologische maligniteitsgraad 1 of 2. Zowel de kleine tumordoorsnede als de lage histologische graad hebben een gunstige uitwerking op de overleving van de betreffende patiënten. Naar schatting heeft 81% een uitstekende overlevingskans, hetgeen mede een aanwijzing is voor het gunstige effect van borstkankerscreening.

Daarmee neemt echter de kans toe om aan een andere doodsoorzaak te overlijden. Zo is de sterfte aan longkanker bij vrouwen sinds enkele jaren al hoger dan die aan borstkanker. Daarnaast kunnen

factoren die bij het ontstaan of bij de behandeling van borstkanker een rol spelen het risico op andere aandoeningen, en met name op oversterfte aan hart- en vaatziekten verhogen. Uit eerste resultaten van een Nijmeegse studie hierover blijkt van oversterfte aan hart- en vaatziekten echter geen sprake.

De invloed van het bevolkingsonderzoek op de borstkankerincidentie en borstkankersterfte in Nederland:

Validatie en voorspellingen door middel van micro-simulatie

Om de effecten van het bevolkingsonderzoek op lange termijn te kunnen schatten, was een actualisatie van het MISCAN-model nodig. Voor de validatie werd gebruik gemaakt van gegevens over de borstkankerincidentie; stadiumverdeling van invasieve tumoren; stadiumspecifieke incidentie van klinisch gediagnosticeerde en door screening gedetecteerde tumoren; detectiecijfers per tumorstadium en screeningsronde, en intervalekankers. Na de aanpassing blijken ductale in-situcarcinomen (DCIS) en invasieve tumoren over het algemeen goed gemodelleerd te kunnen worden; vanaf het jaar 2000 laat de simulatie nog te wensen over.

De gemiddelde duur van preklinische borstkanker op 50-jarige leeftijd is 4,3 jaar, waarbij de tumor gemiddeld 2,1 jaar niet-invasief is, en 2,2 jaar invasief. Op 75-jarige leeftijd is dat 2,1 jaar voor niet-invasieve tumoren en 3,9 jaar voor invasieve tumoren.

MISCAN voorspelt dat in 2010, 20 jaar na de start van screening, de daling in borstkankerincidentie bij vrouwen boven de 75 jaar maximaal zal zijn en 12,5% lager dan de incidentie situatie zonder screening. Van alle tumoren die jaarlijks worden gediagnosticeerd zal in 2 tot 5% sprake zijn van overdiagnostiek. Op basis van de huidige screeningsresultaten, voorspelt MISCAN dat in 2019 de sterftereductie verder zal toenemen tot 30,5% bij 55-79 jarige vrouwen, en tot 32,0% bij vrouwen in de leeftijdsgroep 55-79. Daarna neemt de verwachte borstkankersterfte niet veel verder meer af.

Op basis van de resultaten in de digitale pilots schatten we de invloed van digitaal screenen op de voorspelde afname in borstkankersterfte in de leeftijdsgroep 55-79 op 30,8%. Het aantal over-gediagnosticeerde tumoren zal bij digitale screening met gemiddeld 5% toenemen, tot maximaal 5,1% van alle gediagnosticeerde tumoren.

Kosten

De kostenontwikkeling van het bevolkingsonderzoek van 2005 tot 2007 is beheerst. De overheveling van de financiering vanuit de ABWZ naar het Ministerie van VWS heeft geen merkbaar negatieve invloed gehad. In 2007 bedroegen de totale kosten 49,1 miljoen (voorlopig cijfer), en de kosten per onderzoek inclusief landelijke overhead 53,77 euro. De geringe stijging van de kosten per onderzoek met 0,88% komt voor het grootste deel voor rekening van de toename aan landelijke kosten door de digitalisering, vergrijzing van de bevolking en toename van de participatie. De landelijke kosten vormen 9% van de totale kosten van het landelijke bevolkingsonderzoek en bedragen per onderzoek in 2007 5 euro.

De eenmalige kosten voor de gecombineerde omzetting naar digitaal en naar 5 regio's bedragen gemiddeld 1,54 miljoen euro per jaar (7,72 miljoen euro voor 2007 -2011). Van deze kosten bestaat gemiddeld 9% uit opleiding van personeel, is gemiddeld 9% benodigd voor de omzetting van bestaande analoge mammogrammen in digitale vorm. Daarnaast wordt rekening gehouden met gemiddeld 15% productieverlies.

De structurele additionele kosten (8,5 miljoen euro per jaar) en besparingen (5,2 miljoen euro per jaar) in verband met de digitalisering van de screening verkrijgen hun totale omvang in 2011. Van de structurele meerkosten voor IMS wordt naar verwachting 35% terugverdiend in de productie en reorganisatie.

Conclusies

Uit de in dit rapport gepresenteerde resultaten over een periode van 18 jaar komt naar voren dat het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker een constant hoge kwaliteit laat zien. Er is sprake van een aanhoudende daling van de borstkankersterfte, die in de leeftijdscategorie vrouwen die voor het bevolkingsonderzoek in aanmerking komen nu ongeveer 25% lager is dan in de jaren voor de start van de landelijke screening. Verschillende analysemethoden laten zien dat deze daling voor een groot gedeelte samenhangt met (de invoering en latere uitbreiding van) de borstkankerscreening.

Er is sprake van een verdere toename van de opkomst van uitgenodigde vrouwen, de productiviteit en van de screeningsperformance bij nagenoeg stabiele kosten in de laatste jaren. De inzichten uit de eind jaren 1990 uitgevoerde Optimalisatiestudie en herzienekosteneffectiviteitsberekeningen hebben samen met de inspanningen van het Landelijk Referentie Centrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB) geleid tot een 25-30% hogere borstkankerdetectie binnen 10 jaar. De eerste ervaringen met

digitale screeningsonderzoeken sinds 2004 wijzen op een verdere (toekomstige) stijging van de borstkankerdetectie, die echter wel gepaard gaat met een (mogelijk blijvend) hoger aantal verwijfsadviezen.

Tien jaar na de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek tot 75 jaar kan worden geconcludeerd dat de verhoging van de bovenste leeftijdsgrens gerechtvaardigd was. Er is sprake van een forse daling van de borstkankersterfte bij vrouwen van 70-79 jaar, die mede berust op screeningsonderzoeken vanaf 70 jaar. De opkomst in deze leeftijdsgroep doet nauwelijks meer onder voor die van de vrouwen van 50-69 jaar en de screeningsparameters zijn zelfs iets gunstiger te noemen. De uitbreiding van het bevolkingsonderzoek heeft verder niet geleid tot hogere kosten per onderzoek.

Aanbevelingen

Op dit moment heeft het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker met twee ingrijpende veranderingen te maken, t.w. de vermindering van het aantal screeningsregio's en hun herstructurering tot algemene kankerscreeningscentra, en de snelle uitrol van de digitale mammografie. Dit vereist een nauwlettende monitoring, waarbij de continuïteit van de evaluatie met het verleden gewaarborgd moet blijven. Zo moet de relatie van de in het verleden verrichte screeningsonderzoeken met de oorspronkelijke uitvoerende regio vooralsnog getraceerd kunnen worden, zodat ook de intervalkankers en daarmee de regionale screeningsperformance vanaf het verslagjaar 2000 in kaart kunnen worden gebracht. De koppeling met de (landelijke) kankerregistratie dient nu dan ook met voorrang behandeld te worden om de (regionale) programma-sensitiviteit en -specificiteit rondom de overgangsfase van analoge naar digitale mammografie te kunnen analyseren. De hierbij opgedane ervaringen met koppeling op landelijke schaal is ook van belang voor toekomstige evaluaties van andere kankerscreeningsprogramma's.

Verder blijft het oplopende verwijfscijfer een punt van aandacht, zeker ook gezien de snelle groei van het aandeel digitale screeningsmammografieën. Alles duidt erop dat de analoge screening in de loop der jaren steeds effectiever is geworden, maar hierover is van de digitale mammografie nog relatief weinig bekend. De programma-sensitiviteit van het Nederlandse bevolkingsonderzoek is met ruim 70% dermate hoog dat van de digitale screening niet vanzelfsprekend een verdere verhoging verwacht mag worden. In eerste instantie gaat het erom of digitale screening de performance van de recente jaren en de trends die de digitale pilots lieten zien op lande-

niveau kunnen bevestigen. Het gaat niet uitsluitend meer om het streven meer borstkankers op te sporen (*maximising*) maar daarnaast ook om minder onnodig te verwijzen (*minimising*).

De digitalisering biedt evenwel ook een aantal kansen. Zo kunnen nieuw te ontginnen aspecten als dichtheidsmetingen van het borstweefsel meer inzicht geven in (dense) borstpatronen en het risico om borstkanker te krijgen en eventuele (sub-)regionale verdelingen hiervan, en daarmee ook in de screeningsperformance op (sub-)regionaal niveau.

In de komende tijd dient ook kritisch naar de op dit moment geldende leeftijdsgrenzen van het bevolkingsonderzoek te worden gekeken. Op relatief korte termijn zal moeten worden beoordeeld of digitale screening mogelijkheden biedt om de onderste leeftijdsgrens te verlagen en of een uitbreiding naar jongere leeftijden kosten-effectief zal zijn. Het verdient aanbeveling om leeftijdspecifieke overdiagnose te berekenen en naar factoren te kijken die daarop van invloed zijn, met name ook voor leeftijden rondom de bovenste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek.

Literatuur

- van Agt HME, Fracheboud F, Rebolj M, Korfage IJ, de Koning HJ. Volledige, evenwichtige en eerlijke voorlichting over nut en risico's van bevolkingsonderzoek naar kanker. Eindrapport (November 2008). Rotterdam: Afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, 2008.
- Bleiker EM, Hendriks JH, Otten JD, Verbeek AL, van der Ploeg HM. Personality factors and breast cancer risk: a 13-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:213-8.
- Broeders MJM, Scharpantgen A, Asuncion N, Gairard B, Olsen AH, Mantellini P, et al. Comparison of early performance indicators for screening projects within the European Breast Cancer Network: 1989-2000. *Eur J Cancer Prevention* 2005;14:107-116.
- Bulliard JL, Sasieni P, Klabunde CN, de Landtsheer JP, Yankaskas BC, Fracheboud J. Methodological issues in international comparison of interval breast cancers. *Int J Cancer* 2006;119:1158-63.
- Bult P, Manders P, Straatman HM, Tjan-Heijnen VC, Beex LV, Hendriks J, Leer JW, Verbeek AL, Holland R. In primary breast cancer the mitotic activity yields similar prognostic information as the histological grade: a study with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Sep 17. [Epub ahead of print].
- Clarke LD, Plevritis SK, Boer R, Cronin KA, Feuer EJ. A comparative review of CISNET breast models used to analyze U.S. breast cancer incidence and mortality trends. *JNCI Monographs*: Oxford University Press; 2006. p. 96-105.
- Duijm LEM, Groenewoud JH, Roumen RMH, de Koning HJ, Plaisier ML, Fracheboud J. A decade of breast cancer screening in The Netherlands: trends in the preoperative diagnosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:113-9.
- Duijm LE, Groenewoud JH, Fracheboud J, Plaisier ML, Roumen RM, Ineveld BM van, et al. Utilization and cost of diagnostic imaging and biopsies following positive screening mammography in the southern breast cancer screening region of the Netherlands, 2000-2005. *Eur Radiol* 2008 May 20;18(11):2390-7.
- Duijm LE, Groenewoud JH, Koning HJ, Coebergh JW, Beek MV, Hooijen MJ et al. Delayed diagnosis of breast cancer in women recalled for suspicious screening mammography. *Eur J Cancer* 2008 Nov 29;45(5):774-81.
- Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruijn AE, Verbeek ALM et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer* 2006;118:2020-5.
- Fracheboud J, de Koning HJ. Screening for breast cancer. In: Wildschut HJJ, Weiner CP, Peters TJ, editors. *When to screen in Obstetrics and Gynecology* 2nd edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2006. p. 591-602.
- Fracheboud J, Koning HJ de. Preventie van borstkanker. Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Website: www.nationaalkompas.nl. Bilthoven: RIVM; 2006. p. website.
- Fracheboud J, JH Groenewoud en HJ de Koning. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker. In: Wobbes T, Koning CCE, Nortier JWR (red.). *Handboek Mammacarcinoom*. Utrecht: de Tijdstroom, 2007.
- Fracheboud J, Groenewoud JH, de Koning HJ. Fifteen years of population-based breast cancer screening in the Netherlands. *Semin Breast Dis* 2007;10:72-82.

- Fracheboud J en de Koning HJ. Digitale pilots: vergelijking analoge en digitale screeningsperformance van drie digitale pilots in het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Eindverslag voor RIVM. Rotterdam: Afd. MGZ; Oktober 2007.
- Fracheboud J en de Koning HJ. Population-based breast cancer screening: from predictions to outcomes. In: Klijn JGM, editor. *Daniel den Hoed Cancer News - Breast Cancer*. Rotterdam: Erasmus MC; 2008. p. 7-9.
- Fracheboud J, de Koning HJ, de Broeder JM. Borstkankerpreventie. Doel en organisatie. Volksgezondheid Toekomst Verkenning Nationaal Kompas Volksgezondheid (www.nationaalkompas.nl) 2008. [Available from: http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o2510n19966.html].
- de Gelder R, van As E, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CCM, Boer R, Draisma G et al. Breast cancer screening: evidence for false reassurance? *Int J Cancer* 2008;123:680-6.
- de Gelder R, Bulliard JL, de Wolf C, Fracheboud J, Draisma G, Schopper D et al. Cost-effectiveness of mammography screening in Switzerland: a microsimulation analysis. Rotterdam: Dept. of Public Health, Erasmus MC; October 2007.
- de Gelder R, Draisma G, Fracheboud J, de Koning HJ. Cost-effectiveness of opportunistic versus organized mammography screening in Switzerland. *Eur J Cancer* 2009;45:127-38.
- Groenewoud JH, Otten JDM, Fracheboud J, Draisma G, van Ineveld BM, Holland R, Verbeek ALM, de Koning HJ (NETB). Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammography screening in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:211-8.
- Habbema JDF, Tan SYGL, Cronin KA. Impact of mammography on U.S. breast cancer mortality, 1975-2000: are intermediate outcome measures informative? *JNCI Monographs*: Oxford University Press; 2006. p. 105-11.
- HKZ Centraal College van Deskundigen voor de Zorgsector. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Utrecht: Stichting HKZ; 2006.
- den Heeten GJ en Broeders MJM. Het bevolkingsonderzoek op borstkanker in Nederland 2008. *MemoRad* 2008;13(4):6-8.
- Hofvind S, Yankaskas B, Bulliard JL, Klabunde CN, Fracheboud J. Comparing interval breast cancer rates in Norway and North Carolina: results and challenges. *J Med Screen* 2009;16:131-39.
- Karssemeijer N, Otten JD, Rijken H, Holland R. Computer aided detection of masses in mammograms as decision support. *Br J Radiol*. 2006;79 Spec No 2:S123-6.
- Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Beekman M, Visser R, van Engen R, Bartels-Kortland A, Broeders MJ. Breast cancer screening results 5 years after introduction of digital mammography in a population-based screening program. *Radiology* 2009; 253(2):353-8.
- Koning HJ de, Draisma G, Fracheboud J, de Bruijn AE. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res* 2006;8:202-6.
- Koning HJ de. LETB Tussenrapportage 2006. Belangrijkste resultaten bevolkingsonderzoek borstkanker. In: Pijnappel R, editor. *EduRad - Syllabus Mammadiagnostiek en Interventie nr 58*. 's Hertogenbosch: NVVR; 2007. p. 37.
- Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). Fracheboud J, Otto SJ, Draisma G, Groenewoud JH, Ineveld BM van, Broeders MJM, et al. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland LETB(XI); 2005. Rotterdam: afd. MGZ, Erasmus MC en UMC St Radboud Nijmegen; 2005.
- Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). Tussenrapportage 2006. Belangrijkste resultaten bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam: afd. MGZ, Erasmus MC en UMC St Radboud Nijmegen; 2007.
- Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). Tussenrapportage 2007. Belangrijkste resultaten bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam: afd. MGZ, Erasmus MC en UMC St Radboud Nijmegen; 2008.
- Lemmers O, Broeders M, Verbeek A, Heeten G, Holland R, Borm GF. League tables of breast cancer screening units: worst-case and best-case scenario ratings helped in exposing real differences between performance ratings. *J Med Screen* 2009;16(2):67-72.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*. 2008;19(4):614-22.
- Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Int Med* 2009;151:738-47.
- Okonkwo LQ, Draisma G, der Kinderen A, Brown M, de Koning HJ. Breast cancer screening policies in developing countries: a cost-effectiveness analysis for India. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(18):1290-300.

- Otten JDM, N Karssemeijer, JHCL Hendriks, JH Groenewoud, J Fracheboud, ALM Verbeek, HJ de Koning, R Holland. Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:748-54.
- Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer* 2008 Oct 15;123(8):1929-34.
- Paap E, Broeders MJ, van Schoor G, Otten JD, Verbeek AL. Large increase in a Dutch women's lifetime risk of developing breast cancer. *Eur J Cancer* 2008;44(11):1485-7.
- Perry N, Broeders M, Wolf C de, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, eds. European guidelines for quality assurance in breast screening and diagnosis. 4th Ed. Luxembourg: European Commission. Europe Against Cancer programme, 2006.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*. 2008;19(4):614-22.
- RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek. Guijt PC, Reij R, van der Veen N, editors. Fracheboud J et al. Beleidskader bevolkingsonderzoek naar kanker. Bilthoven: RIVM; 2009.
- Rijnsburger AJ, Essink-Bot ML, van As E, Cockburn J, de Koning HJ. Measuring psychological consequences of screening: adaptation of the Psychological Consequences Questionnaire into Dutch. *Qual Life Res* 2006;15:933-40.
- Segnan N, Ohuchi N, Scharpantgen A, Ballard-Barbash R, Fracheboud J et al. (on behalf of the International Cancer Screening Network). Designing print materials: a communication guide for breast cancer screening. Bethesda: NIH/NCI; 2007. p. 1-120.
- Schoor G van, Broeders MJ, Paap E, Otten JD, den Heeten GJ, Verbeek AL. A rationale for starting breast cancer screening under age 50. *Ann Oncol* 2008;19(6):1208-9.
- Vereniging van Integrale Kankercentra VKC, Kwaliteitsinstituut CBO, Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON). Richtlijn mammacarcinoom 2008. Amsterdam: Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON); 2008.
- Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C et al. Management of breast cancer in the elderly: Recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncology* 2007;8:1101-15.
- Zoetelief J, Veldkamp WJ, Thijssen MA, Jansen JT. Glandularity and mean glandular dose determined for individual women at four regional breast cancer screening units in the Netherlands. *Phys Med Biol*. 2006;51(7):1807-17.
- Zonderland HM, Tuut MK, den Heeten GJ, Asperen CJ, de Bock GH, Rutgers EJ, Westenend PJ, Smit GM, Benraadt J. Richtlijn 'screening en diagnostiek van het mammacarcinoom' (herziening). *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152(43):2336-9.

.....

Bijlagen

Screeningsregio's en Integrale Kankercentra***Screening regions and Comprehensive Cancer Centres (regional cancer registry)***

- A** Stichting Kankerpreventie en –screening Limburg (SKsL)
Integraal Kankercentrum Limburg (IKL)
- B** Stichting Preventicon voor de Vroege Opsporing van Borstkanker in Midden-Nederland
Integraal Kankercentrum Midden-Nederland (IKMN)
- C** Bevolkingsonderzoek Borstkanker Noord-Holland en Flevoland, Stichting Kankerpreventie IKA (SKP IKA)
Integraal Kankercentrum Amsterdam (IKA)
- D** Stichting Bevolkingsonderzoek Borstkanker Noord-Nederland (BBNN)
Integraal Kankercentrum Noord-Nederland (IKN)
- E** Stichting Vroege Opsporing Kanker Oost-Nederland (SVOKON)
Integraal Kankercentrum Oost (IKO)
- F** Stichting Vroege Opsporing Borstkanker (SVOB)
Integraal Kankercentrum Stedendriehoek Twente (IKST)
- G** Stichting Bevolkingsonderzoek Borstkanker West-Nederland (BoB West)
Integraal Kankercentrum West (IKW)
- H** Stichting Bevolkingsonderzoek Borstkanker Zuidwest Nederland (SBBZWN)
Integraal Kankercentrum Rotterdam (IKR)
- I** Stichting Bevolkingsonderzoek Borstkanker Zuid-Nederland (BoBZ)
Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ)

Tabellen
Tables

- 2.1** Kengetallen bevolkingsonderzoek naar borstkanker 1990-2007
Main results breast cancer screening programme in the Netherlands 1990-2007
- 2.2** Signaalwaarden
Default values
- 2.3** Jaarlijkse regionale indicatoren in vergelijking met landelijk gemiddelde in de periode 2003-2007
Annual regional outcome parameters compared to the national mean in the period 2003-2007

2.1 Kengetallen bevolkingsonderzoek naar borstkanker 1990-2007 ([] gegevens niet of niet volledig beschikbaar)

2.1 Main results breast cancer screening programme in the Netherlands 1990-2007 ([] data incomplete or not yet available)

	1990-1997 ¹	1998-2002	2003	2004	2005	2006	2007	1990-2007
Vrouwelijke populatie ² (mln.)	7,32-7,87	7,91-8,13	8.177	8.212	8.240	8.257	8.269	–
Female population ² (million)								
Doelgroep per jaar (x 1000)	733 - 813	1.021-1.090	1.109	1.126	1.145	1.164	1.183	–
Targeted per year (x 1000)								
Uitnodigingen	4.071.120	4.878.221	1.070.692	1.088.827	1.089.810	1.083.050	1.108.163	14.389.883
Invitations								
Screeningsonderzoeken	3.128.241	3.838.601	865.689	888.830	892.299	886.025	911.547	11.411.232
Screen examinations								
- eerste / initial (%)	47,3%	15,8%	12,9%	12,9%	12,5%	12,6%	12,0%	23,2%
- vervolg / subsequent < 2,5 jaar (%)	51,1%	76,9%	82,5%	82,5%	83,5%	83,3%	84,0%	72,3%
- vervolg / subsequent ≥ 2,5 jaar (%)	1,6%	7,3%	4,6%	4,5%	4,1%	4,0%	4,0%	4,6%
- digitaal / digital (% van totaal / of total)	–	–	–	1,1%	4,0%	4,8%	7,4%	–
Screeningseenheden	5 -> 47	47 -> 62	62	62	63	65	65	5 -> 65
Screening units								
Gemidd. uitnodigingsinterval (maanden)	–	–	24,05	24,05	24,14	24,37	24,69	–
Mean individual invitation interval (months)								
Gemidd. screeningsinterval (maanden)	21,8-25,1	24,8-25,2	24,17	23,96	23,92	24,18	24,56	–
Mean individual screen interval (months)								
Follow-up verwijsadviezen (%)	97,7%	98,1%	98,1%	98,6%	98,0%	99,0%	97,8%	98,1%
Follow-up of screen-positives (%)								
Onderzoeken per screeningseenheid		13.705	14.195	14.336	14.163	13.631	14.024	–
Screens per screening unit								
Verwijsadviezen	30.901	45.962	11.326	12.523	12.910	14.289	16.414	144.325
Referral recommendations								
(Naald-)Biopsieën t.g.v. screening	21.313	26.647	6.347	6.199	5.906	6.439	7.497	80.348
(Needle)Biopsies due to screening								
Screeningscarcinomen	14.966	18.723	4.232	4.399	4.353	4.582	4.999	56.254
Screen-detected cancers								
Volledigheid tumorkenmerken (%)	97,9%	98,9%	96,4%	98,1%	98,7%	98,5%	98,3%	98,3%
Completeness tumour characteristics (%)								
- in-situ carcinoom (DCIS) (%)	14,3%	13,9%	13,7%	15,0%	14,5%	15,8%	15,1%	14,4%
ductal carcinoma in situ (%)								
- T1N- (<=20 mm, lymfkliernegatief) (%)	47,2%	47,7%	48,2%	48,5%	50,8%	50,8%	51,7%	48,5%
T1N- (<=20 mm, lymph node negative) (%)								
- T2+N+ (>20 mm, lymfklierpositief) (%)	8,9%	9,4%	9,1%	9,8%	8,3%	7,4%	8,0%	8,9%
T2+N+ (>20 mm, lymph node positive) (%)								
Bereik doelgroep (%)	11 -> 97%	82->100%	100%	100%	100%	100%	100%	–
Coverage target population (%)								
Totale opkomst (%)	78,2%	78,8%	80,8%	80,8%	81,7%	81,8%	82,4%	79,7%
Overall attendance (%)								
Verwijscijfer per 1000	9,9	12,0	13,1	14,1	14,5	16,1	18,0	12,7
Referral rate per 1000								
(Naald-)Biopsieën per 1000	6,8	6,9	7,3	7,0	6,6	7,3	8,2	7,0
(Needle) Biopsies per 1000								
Borstkankerdetectie per 1000	4,8	4,9	4,9	4,9	4,9	5,2	5,5	4,9
Breast cancer detection per 1000								
PVW ³ verwijsadvies (%)	48%	41%	37%	35%	34%	32%	30%	39%
PPV ³ referral recommendation (%)								
PVW ³ (naald-)biopsie (%)	70%	70%	67%	71%	74%	71%	67%	70%
PPV ³ (needle) biopsy (%)								
(Gemiddelde) Totale kosten per jaar ⁴ (mln euro)	18,5	34,6	42,3	44,4	45,5	45,5 ⁵	48,7 ⁵	30,4
(Average) Annual total cost ⁴ (million euros)								
Kosten per onderzoek (euro)	47,43	45,11	48,80	49,91	50,96	51,37 ⁵	53,36 ⁵	47,85
Cost per screen examination (euros)								
		2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Verandering borstkankersterfte t.o.v. 1986-1988 (%)		-18,5	-22,0	-25,5	-25,8	-23,5	-28,7	
Change in breast cancer mortality since 1986-1988 (%)								

LETB/NETB, 2008

¹ Leeftijd 49-68 jaar; vanaf 1998 49-75 jaar

² Bron: CBS

³ PVW: positief voorspellende waarde

⁴ Achteraf gerealiseerd (in lopende prijzen)

⁵ Voorlopige cijfers

¹ Ages 49-68 years; as of 1998 49-75 years

² Source: Statistics Netherlands

³ PPV: positive predictive value

⁴ Realised (current prices)

⁵ Preliminary figures

2.2 Signaalwaarden

2.2 Signaalwaarden (default values)

		"Signal value"
		National film-screen
Opkomst (%) <i>Attendance rate (%)</i>	Alle uitnodigingen <i>All invitations</i>	> 80%
Gemiddeld uitnodigingsinterval <i>Mean invitation interval</i>	% binnen 22,0-25,9 maanden <i>% within 22.0-25.9 months</i>	> 80%
Verwijscijfer (per 1000) <i>Referrals (per 1000)</i>	• eerste screeningsonderzoeken <i>initial screen examinations</i>	25-35
	• vervolgscreeningen (< 2,5 jaar) <i>subsequent screens (< 2.5 years)</i>	13-20
Volledigheid follow-up verwijsadviezen <i>Completeness follow-up screen-positives</i>	Einduitslag bekend binnen 3 maanden <i>Final result known within 3 months</i>	> 95%
Screeningscarcinomen (per 1000) <i>Screen-detected breast cancers (per 1000)</i>	• eerste screeningsonderzoeken <i>initial screen examinations</i>	> 5,5
	• vervolgscreeningen (< 2,5 jaar) <i>subsequent screens (< 2.5 years)</i>	> 4,5
Volledigheid TNM-classificatie screeningscarcinomen <i>Completeness TNM-classification screen-detected BC</i>	Binnen 3 maanden na screening <i>Within 3 months after screening</i>	> 95%
Bepaalde tumorgroottes <i>Specific tumour sizes</i>	• eerste screeningsonderzoeken <i>initial screen examinations</i>	
	DCIS	15-20%
	T2	< 20%
	• vervolgscreeningen (< 2,5 jaar) <i>subsequent screens (< 2.5 years)</i>	
	DCIS	10-15%
	T2	< 17,5%

2.3 Jaarlijkse regionale indicatoren in vergelijking met landelijk gemiddelde in de periode 2003-2007
2.3 Annual regional outcome parameters compared to the national mean in the period 2003-2007

Indicator Outcome parameter	NL	Regio's / Regions												I
		A	B	C	D	E	F	G	H					
Opkomst totaal Total attendance	81,5%	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	77,1%	-	=	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+
Gemiddeld individueel uitnodigingsinterval Mean individual invitation interval	27,7	=	0	+	=	+	0	+	+	+	+	+	+	+
	12,9	=	0	0	=	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5,5	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4,8	=	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Screeningscarinomen / detected breast cancers DCIS eerste screenings (%) DCIS initial screens (%) invasief >= T2 eerste screening (%) invasive >= T2 initial screens (%) Tx / niet geclassified eerste screening (%) Tx / not-classified initial screens (%) DCIS reguliere vervolgscreeningen (%) DCIS regular subsequent screens (%) invasief >= T2 eerste screening (%) invasive >= T2 initial screens (%) Tx / niet geclassified eerste screening (%) Tx / not-classified initial screens (%)	18,1%	0	=	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	21,6%	0	+	=	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3,2%	=	=	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	14,4%	=	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	16,3%	=	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2,6%	=	=	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

vergeleken met landelijk gemiddelde 2003-2007:

opkomst / attendance	
=	>=5% lager / >=5% lager
=	2,5-5% lager / 2,5-5% lower
-	1-2,5% lager / 1-2,5% lower
0	gemiddelde $\pm$ 1% / mean $\pm$ 1%
+	1-2,5% hoger / 1-2,5% higher
+	2,5-5% hoger / 2,5-5% higher
#	>=5% hoger / >=5% hoger

compared to national mean 2003-2007:

overige indicatoren / other parameters	
=	>=25% lager / >=25% lower
=	10-25% lager / 10-25% lower
-	5-10% lager / 5-10% lower
0	gemiddelde $\pm$ 5% / mean $\pm$ 5%
+	5-10% hoger / 5-10% higher
+	10-25% hoger / 10-25% higher
#	>=25% hoger / >=25% higher

Tabellen

Tables

- 3.1** Uitnodigingen en opkomst 1990-2007
Invitations and attendance 1990-2007
- 3.2** Screeningsonderzoeken 1990-2007, alle leeftijden
Screen examinations 1990-2007, all ages
- 3.3A** Resultaten eerste screeningsonderzoeken 1990-2007
Results of initial screen examinations 1990-2007
- 3.3B** Resultaten vervolgscreeningen binnen 2,5 jaar na vorig onderzoek 1990-2007
Results of subsequent screen examinations < 2.5 years since previous screen 1990-2007
- 3.4A** Tumorgrootteverdeling en lymfklierstatus screeningscarcinomen, 1e screeningsonderzoeken 1990-2007
Percent distribution of tumour size and lymph nodes screen-detected carcinomas, initial screens 1990-2007
- 3.4B** Tumorgrootteverdeling en lymfklierstatus screeningscarcinomen, vervolgscreeningen < 2,5 jaar 1990-2007
Percent distribution of tumour size and lymph nodes of screen-detected carcinomas, subsequent screens <2,5 years 1990-2007
- 3.5A** Screeningscarcinomen en intervalekankers, eerste screeningen 1990-2004, 49-54 jaar
Screen-detected breast cancers and interval cancers, initial screens 1990-2004, 49-54 years
- 3.5B** Screeningscarcinomen en intervalekankers, vervolgscreeningen < 2,5 jaar 1990-2004, 50-69 jaar
Screen-detected cancers and interval cancers, subsequent screens < 2.5 year 1990-2004, 50-69 years

3.1 Uitnodigingen en opkomst 1990-2007												
3.1 Invitations and attendance 1990-2007												
Jaar Year	Leeftijd Age	Uitnodigingen Invitation s				Herinneringen Reminders				Totaal Total		
		Uitgenodigd Invited	Onderzocht Screened	Opkomst Attendance	%	Uitgenodigd Invited	Onderzocht Screened	van alle uitnod. of all invitations	herinneringen of reminders	Onderzocht Screened	Opkomst Attendance	%
1990-1997	49-70	4.071.120	3.096.230	76,1%		565.113	88.462	2,2%		15,7%	3.184.692	78,2%
1998	49-75	832.470	650.644	78,2%		98.003	15.873	1,9%		16,2%	666.517	80,1%
1999	49-75	961.460	730.487	76,0%		117.234	16.266	1,7%		13,9%	746.753	77,7%
2000	49-75	1.005.029	774.192	77,0%		118.714	14.763	1,5%		12,4%	788.955	78,5%
2001	49-75	1.020.741	789.643	77,4%		112.900	13.677	1,3%		12,1%	803.320	78,7%
2002	49-75	1.058.521	824.074	77,9%		117.712	13.607	1,3%		11,6%	837.681	79,1%
2003	49-75	1.070.692	849.459	79,3%		124.668	15.800	1,5%		12,7%	865.259	80,8%
2004	49-75	1.088.827	861.734	79,1%		135.514	18.269	1,7%		13,5%	880.003	80,8%
2005	49-75	1.089.810	874.019	80,2%		119.008	16.166	1,5%		13,6%	890.185	81,7%
2006	49-75	1.083.050	868.137	80,2%		120.268	17.653	1,6%		14,7%	885.790	81,8%
2007	49-75	1.108.163	896.026	80,9%		111.298	16.653	1,5%		15,0%	912.679	82,4%
2007	49	60.307	46.640	77,3%		8.343	1.534	2,5%		18,4%	48.174	79,9%
2007	50-54	266.238	212.517	79,8%		31.348	4.780	1,8%		15,2%	217.297	81,6%
2007	55-59	257.277	210.683	81,9%		23.639	3.850	1,5%		16,3%	214.533	83,4%
2007	60-64	212.899	176.349	82,8%		18.323	2.900	1,4%		15,8%	179.249	84,2%
2007	65-69	166.206	136.626	82,2%		14.351	2.056	1,2%		14,3%	138.682	83,4%
2007	70-74	143.946	112.356	78,1%		15.083	1.513	1,1%		10,0%	113.869	79,1%
2007	> 74	1.290	855	66,3%		211	20	1,6%		9,5%	875	67,8%
1990-2007	49	838.309	639.235	76,3%		112.706	22.768	2,7%		20,2%	662.003	79,0%
1990-2007	50-54	3.772.654	2.954.104	78,3%		455.671	73.817	2,0%		16,2%	3.027.921	80,3%
1990-2007	55-59	3.260.006	2.605.350	79,9%		362.708	55.118	1,7%		15,2%	2.660.468	81,6%
1990-2007	60-64	2.752.941	2.190.802	79,6%		314.930	43.650	1,6%		13,9%	2.234.452	81,2%
1990-2007	65-69	2.297.262	1.775.778	77,3%		287.925	33.878	1,5%		11,8%	1.809.656	78,8%
1990-2007	70-74	1.354.171	968.247	71,5%		195.643	16.722	1,2%		8,5%	984.969	72,7%
1990-2007	> 74	16.233	9.236	56,9%		3.306	224	1,4%		6,8%	9.460	58,3%
1990-2007	49-75	14.291.576	11.142.752	78,0%		1.732.889	246.177	1,7%		14,2%	11.388.929	79,7%
Extra uitnodigingen (niet uitgesplitst naar leeftijd/screeningsronde)												
Additional invitations (not subdivided by age/screening round)												
1990-1996	49-70	98.307	71.893	73,1%		7.543	1.012	1,0%		13,4%	72.905	74,2%
1990-2007	49-75	14.389.883	11.214.645	77,9%		1.740.432	247.189	1,7%		14,2%	11.461.834	79,7%

3.2 Screeningsonderzoeken 1990-2007, alle leeftijden

3.2 Screen examinations 1990-2007, all ages

Jaar Year	1e onderzoeken Initial screens		Vervolgonderzoeken Subsequent screens				Alle onderzoeken All screens		Groei Change
	N	%	< 2,5 jaar/years		≥ 2,5 jaar/years		Totaal / total		
1990-1997	1.478.573	47,3%	1.598.075	51,1%	51.593	1,6%	1.649.668	52,7%	N
1998	125.881	19,0%	503.079	75,9%	33.865	5,1%	536.944	81,0%	3.128.241
1999	130.495	17,5%	540.600	72,7%	72.808	9,8%	613.408	82,5%	662.825
2000	125.432	15,8%	588.392	74,2%	79.346	10,0%	667.738	84,2%	743.903
2001	109.693	13,6%	647.030	80,5%	47.002	5,8%	694.032	86,4%	793.170
2002	113.749	13,6%	674.538	80,8%	46.691	5,6%	721.229	86,4%	803.725
2003	111.912	12,9%	713.984	82,5%	39.793	4,6%	753.777	87,1%	834.978
2004	115.101	12,9%	733.396	82,5%	40.333	4,5%	773.729	87,1%	865.689
2005	111.187	12,5%	744.855	83,5%	36.257	4,1%	781.112	87,5%	888.830
2006	112.079	12,6%	738.464	83,3%	35.482	4,0%	773.946	87,4%	892.299
2007	109.486	12,0%	765.455	84,0%	36.606	4,0%	802.061	88,0%	886.025
1990-2007	2.643.588	23,2%	8.247.868	72,3%	519.776	4,6%	8.767.644	76,8%	911.547
									11.411.232

3.3 A Resultaten eerste screeningsonderzoeken 1990-2007													
3.3 A Results of initial screen examinations 1990-2007													
Jaar Year	Leeftijd Age	Screenings- onderzoeken Screen examinations	Verwijsadviezen Referrals			Aanvullende diagnostiek Further diagnostics					Borstkankers Breast cancers		PVW PPV
						Geen follow-up of onbekend No follow-up or unknown	Beeldvormend onderzoek Additional imaging	Cytologie Cytology	Histologie Histology	Biopsie- cijfer Biopsy rate			
		N	N	/1000	%	%	%	%	%	/1000	N	Detection rate /1000	%
1990-1997	49-75	1.478.573	19.360	13,1	2,3	22,8	4,3%	70,9%	9,3	9,3	9.030	6,1	46,6%
1998	49-75	125.881	1.961	15,6	1,9	33,7	5,3%	59,3%	9,2	9,2	663	5,3	33,8%
1999	49-75	130.495	2.237	17,1	2,5	35,9	5,0%	57,0%	9,8	9,8	775	5,9	34,6%
2000	49-75	125.432	2.324	18,5	2,5	31,8	5,1%	59,7%	11,1	11,1	740	5,9	31,8%
2001	49-75	109.693	2.607	23,8	2,1	42,8	9,1%	46,0%	10,9	10,9	665	6,1	25,5%
2002	49-75	113.749	2.479	21,8	2,0	42,5	7,9%	47,6%	10,4	10,4	624	5,5	25,2%
2003	49-75	111.912	2.537	22,7	2,4	39,6	6,7%	51,3%	11,6	11,6	600	5,4	23,6%
2004	49-75	115.101	2.961	25,7	1,4	32,6	6,7%	44,7%	11,5	11,5	642	5,6	21,7%
2005	49-75	111.187	2.933	26,4	1,9	37,3	8,1%	37,6%	9,9	9,9	579	5,2	19,7%
2006	49-75	112.079	3.318	29,6	1,1	41,0	6,3%	38,6%	11,4	11,4	620	5,5	18,7%
2007	49-75	109.486	3.766	34,4	2,4	51,7	6,7%	39,1%	13,5	13,5	641	5,9	17,0%
2007	49	47.423	1.571	33,1	1,9	52,1	6,6%	39,1%	13,0	13,0	249	5,3	15,8%
2007	50-54	53.574	1.906	35,6	2,2	53,0	6,9%	37,9%	13,5	13,5	316	5,9	16,6%
2007	55-59	3.978	129	32,4	10,1	38,0	5,4%	46,5%	15,1	15,1	27	6,8	20,9%
2007	60-64	2.332	78	33,4	3,8	50,0	5,1%	41,0%	13,7	13,7	23	9,9	29,5%
2007	65-69	1.319	50	37,9	6,0	40,0	2,0%	52,0%	19,7	19,7	18	13,6	36,0%
2007	70-74	849	32	37,7	3,1	31,3	12,5%	56,3%	21,2	21,2	8	9,4	25,0%
2007	> 74	11	0	0,0	0,0	0,0	0,0%	0,0%	0,0	0,0	0	0,0	0,0%
1990-2007	49	643.441	12.296	19,1	1,8	39,3	6,7%	47,8%	9,1	9,1	2.888	4,5	23,5%
1990-2007	50-54	1.040.034	18.805	18,1	2,1	36,9	6,5%	51,2%	9,3	9,3	4.990	4,8	26,5%
1990-2007	55-59	353.395	4.920	13,9	2,7	25,2	4,7%	66,3%	9,2	9,2	2.141	6,1	43,5%
1990-2007	60-64	316.612	4.787	15,1	2,3	20,8	3,8%	72,6%	11,0	11,0	2.423	7,7	50,6%
1990-2007	65-69	240.207	4.334	18,0	2,2	19,0	3,1%	75,3%	13,6	13,6	2.446	10,2	56,4%
1990-2007	70-74	48.261	1.301	27,0	2,4	25,0	4,3%	67,6%	18,2	18,2	669	13,9	51,4%
1990-2007	> 74	1.638	40	24,4	0,0	20,0	10,0%	72,5%	17,7	17,7	22	13,4	55,0%
1990-2007	49-75	2.643.588	46.483	17,6	2,1	32,6	5,7%	56,8%	10,0	10,0	15.579	5,9	33,5%

PVW: positief voorspellende waarde
PPV: positive predictive value

3.3 B Resultaten vervolgscreeningen binnen 2,5 jaar na vorig onderzoek 1990-2007													
3.3 B Results of subsequent screen examinations < 2.5 years since previous screen 1990-2007													
Jaar Year	Leeftijd Age	Screen- onderzoeken examinations	Aanvullende diagnostiek Further diagnostics				Borstkankers Breast cancers				PVW PPV		
			Verwijsadviezen Referrals	Geen follow-up of onbekend No follow-up or unknown			Beeldvormend onderzoek Additional imaging	Cytologie Cytology	Histologie Histology	Biopsie- cijfer Biopsy rate	Detectiecijfer Detection rate	Verwijzing Referral	(Naald-) Biopsie (Needle) Biopsy
			N	%	%	%	%	%	%	/1000	N	%	%
1990-1997	49-75	1.593.817	10.993	6,9	2,4	27,8	4,4%	65,6%	4,5	5,642	3,5	51,3%	77,5%
1998	49-75	503.079	4.046	8,0	1,8	32,3	4,7%	61,4%	4,9	1.918	3,8	47,4%	76,9%
1999	49-75	540.600	4.690	8,7	2,6	31,2	5,2%	61,3%	5,3	2.166	4,0	46,2%	74,2%
2000	49-75	588.392	5.550	9,4	1,7	29,1	4,1%	64,1%	6,0	2.478	4,2	44,6%	67,8%
2001	49-75	647.030	7.475	11,6	1,7	37,1	6,9%	54,3%	6,3	3.066	4,7	41,0%	72,4%
2002	49-75	674.538	7.556	11,2	1,5	36,0	7,0%	55,5%	6,2	3.123	4,6	41,3%	70,9%
2003	49-75	713.984	8.091	11,3	1,8	35,4	5,9%	57,0%	6,5	3.352	4,7	41,4%	70,8%
2004	49-75	733.396	8.736	11,9	1,4	30,9	6,7%	50,8%	6,0	3.429	4,7	39,3%	70,9%
2005	49-75	744.855	9.177	12,3	2,0	31,9	6,8%	48,1%	5,9	3.469	4,7	37,8%	74,2%
2006	49-75	738.464	10.093	13,7	0,9	34,3	6,5%	47,2%	6,5	3.657	5,0	36,2%	72,6%
2007	49-75	765.455	11.646	15,2	2,1	43,0	7,5%	47,6%	7,2	4.013	5,2	34,5%	68,6%
2007	49	5	1	200,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	50-54	158.879	2.343	14,7	1,7	53,0	8,0%	37,5%	5,5	525	3,3	22,4%	56,4%
2007	55-59	199.450	2.637	13,2	2,7	43,7	7,9%	45,9%	6,1	841	4,2	31,9%	65,2%
2007	60-64	167.938	2.444	14,6	1,9	39,4	7,7%	51,1%	7,4	940	5,6	38,5%	71,3%
2007	65-69	130.732	2.166	16,6	2,1	39,5	6,7%	52,1%	8,6	876	6,7	40,4%	73,9%
2007	70-74	107.568	2.039	19,0	2,0	38,6	7,1%	52,4%	9,9	826	7,7	40,5%	73,8%
2007	> 74	883	16	18,1	0,0	43,8	18,8%	37,5%	6,8	5	5,7	31,3%	83,3%
1990-2007	49	9.446	55	5,8	1,8	29,1	10,9%	60,0%	3,5	21	2,2	38,2%	63,6%
1990-2007	50-54	1.935.546	19.054	9,8	1,8	40,0	7,1%	47,3%	4,7	5.943	3,1	31,2%	63,5%
1990-2007	55-59	2.185.712	20.738	9,5	1,8	34,1	6,1%	54,3%	5,2	8.375	3,8	40,4%	71,6%
1990-2007	60-64	1.826.317	18.892	10,3	1,8	31,7	5,5%	58,2%	6,0	8.606	4,7	45,6%	75,4%
1990-2007	65-69	1.497.240	17.725	11,8	1,8	31,2	5,5%	58,5%	6,9	8.202	5,5	46,3%	76,1%
1990-2007	70-74	781.535	11.479	14,7	1,8	31,7	6,5%	55,7%	8,2	5.113	6,5	44,5%	75,9%
1990-2007	> 74	7.814	110	14,1	1,8	26,4	6,4%	58,2%	8,2	53	6,8	48,2%	78,1%
1990-2007	49-75	8.243.610	88.053	10,7	1,8	33,9	6,1%	54,7%	5,8	36.313	4,4	41,2%	72,5%
PVW: positief voorspellende waarde PPV: positive predictive value													

3.4 A Tumorgrooteverdeling en lymfklierstatus screeningscarcinomen, 1e screeningsonderzoeken 1990-2007

3.4 A Percent distribution of tumour size and lymph nodes screen-detected carcinomas, initial screens 1990-2007

Jaar Year	Leeftijd Age	Borstkankers Breast cancers	Tumorklasse/tumorgrootte in mm Tumour class/tumour size in mm										Invasieve carcinomen Invasive cancers				
			Tis (DCIS)	T1a 1-5	T1b 6-10	T1c 11-20	T2 21-50	T3	T4	Tx	n-c	N0	N1	Ns	Nx	M1	
			%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
1990-1997	49-75	9.030	14,2%	4,3%	18,7%	38,3%	17,7%	1,1%	0,9%	3,1%	1,7%	67,8%	27,5%	-	4,2%	0,4%	
1998	49-75	663	17,9%	5,4%	17,8%	37,0%	17,6%	1,2%	0,5%	2,6%	0,0%	68,4%	27,0%	0,0%	4,4%	0,2%	
1999	49-75	775	15,0%	4,8%	20,1%	34,5%	20,5%	0,8%	0,8%	1,9%	1,7%	61,0%	29,4%	0,0%	9,6%	0,0%	
2000	49-75	740	17,4%	3,9%	16,1%	40,4%	20,3%	0,9%	0,5%	0,8%	-0,4%	59,0%	33,9%	0,0%	6,5%	0,7%	
2001	49-75	665	18,3%	5,0%	14,7%	39,4%	18,2%	0,6%	0,3%	1,1%	2,4%	55,0%	36,6%	3,6%	4,0%	0,8%	
2002	49-75	624	14,3%	4,5%	10,9%	42,6%	21,5%	1,3%	0,2%	0,2%	4,6%	42,1%	36,4%	19,6%	1,8%	0,2%	
2003	49-75	600	17,0%	3,8%	14,7%	37,2%	22,0%	1,5%	0,3%	0,8%	2,7%	36,3%	30,9%	30,9%	1,7%	0,2%	
2004	49-75	642	17,9%	4,2%	12,9%	37,2%	22,3%	0,8%	0,2%	1,6%	3,0%	29,9%	39,2%	27,8%	2,4%	0,8%	
2005	49-75	579	18,3%	5,0%	14,0%	40,2%	18,5%	0,9%	0,0%	0,3%	2,8%	26,7%	31,7%	38,1%	3,1%	0,4%	
2006	49-75	620	20,0%	4,2%	13,9%	40,5%	17,4%	1,5%	0,3%	0,2%	2,1%	19,3%	28,8%	49,9%	0,8%	1,2%	
2007	49-75	641	17,3%	3,0%	16,4%	38,1%	20,9%	1,2%	0,3%	0,3%	2,5%	19,8%	33,3%	45,5%	1,2%	0,2%	
2007	49	249	18,1%	2,0%	17,3%	40,6%	17,7%	0,8%	0,8%	0,0%	2,8%	17,8%	34,5%	46,7%	1,0%	0,0%	
2007	50-54	316	18,0%	3,2%	17,1%	35,1%	21,8%	1,3%	0,0%	0,6%	2,8%	20,0%	32,8%	45,2%	1,6%	0,4%	
2007	55-59	27	18,5%	7,4%	3,7%	37,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	18,2%	36,4%	45,5%	0,0%	0,0%	
2007	60-64	23	13,0%	4,3%	8,7%	39,1%	34,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	45,0%	20,0%	35,0%	0,0%	0,0%	
2007	65-69	18	5,6%	0,0%	11,1%	55,6%	16,7%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	17,6%	41,2%	41,2%	0,0%	0,0%	
2007	70-74	8	0,0%	12,5%	37,5%	37,5%	12,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	25,0%	62,5%	0,0%	0,0%	
2007	> 74	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1990-2007	49	2.888	19,5%	4,2%	15,1%	37,0%	18,2%	0,8%	0,4%	1,4%	3,4%	45,6%	31,9%	18,0%	4,0%	0,4%	
1990-2007	50-54	4.990	18,3%	4,2%	16,1%	36,7%	18,4%	1,1%	0,4%	2,3%	2,4%	50,6%	33,0%	12,7%	3,2%	0,5%	
1990-2007	55-59	2.141	14,9%	5,5%	17,5%	37,8%	19,4%	1,0%	1,0%	2,8%	0,1%	62,1%	30,5%	2,9%	3,9%	0,5%	
1990-2007	60-64	2.423	13,2%	3,8%	18,3%	39,7%	18,9%	1,1%	0,9%	2,1%	1,9%	66,4%	26,6%	2,0%	4,6%	0,4%	
1990-2007	65-69	2.446	9,9%	4,0%	19,7%	41,8%	18,2%	1,3%	1,1%	3,0%	1,0%	68,4%	25,0%	1,6%	4,6%	0,4%	
1990-2007	70-74	669	9,0%	4,3%	21,5%	42,0%	21,2%	1,0%	0,4%	1,5%	-1,0%	65,7%	23,5%	4,2%	6,3%	0,2%	
1990-2007	> 74	22	4,5%	0,0%	22,7%	45,5%	13,6%	4,5%	0,0%	0,0%	9,1%	52,6%	31,6%	5,3%	10,5%	0,0%	
1990-2007	49-75	15.579	15,5%	4,3%	17,3%	38,4%	18,7%	1,1%	0,7%	2,2%	1,8%	57,7%	29,6%	8,2%	4,1%	0,5%	

nc: niet geclassificeerd / nc: not classified

Ns: negatieve sentinel node / Ns: negative sentinel node

3.4 B Tumorgrootteverdeling en lymfklierstatus screeningscarcinomen, vervolgscreeningen < 2,5 jaar 1990-2007

3.4 B Percent distribution of tumour size and lymph nodes of screen-detected carcinomas, subsequent screens <2,5 years 1990-2007														
Jaar	Leeftijd	Borstkankers	Tumorklasse/tumorgrootte in mm											
Year	Age	Breast cancers	Tumour class/tumour size in mm											
			Tis (DCIS)	T1a 1-5	T1b 6-10	T1c 11-20	T2 21-50	T3	T4	Tx	n-c	N0	N1	Nx
		N	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1990-1997	49-75	5.642	14,4%	4,1%	22,7%	36,8%	15,7%	0,9%	0,4%	2,3%	2,7%	71,8%	22,7%	0,0%
1998	49-75	1.918	15,4%	4,2%	20,5%	38,8%	16,9%	0,9%	0,2%	1,9%	1,3%	69,0%	24,5%	0,0%
1999	49-75	2.166	13,4%	4,7%	20,5%	40,5%	17,5%	0,7%	0,4%	1,0%	1,4%	67,4%	24,7%	0,0%
2000	49-75	2.478	13,0%	4,4%	21,9%	42,4%	16,1%	1,0%	0,4%	1,0%	-0,2%	65,4%	27,2%	0,0%
2001	49-75	3.066	13,9%	5,0%	20,4%	40,4%	16,8%	0,8%	0,7%	1,0%	1,1%	65,9%	27,8%	2,4%
2002	49-75	3.123	12,9%	4,5%	19,6%	42,0%	16,8%	1,0%	0,4%	1,2%	1,6%	44,7%	26,9%	2,5%
2003	49-75	3.352	13,3%	3,7%	18,3%	42,8%	16,3%	0,8%	0,2%	1,0%	3,6%	38,4%	26,9%	32,4%
2004	49-75	3.429	14,6%	4,6%	19,1%	43,2%	14,9%	0,9%	0,3%	0,9%	1,5%	35,1%	27,6%	34,4%
2005	49-75	3.469	14,1%	4,1%	19,3%	44,0%	16,0%	0,7%	0,1%	0,7%	1,0%	28,4%	25,3%	44,2%
2006	49-75	3.657	15,1%	4,5%	19,0%	43,3%	15,1%	0,7%	0,1%	1,0%	1,3%	20,8%	24,7%	51,7%
2007	49-75	4.013	14,9%	4,2%	18,8%	44,3%	14,6%	0,8%	0,1%	0,8%	1,5%	20,1%	23,9%	54,1%
2007	49	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	50-54	525	22,9%	3,8%	15,0%	40,6%	13,5%	1,1%	0,0%	1,3%	1,7%	17,9%	31,6%	48,2%
2007	55-59	841	15,6%	4,2%	17,8%	44,8%	15,3%	1,0%	0,1%	0,4%	0,8%	19,5%	26,5%	52,6%
2007	60-64	940	14,9%	4,4%	16,4%	46,2%	14,9%	0,7%	0,0%	0,9%	1,7%	19,5%	25,6%	52,2%
2007	65-69	876	13,0%	4,1%	20,7%	45,5%	13,7%	0,2%	0,2%	0,8%	1,7%	21,0%	20,6%	56,5%
2007	70-74	826	11,1%	4,6%	23,1%	42,4%	15,3%	1,0%	0,0%	0,8%	1,7%	21,4%	18,5%	58,8%
2007	> 74	5	0,0%	0,0%	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%	40,0%	20,0%
1990-2007	49	21	14,3%	0,0%	9,5%	38,1%	33,3%	0,0%	0,0%	4,8%	0,0%	61,1%	33,3%	0,0%
1990-2007	50-54	5.943	17,5%	4,6%	17,4%	38,8%	17,3%	0,8%	0,3%	1,4%	1,8%	46,5%	30,2%	19,4%
1990-2007	55-59	8.375	14,9%	4,8%	18,7%	41,9%	15,8%	1,0%	0,3%	1,2%	1,4%	45,8%	27,9%	22,3%
1990-2007	60-64	8.606	14,1%	4,1%	20,1%	42,0%	16,2%	0,8%	0,3%	1,1%	1,5%	48,4%	25,7%	22,0%
1990-2007	65-69	8.202	12,5%	4,0%	22,0%	42,0%	15,5%	0,8%	0,3%	1,3%	1,6%	49,8%	22,3%	23,7%
1990-2007	70-74	5.113	11,7%	4,2%	22,3%	43,0%	14,7%	0,6%	0,3%	1,0%	2,2%	39,9%	21,3%	35,5%
1990-2007	> 74	53	13,2%	3,8%	17,0%	43,4%	17,0%	1,9%	0,0%	0,0%	3,8%	47,7%	22,7%	20,5%
1990-2007	49-75	36.313	14,1%	4,3%	20,0%	41,6%	15,9%	0,8%	0,3%	1,2%	1,7%	46,6%	25,5%	24,0%
nc: niet geclassificeerd / nc: not classified														
Ns: negatieve sentinel node / Ns: negative sentinel node														

3.5 A Screeningscarcinomen en intervalkankers, eerste screeningen 1990-2004, 49-54 jaar

3.5 A Screen-detected breast cancers and interval cancers, initial screens 1990-2004, 49-54 years

Jaar en leeftijd		Bij screening <i>At screening</i>		Interval <i>Interval</i>		Verwijscijfer (Ref), sensitiviteit en specificiteit <i>Referral rate (Ref), sensitivity and specificity</i>	
Year and age		Jaar- verslagen <i>Annual reports</i>	Na koppeling <i>After linkage</i>	Totaal <i>Total</i>	<12	<24	
1990-1997	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	2.678	2.629	1.601	496	1.329	ref/1000 11,4
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	638.249	628.753		623.432	1.207.220	sens 66,4%
	Per 1000	4,2	4,2		0,8	1,1	spec 99,3%
1998	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	444	446	278	87	227	ref/1000 15,1
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	96.580	93.630		92.819	179.216	sens 66,3%
	Per 1000	4,6	4,8		0,9	1,3	spec 99,0%
1999	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	380	380	253	83	209	ref/1000 15,5
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	91.463	87.758		87.042	168.523	sens 64,5%
	Per 1000	4,2	4,3		1,0	1,2	spec 98,9%
2000	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	425	418	259	70	219	ref/1000 18,2
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	87.637	85.937		84.935	163.373	sens 65,6%
	Per 1000	4,8	4,9		0,8	1,3	spec 98,7%
2001	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	433	407	187	52	164	ref/1000 24,2
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	81.498	78.941		77.740	149.521	sens 71,3%
	Per 1000	5,3	5,2		0,7	1,1	spec 98,1%
2002	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	376	389	194	66	171	ref/1000 23,9
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	74.497	73.826		72.689	139.861	sens 69,5%
	Per 1000	5,0	5,3		0,9	1,2	spec 98,1%
2003	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	278	289	127	53	117	ref/1000 22,9
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	57.429	57.426		56.334	108.502	sens 71,2%
	Per 1000	4,8	5,0		0,9	1,1	spec 98,2%
2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	175	175	99	30	81	ref/1000 23,2
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	32.617	32.464		31.752	62.000	sens 68,4%
	Per 1000	5,4	5,4		0,9	1,3	spec 98,2%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	5.189	5.133	2.998	937	2.517	ref/1000 15,1
49-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	1.159.970	1.138.735		1.126.744	2.178.217	sens 67,1%
	Per 1000	4,5	4,5		0,8	1,2	spec 98,9%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	12.405	12.154	5.351	1.486	4.170	ref/1000 15,3
49-75	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	2.066.357	2.019.588		1.998.544	3.868.144	sens 74,5%
	Per 1000	6,0	6,0		0,7	1,1	spec 99,1%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	1.726	1.740	1.076	320	903	ref/1000 15,7
49	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	397.764	394.429		389.407	753.744	sens 65,8%
	Per 1000	4,3	4,4		0,8	1,2	spec 98,9%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	3.463	3.393	1.922	617	1.614	ref/1000 14,8
50-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	762.206	744.306		737.337	1.424.472	sens 67,8%
	Per 1000	4,5	4,6		0,8	1,1	spec 99,0%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	1.954	1.930	730	190	588	ref/1000 13,1
55-59	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	329.205	320.841		318.172	614.406	sens 76,6%
	Per 1000	5,9	6,0		0,6	1,0	spec 99,3%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	2.309	2.238	689	184	561	ref/1000 14,7
60-64	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	302.209	294.915		292.083	564.054	sens 80,0%
	Per 1000	7,6	7,6		0,6	1,0	spec 99,3%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	2.325	2.237	748	141	417	ref/1000 17,6
65-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	230.818	223.552		220.919	431.595	sens 84,3%
	Per 1000	10,1	10,0		0,6	1,0	spec 99,2%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	610	584	168	30	80	ref/1000 27,0
70-74	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	42.643	38.962		38.090	74.826	sens 88,0%
	Per 1000	14,3	15,0		0,8	1,1	spec 98,8%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	18	32	18	4	7	ref/1000 22,5
> 75	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	1.512	2.583		2.537	5.047	sens 82,1%
	Per 1000	11,9	12,4		1,6	1,4	spec 99,0%

3.5 B Screeningscarcinomen en intervalkankers, vervolgscreeningen < 2,5 jaar 1990-2004, 50-69 jaar

3.5 B Screen-detected cancers and interval cancers, subsequent screens < 2.5 year 1990-2004, 50-69 years

Jaar en leeftijd Year and age		Bij screening At screening		Interval Interval		Verwijscijfer (Ref), sensitiviteit en specificiteit Referral rate (Ref), sensitivity and specificity	
		Jaarver- slagen Annual reports	Na koppeling After linkage	Totaal Total	<12	<24	
1990-1997	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	16.796	16.645	9.875	2.939	8.305	ref/1000 9,1
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	4.247.477	4.141.607		4.105.105	7.952.917	sens 66,7%
	Per 1000	4,0	4,0		0,7	1,0	spec 99,5%
1998	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	1.733	1.691	1.041	309	871	ref/1000 8,1
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	457.815	443.865		441.023	852.306	sens 66,0%
	Per 1000	3,8	3,8		0,7	1,0	spec 99,6%
1999	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	1.864	1.885	1.193	330	984	ref/1000 8,7
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	475.488	462.902		459.725	891.016	sens 65,7%
	Per 1000	3,9	4,1		0,7	1,1	spec 99,5%
2000	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	1.878	1.888	1.154	331	1.010	ref/1000 9,5
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	461.076	454.786		450.959	869.255	sens 65,1%
	Per 1000	4,1	4,2		0,7	1,2	spec 99,5%
2001	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	2.098	2.055	1.018	344	908	ref/1000 11,6
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	471.124	458.385		453.723	873.801	sens 69,4%
	Per 1000	4,5	4,5		0,8	1,0	spec 99,3%
2002	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	1.871	1.917	968	310	856	ref/1000 11,3
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	427.735	426.985		422.761	815.792	sens 69,1%
	Per 1000	4,4	4,5		0,7	1,0	spec 99,3%
2003	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	1.514	1.570	705	262	646	ref/1000 11,5
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	350.684	350.712		346.669	670.039	sens 70,8%
	Per 1000	4,3	4,5		0,8	1,0	spec 99,3%
2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	854	866	469	131	405	ref/1000 11,5
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	185.722	184.051		178.784	350.436	sens 68,1%
	Per 1000	4,6	4,7		0,7	1,2	spec 99,3%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	16.796	16.645	9.875	2.939	8.305	ref/1000 9,1
50-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	4.247.477	4.141.607		4.105.105	7.952.917	sens 66,7%
	Per 1000	4,0	4,0		0,7	1,0	spec 99,5%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	18.719	18.574	10.632	3.121	8.866	ref/1000 9,4
49-75	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	4.554.732	4.443.347		4.401.913	8.530.648	sens 67,7%
	Per 1000	4,1	4,2		0,7	1,0	spec 99,5%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	17	8	7	1	6	ref/1000 5,5
49	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	6.707	3.195		3.173	5.609	sens 57,1%
	Per 1000	2,5	2,5		0,3	1,1	spec 99,7%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	3.257	3.215	2.686	869	2.343	ref/1000 8,6
50-54	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	1.124.134	1.090.727		1.082.321	2.096.041	sens 57,8%
	Per 1000	2,9	2,9		0,8	1,1	spec 99,4%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	4.414	4.376	2.758	841	2.369	ref/1000 8,4
55-59	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	1.202.692	1.172.877		1.162.544	2.250.903	sens 64,9%
	Per 1000	3,7	3,7		0,7	1,1	spec 99,5%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	4.669	4.630	2.353	679	1.986	ref/1000 9,2
60-64	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	1.057.166	1.032.039		1.023.145	1.981.251	sens 70,0%
	Per 1000	4,4	4,5		0,7	1,0	spec 99,5%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	4.456	4.424	2.078	550	1.607	ref/1000 10,5
65-69	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	863.485	845.964		837.095	1.624.722	sens 73,4%
	Per 1000	5,2	5,2		0,7	1,0	spec 99,5%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	1.893	1.896	750	175	542	ref/1000 13,8
70-74	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	298.593	294.332		289.461	563.792	sens 77,8%
	Per 1000	6,3	6,4		0,6	1,0	spec 99,3%
1990-2004	Borstkankers/ <i>breast cancers</i>	13	25	34	6	13	ref/1000 11,3
> 75	Vrouw(jaren)/ <i>women (woman-years)</i>	1.955	4.213		4.174	8.330	sens 65,8%
	Per 1000	6,6	5,9		1,4	1,6	spec 99,5%

Tabellen
Tables

- 4.1** Borstkankerincidentie 1989-2004
Breast cancer incidence 1989-2004
- 4.2** Primair borstsparende chirurgie (BST), primair mastectomie en niet-chirurgische primaire therapie, 1990-2004
Primary breast conserving therapy (BCT), primary mastectomy, and not surgical primary therapy, 1990-2004
- 4.3A/B** Adjuvante therapie na primaire chirurgie / Primaire behandeling DCIS, 1990-2004
Adjuvant therapy after primary surgery / Primary treatment DCIS, 1990-2004

4.1 Borstkankerincidentieel Breast cancer incidence 1989-2004

TNM-verdeling (%) TNM distribution (%)

Jaar Year	Regio's Regions	Leeftijd Age	Mid-year population	Invasief Invasive		In situ		Totaal Total		LCIS N	Tis %	T1a %	T1b %	T1c %	T2 %	T3 %	T4 %	Tx+nc %	Nsn %	N+	Nx %	M1 %
				N	/1000	N	/1000	N	/1000													
1990-																						
1997	9	< 50	42.021.983	19.975	0.5	1.198	0.0	21.173	0.5	170	5,7%	1,7%	9,0%	35,7%	33,5%	5,2%	4,6%	4,7%	51,2%	41,9%	2,7%	4,2%
1998	9	< 50	5.256.477	2.779	0.5	214	0.0	2.993	0.6	24	7,2%	2,4%	8,6%	33,8%	36,8%	4,5%	4,2%	2,6%	47,2%	43,1%	4,4%	5,3%
1999	9	< 50	5.253.710	2.885	0.5	209	0.0	3.094	0.6	37	6,8%	1,8%	8,9%	34,3%	36,7%	5,1%	4,5%	2,1%	47,1%	46,0%	2,5%	4,3%
2000	7	< 50	4.442.349	2.282	0.5	171	0.0	2.453	0.6	20	7,0%	2,0%	7,9%	34,0%	36,1%	5,7%	5,2%	2,2%	44,9%	48,4%	1,9%	4,8%
2001	7	< 50	4.468.025	2.457	0.5	183	0.0	2.640	0.6	16	6,9%	2,3%	7,9%	34,6%	37,1%	5,2%	4,0%	2,0%	44,0%	48,7%	3,1%	4,2%
2002	4	< 50	2.321.398	1.376	0.6	91	0.0	1.467	0.6	4	6,2%	2,2%	6,8%	36,2%	37,9%	5,0%	2,8%	2,9%	43,1%	51,9%	1,7%	3,3%
2003	3	< 50	1.555.508	936	0.6	57	0.0	993	0.6	3	5,7%	1,9%	10,6%	33,3%	38,1%	5,3%	2,7%	2,3%	48,0%	48,0%	1,1%	2,9%
2004	1	< 50	691.360	409	0.6	27	0.0	436	0.6	4	6,2%	1,6%	5,7%	36,9%	40,8%	5,5%	1,6%	1,6%	45,0%	50,1%	1,2%	3,7%
1990-																						
1997	9	50-69	11.718.975	33.960	2.9	2.802	0.2	36.762	3.1	181	7,6%	2,4%	12,5%	34,8%	29,1%	3,2%	5,8%	4,5%	57,3%	34,3%	3,6%	4,8%
1998	9	50-69	1.598.738	4.388	2.8	497	0.3	4.885	3.1	28	10,2%	3,1%	14,4%	35,4%	26,8%	3,0%	4,6%	2,6%	56,7%	32,8%	6,3%	4,2%
1999	9	50-69	1.616.866	4.570	2.8	481	0.3	5.051	3.1	34	9,5%	3,0%	14,3%	36,7%	27,0%	2,7%	4,6%	2,2%	58,4%	34,4%	3,0%	4,2%
2000	7	50-69	1.407.890	4.213	3.0	490	0.3	4.703	3.3	31	10,4%	3,1%	14,1%	37,7%	27,1%	2,4%	3,7%	1,5%	57,0%	36,4%	2,9%	3,7%
2001	7	50-69	1.441.030	4.463	3.1	522	0.4	4.985	3.5	36	10,5%	3,2%	13,9%	37,6%	27,0%	2,2%	3,9%	1,7%	54,6%	36,7%	4,5%	4,2%
2002	4	50-69	773.347	2.464	3.2	268	0.3	2.732	3.5	11	9,8%	3,2%	15,6%	37,8%	25,6%	2,5%	2,7%	2,9%	57,1%	37,3%	2,4%	3,2%
2003	3	50-69	527.943	1.564	3.0	168	0.3	1.732	3.3	4	9,7%	3,4%	14,9%	38,2%	26,8%	2,1%	2,9%	1,9%	61,0%	34,2%	1,9%	2,9%
2004	1	50-69	240.653	708	2.9	89	0.4	797	3.3	2	11,2%	2,3%	14,3%	38,0%	25,2%	4,4%	2,4%	2,3%	56,8%	37,1%	1,1%	4,9%
1990-																						
1997	9	> 69	6.807.937	21.844	3.2	773	0.1	22.617	3.3	37	3,4%	0,9%	4,7%	26,6%	40,5%	4,4%	13,5%	6,1%	50,1%	31,1%	11,3%	7,6%
1998	9	> 69	903.074	3.058	3.4	149	0.2	3.207	3.6	2	4,6%	1,2%	6,4%	27,2%	40,3%	3,8%	12,6%	4,0%	48,6%	31,0%	12,9%	7,5%
1999	9	> 69	907.487	3.560	3.9	206	0.2	3.766	4.1	5	5,5%	1,7%	9,2%	28,8%	36,1%	3,5%	11,6%	3,6%	54,5%	30,7%	8,1%	6,6%
2000	7	> 69	784.221	2.920	3.7	182	0.2	3.102	4.0	7	5,9%	2,1%	10,2%	31,7%	33,5%	3,0%	11,0%	2,7%	56,3%	30,6%	6,5%	6,5%
2001	7	> 69	794.366	2.957	3.7	183	0.2	3.140	4.0	2	5,8%	1,9%	9,2%	29,6%	36,0%	3,2%	10,7%	3,6%	55,5%	30,3%	7,8%	6,4%
2002	4	> 69	414.716	1.457	3.5	97	0.2	1.554	3.7	1	6,2%	1,7%	9,3%	29,2%	36,0%	3,2%	7,9%	6,5%	54,3%	30,8%	8,1%	6,8%
2003	3	> 69	293.422	939	3.2	51	0.2	990	3.4	0	5,2%	1,9%	10,2%	28,5%	38,5%	4,2%	7,6%	3,9%	53,0%	30,2%	9,3%	7,6%
2004	1	> 69	131.625	465	3.5	27	0.2	492	3.7	0	5,5%	1,8%	7,7%	29,3%	39,8%	3,7%	8,7%	3,5%	56,8%	31,0%	6,0%	6,2%
1990-																						
1997	9	00-99	60.548.895	75.779	1.3	4.773	0.1	80.552	1.3	388	5,9%	1,8%	9,4%	32,7%	33,5%	4,0%	7,7%	5,0%	53,6%	35,4%	5,6%	5,4%
1998	9	00-99	7.758.289	10.225	1.3	860	0.1	11.085	1.4	54	7,8%	2,4%	10,5%	32,6%	33,4%	3,6%	6,8%	3,0%	51,7%	35,1%	7,8%	5,5%
1999	9	00-99	7.778.063	11.015	1.4	896	0.1	11.911	1.5	76	7,5%	2,3%	11,3%	33,6%	32,4%	3,5%	6,8%	2,6%	54,2%	36,3%	4,5%	5,0%
2000	7	00-99	6.634.460	9.415	1.4	843	0.1	10.258	1.5	58	8,2%	2,5%	11,4%	35,0%	32,1%	3,4%	6,3%	2,0%	53,9%	37,5%	3,8%	4,9%
2001	7	00-99	6.703.421	9.877	1.5	888	0.1	10.765	1.6	54	8,2%	2,6%	11,1%	34,5%	32,1%	3,2%	5,9%	2,3%	52,2%	37,7%	5,2%	4,9%
2002	4	00-99	3.509.461	5.297	1.5	456	0.1	5.753	1.6	16	7,9%	2,5%	11,7%	35,1%	31,5%	3,3%	4,1%	3,9%	52,7%	39,3%	3,8%	4,2%
2003	3	00-99	2.376.873	3.439	1.4	276	0.1	3.715	1.6	7	7,4%	2,6%	12,5%	34,3%	32,9%	3,6%	4,1%	2,6%	55,3%	36,9%	3,7%	4,2%
2004	1	00-99	1.063.638	1.582	1.5	143	0.1	1.725	1.6	6	8,3%	2,0%	10,3%	35,2%	33,3%	4,5%	4,0%	2,4%	53,7%	38,7%	2,6%	5,0%

LCIS: lobulair carcinoma in situ (wordt als benigne aandoening beschouwd)

LCIS: lobular carcinoma in situ (not considered a malignant tumour)

Cursieve getallen: landelijk niet volledige gegevens

Numbers in *italic*: data not complete at national level

4.2			Primair borstsparende chirurgie (BST) Primary breast conserving therapy (BCT)										Primair mastectomie Primary mastectomy										Niet-chirurgische primaire therapie Not surgical primary therapy										Totaal Total	
Jaar Year	Regio's Regions	Leeftijd Age	RadioTh+		RadioTh-		Totaal Total		RadioTh+		RadioTh-		Totaal Total		Hormonale Th		RadioTh		ChemoTh		Anders		Totaal Total											
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%										
1990-																																		
1997	9	<50	7.111	40,8%	586	3,4%	44,2%		3.292	18,9%	5.106	29,3%	48,2%		148	0,9%	130	0,7%	398	2,3%	640	3,7%												
1998	9	<50	1.103	39,7%	163	5,9%	45,6%		446	16,1%	757	27,2%	43,3%		26	0,9%	1	0,0%	114	4,1%	168	6,0%												
1999	9	<50	1.150	39,9%	191	6,6%	46,5%		508	17,6%	763	26,4%	44,1%		18	0,6%	2	0,1%	111	3,8%	142	4,9%												
2000	7	<50	945	41,7%	117	5,2%	46,9%		445	19,6%	583	25,7%	45,4%		20	0,9%	3	0,1%	95	4,2%	58	2,6%												
2001	7	<50	1.013	41,8%	141	5,8%	47,6%		483	19,9%	625	25,8%	45,7%		14	0,6%	3	0,1%	89	3,7%	54	2,2%												
2002	4	<50	596	43,3%	105	7,6%	50,9%		253	18,4%	319	23,2%	41,6%		9	0,7%	1	0,1%	52	3,8%	41	3,0%												
2003	3	<50	422	45,1%	32	3,4%	48,5%		152	16,2%	267	28,5%	44,8%		4	0,4%	1	0,1%	25	2,7%	33	3,5%												
2004	1	<50	206	50,4%	15	3,7%	54,0%		51	12,5%	107	26,2%	38,6%		2	0,5%	1	0,2%	24	5,9%	3	0,7%												
1990-																																		
1997	9	50-69	11.422	38,2%	916	3,1%	41,3%		5.151	17,2%	9.996	33,4%	50,6%		837	2,8%	236	0,8%	391	1,3%	957	3,2%												
1998	9	50-69	1.899	43,3%	221	5,0%	48,3%		523	11,9%	1.344	30,6%	42,6%		77	1,8%	3	0,1%	90	2,1%	229	5,2%												
1999	9	50-69	1.922	42,1%	285	6,2%	48,3%		596	13,1%	1.357	29,7%	42,8%		78	1,7%	5	0,1%	134	2,9%	188	4,1%												
2000	7	50-69	2.008	48,1%	235	5,6%	53,7%		537	12,9%	1.168	28,0%	40,8%		59	1,4%	4	0,1%	101	2,4%	62	1,5%												
2001	7	50-69	2.119	48,1%	237	5,4%	53,5%		638	14,5%	1.114	25,3%	39,8%		77	1,7%	5	0,1%	121	2,7%	95	2,2%												
2002	4	50-69	1.296	52,6%	167	6,8%	59,4%		259	10,5%	568	23,1%	33,6%		33	1,3%	5	0,2%	70	2,8%	66	2,7%												
2003	3	50-69	878	56,1%	48	3,1%	59,2%		153	9,8%	393	25,1%	34,9%		24	1,5%	4	0,3%	32	2,0%	32	2,0%												
2004	1	50-69	412	58,2%	28	4,0%	62,1%		69	9,7%	154	21,8%	31,5%		16	2,3%	0	0,0%	23	3,2%	6	0,8%												
1990-																																		
1997	9	>69	2.530	13,2%	901	4,7%	17,9%		2.870	15,0%	8.910	46,4%	61,4%		2.796	14,6%	219	1,1%	106	0,6%	855	4,5%												
1998	9	>69	527	17,3%	152	5,0%	22,3%		383	12,6%	1.315	43,2%	55,8%		435	14,3%	11	0,4%	34	1,1%	188	6,2%												
1999	9	>69	733	20,6%	236	6,6%	27,3%		387	10,9%	1.454	40,9%	51,8%		512	14,4%	16	0,5%	31	0,9%	184	5,2%												
2000	7	>69	701	24,2%	189	6,5%	30,7%		314	10,8%	1.153	39,8%	50,6%		388	13,4%	12	0,4%	26	0,9%	117	4,0%												
2001	7	>69	649	22,2%	182	6,2%	28,4%		325	11,1%	1.218	41,7%	52,8%		405	13,9%	11	0,4%	25	0,9%	106	3,6%												
2002	4	>69	334	22,9%	85	5,8%	28,8%		129	8,9%	587	40,3%	49,1%		233	16,0%	4	0,3%	14	1,0%	71	4,9%												
2003	3	>69	195	20,8%	36	3,8%	24,6%		92	9,8%	381	40,6%	50,4%		167	17,8%	6	0,6%	7	0,7%	55	5,9%												
2004	1	>69	125	26,9%	12	2,6%	29,5%		48	10,3%	166	35,7%	46,0%		96	20,6%	2	0,4%	5	1,1%	11	2,4%												
1990-																																		
1997	9	totaal	21.063	31,7%	2.403	3,6%	35,3%		11.313	17,0%	24.012	36,1%	53,1%		3.781	5,7%	585	0,9%	895	1,3%	2.452	3,7%												
1998	9	totaal	3.529	34,6%	536	5,3%	39,8%		1.352	13,2%	3.416	33,5%	46,7%		538	5,3%	15	0,1%	238	2,3%	585	5,7%												
1999	9	total	3.805	34,6%	712	6,5%	41,1%		1.491	13,6%	3.574	32,5%	46,0%		608	5,5%	23	0,2%	276	2,5%	514	4,7%												
2000	7	totaal	3.654	39,1%	541	5,8%	44,9%		1.296	13,9%	2.904	31,1%	45,0%		467	5,0%	19	0,2%	222	2,4%	237	2,5%												
2001	7	total	3.781	38,8%	560	5,7%	44,5%		1.446	14,8%	2.957	30,3%	45,2%		496	5,1%	19	0,2%	235	2,4%	255	2,6%												
2002	4	totaal	2.226	42,0%	357	6,7%	48,8%		641	12,1%	1.474	27,8%	39,9%		275	5,2%	10	0,2%	136	2,6%	178	3,4%												
2003	3	total	1.495	43,5%	116	3,4%	46,8%		397	11,5%	1.041	30,3%	41,8%		195	5,7%	11	0,3%	64	1,9%	120	3,5%												
2004	1	totaal	743	47,0%	55	3,5%	50,4%		168	10,6%	427	27,0%	37,6%		114	7,2%	3	0,2%	52	3,3%	20	1,3%												

Cursieve getallen: landelijk niet volledige gegevens
Numbers in *italic*: data not complete at national level

4.3 A Adjuvante therapie na primaire chirurgie

4.3 A Adjuvant therapy after primary surgery

Jaar Year	Regio's Regions	Leeftijd Age	Totaal Total	Hormonale th. Hormonal th.		Chemotherapie Chemotherapy		Horm+chemoth. Horm+chemoth.		Tot. adjTh Tot. adjTh
			N	N	%	N	%	N	%	
1990-1997	9	<50	16.095	645	4,0%	5.374	33,4%	392	2,4%	39,8%
1997	9	<50	2.469	111	4,5%	993	40,2%	202	8,2%	52,9%
1998	9	<50	2.612	131	5,0%	1.061	40,6%	486	18,6%	64,2%
1999	9	<50	2.090	88	4,2%	649	31,1%	603	28,9%	64,1%
2000	7	<50	2.262	103	4,6%	627	27,7%	690	30,5%	62,8%
2001	7	<50	1.273	41	3,2%	335	26,3%	374	29,4%	58,9%
2002	4	<50	873	23	2,6%	155	17,8%	256	29,3%	49,7%
2003	3	<50	379	11	2,9%	87	23,0%	176	46,4%	72,3%
2004	1	<50								
1990-1997	9	50-69	27.485	8.437	30,7%	1.076	3,9%	284	1,0%	35,6%
1997	9	50-69	3.987	1.137	28,5%	388	9,7%	142	3,6%	41,8%
1998	9	50-69	4.160	1.161	27,9%	648	15,6%	243	5,8%	49,3%
1999	9	50-69	3.948	948	24,0%	525	13,3%	405	10,3%	47,6%
2000	7	50-69	4.108	945	23,0%	514	12,5%	478	11,6%	47,2%
2001	7	50-69	2.290	431	18,8%	290	12,7%	235	10,3%	41,7%
2002	4	50-69	1.472	141	9,6%	172	11,7%	201	13,7%	34,9%
2003	3	50-69	663	105	15,8%	94	14,2%	140	21,1%	51,1%
2004	1	50-69								
1990-1997	9	>69	15.211	6.117	40,2%	63	0,4%	16	0,1%	40,7%
1997	9	>69	2.377	1.084	45,6%	13	0,5%	7	0,3%	46,4%
1998	9	>69	2.810	1.273	45,3%	21	0,7%	9	0,3%	46,4%
1999	9	>69	2.357	968	41,1%	14	0,6%	4	0,2%	41,8%
2000	7	>69	2.374	957	40,3%	20	0,8%	10	0,4%	41,6%
2001	7	>69	1.135	426	37,5%	9	0,8%	3	0,3%	38,6%
2002	4	>69	704	240	34,1%	6	0,9%	2	0,3%	35,2%
2003	3	>69	351	143	40,7%	4	1,1%	4	1,1%	43,0%
2004	1	>69								
1990-1997	9	totaal	58.791	15.199	25,9%	6.513	11,1%	692	1,2%	38,1%
1997	9	totaal	8.833	2.332	26,4%	1.394	15,8%	351	4,0%	46,2%
1998	9	totaal	9.582	2.565	26,8%	1.730	18,1%	738	7,7%	52,5%
1999	9	totaal	8.395	2.004	23,9%	1.188	14,2%	1.012	12,1%	50,1%
2000	7	totaal	8.744	2.005	22,9%	1.161	13,3%	1.178	13,5%	49,7%
2001	7	totaal	4.698	898	19,1%	634	13,5%	612	13,0%	45,6%
2002	4	totaal	3.049	404	13,3%	333	10,9%	459	15,1%	39,2%
2003	3	totaal	1.393	259	18,6%	185	13,3%	320	23,0%	54,8%
2004	1	totaal								

Cursieve getallen: landelijk niet volledige gegevens
Numbers in italic: data not complete at national level

4.3 B Primaire behandeling DCIS

4.3 B Primary treatment DCIS

BST / RT- BCT / RT-		BST / RT+ BCT / RT+		Mastectomie Mastectomy		Overig Other		Totaal Total	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
274	26,7%	156	15,2%	565	55,1%	31	3,0%	1.026	
50	23,4%	39	18,2%	113	52,8%	12	5,6%	214	
67	32,1%	39	18,7%	95	45,5%	8	3,8%	209	
51	30,0%	43	25,3%	73	42,9%	3	1,8%	170	
58	27,9%	60	28,8%	87	41,8%	3	1,4%	208	
27	29,7%	29	31,9%	31	34,1%	4	4,4%	91	
10	17,5%	16	28,1%	31	54,4%	0	0,0%	57	
6	22,2%	11	40,7%	10	37,0%	0	0,0%	27	
772	31,9%	367	15,2%	1.173	48,5%	105	4,3%	2.417	
162	32,5%	140	28,1%	176	35,3%	20	4,0%	498	
160	33,3%	113	23,5%	190	39,5%	18	3,7%	481	
131	26,8%	181	37,1%	170	34,8%	6	1,2%	488	
106	21,3%	169	34,0%	212	42,7%	10	2,0%	497	
62	23,1%	111	41,4%	88	32,8%	7	2,6%	268	
20	11,9%	82	48,8%	62	36,9%	4	2,4%	168	
8	9,0%	45	50,6%	35	39,3%	1	1,1%	89	
200	30,5%	45	6,9%	364	55,6%	46	7,0%	655	
49	32,9%	20	13,4%	65	43,6%	15	10,1%	149	
73	35,4%	33	16,0%	89	43,2%	11	5,3%	206	
63	34,8%	40	22,1%	71	39,2%	7	3,9%	181	
46	26,3%	41	23,4%	80	45,7%	8	4,6%	175	
29	29,9%	28	28,9%	35	36,1%	5	5,2%	97	
9	17,6%	14	27,5%	23	45,1%	5	9,8%	51	
9	33,3%	10	37,0%	8	29,6%	0	0,0%	27	
1.246	30,4%	568	13,9%	2.102	51,3%	182	4,4%	4.098	
261	30,3%	199	23,1%	354	41,1%	47	5,5%	861	
300	33,5%	185	20,6%	374	41,7%	37	4,1%	896	
245	29,2%	264	31,5%	314	37,4%	16	1,9%	839	
210	23,9%	270	30,7%	379	43,1%	21	2,4%	880	
118	25,9%	168	36,8%	154	33,8%	16	3,5%	456	
39	14,1%	112	40,6%	116	42,0%	9	3,3%	276	
23	16,1%	66	46,2%	53	37,1%	1	0,7%	143	

Evaluatietabellen en begrippen

Evaluatietabellen

Voor de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek wordt gebruik gemaakt van geaggregeerde jaargegevens (evaluatietabellen) van de 9 regionale screeningsorganisaties. Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) voegt deze na controle op volledigheid en consistentie samen tot een landelijk bestand voor nadere analyse.

De A-tabellen bevatten gegevens op regionaal niveau over de organisatie van de screening, doelpopulatie, aantallen uitnodigingen met opkomst en non-participatie. Uitgangspunt voor de A-tabellen zijn de *uitnodigingen voor de in het verslagjaar geplande screeningsonderzoeken*. In de A-tabellen wordt een onderscheid gemaakt naar eerste en vervolgscreeningsronden. Vervolgscreeningsronden betreffen vrouwen die twee keer of vaker voor het bevolkingsonderzoek zijn uitgenodigd; dit is onafhankelijk van eventuele eerdere deelname.

De B-tabellen gaan uit van het *feitelijk aantal in het verslagjaar door de regio's uitgevoerde onderzoeken* en de daarop volgende screeningsuitslagen (verwijsadviezen, nadere diagnostiek, grootte en lymfklierstatus van de gedetecteerde borstkankers). De screeningsonderzoeken worden onderverdeeld in *eerste onderzoeken* (onafhankelijk van het aantal voorafgaande uitnodigingen) en *vervolgonderzoeken* waarbij het vorige onderzoek korter dan 2,5 jaar geleden heeft plaatsgevonden of vervolgonderzoeken met een interval van 2,5 jaar of langer.

Definitie leeftijd en doelgroep

De landelijke evaluatie houdt de leeftijdsindeling van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) aan, die uitgaat van de leeftijd op 1 januari van een bepaald jaar om 0.00 uur. De doelgroep was tot en met 1997 gedefinieerd als vrouwen die in het verslagjaar minstens 50 jaar en hooguit 69 jaar oud *worden*. Vanaf 1998 kwamen hier de vrouwen van 70 tot 75 jaar bij (3 screeningsronden). De huidige doelgroep bestaat uit alle vrouwen van '50-75' jaar; deze vrouwen *zijn* aan het begin van het verslagjaar op zijn minst 49 en hooguit 74 jaar oud – de leeftijd die voor evaluatiedoeleinden wordt aangehouden. Doordat screening zich niet stipt aan kalenderjaren houdt en vrouwen de mogelijkheid hebben hun afspraak te verzetten, komt het regelmatig voor dat vrouwen ook op 75-jarige leeftijd gescreend worden.

Opkomstpercentage

Uitgangspunt voor de berekening van het deelnamepercentage (opkomstpercentage) is het aantal verzonden uitnodigingen (exclusief herinneringsuitnodigingen, dus alleen de oorspronkelijke uitnodigingen). In de eerste screeningsronde is dit aantal gelijk aan het aantal vrouwen in de doelgroep op enkele vrouwen na van wie de uitnodiging achterwege wordt gelaten omdat vóór de daadwerkelijke verzending van de uitnodiging bekend is dat ze zijn overleden. In de vervolgronden (screeningsronde 2 en hoger) ontvangen relatief meer vrouwen geen uitnodiging: vrouwen die in een eerdere ronde om diverse redenen te kennen hebben gegeven niet meer uitgenodigd te willen worden, en, afhankelijk van het regionale uitnodigingsbeleid, ook vrouwen met een screenings- of intervalcarcinoom.

Dit betekent dat het aantal feitelijk voor een vervolgonderzoek uitgenodigde vrouwen kleiner is dan de doelgroep, en dat daardoor de opkomst in vergelijking met de uitnodigingen voor een eerste screeningsonderzoek iets in gunstige zin vertekend is.

Traceren van intervalkankers

De screeningsorganisaties laten jaarlijks volgens een protocol het bestand van de in een bepaald jaar gescreende vrouwen koppelen aan het bestand van de Regionale Kankerregistratie (RKR). In verband met het officiële screeningsinterval van 2 jaar kan deze koppeling pas in het derde jaar na afloop van het screeningsjaar (verslagjaar) plaatsvinden. Bij positieve overeenkomst van gekoppelde records wordt gecontroleerd of het inderdaad om een en dezelfde vrouw gaat en of er sprake is van een intervalcarcinoom dan wel van een screeningscarcinoom. Het betreffende mammacarcinoom wordt vervolgens in de RKR-database gemarkeerd met respectievelijk een code 'I' of 'S'. In geval van een intervalcarcinoom wordt tevens de periode in maanden sinds het laatste screeningsonderzoek vastgelegd.

Gegevens van vrouwen bij wie de borstkanker buiten het werkgebied van de screeningsregio is gediagnosticeerd, kunnen niet worden gekoppeld. Om die reden moet met een structurele onderrapportage van intervalcarcinomen rekening worden gehouden, die voor de centraal en de in de Randstad gelegen regio's in het algemeen iets groter zal zijn dan in de overige regio's. Hiervoor kan gedeeltelijk worden gecorrigeerd door vrouwen uit gemeenten, waarvan bekend is dat behandeling en diagnostiek voor een

belangrijk deel buiten de regio plaatsvinden, niet bij de koppeling te betrekken; dit is echter niet mogelijk voor individuele patiënten die zich elders laten behandelen.

Daarom is aan de regio's gevraagd om voor de groep gescreende vrouwen waarop de intervalcarcinomen betrekking hebben ook het aantal screeningscarcinomen te vermelden. Daarmee kan opnieuw een detectiecijfer worden berekend. Mocht dit lager zijn dan het bij de eerdere jaaropgave van het corresponderende jaar berekende detectiecijfer, dan kan dit een aanwijzing zijn voor een mogelijke onderrapportage van intervalcarcinomen.

In de toekomst zal de koppeling met een landelijk bestand van de kankerregistratie uitgevoerd worden, waardoor ook vrouwen getraceerd kunnen worden bij wie het intervalcarcinoom in een andere regio werd gediagnosticeerd.

Evaluatietabellen incidentie en therapie van borstkanker

Door de regionale kankerregistraties worden jaarlijks met hulp van de regionale screeningsorganisaties aparte evaluatietabellen voor gegevens uit de kankerregistratie ingevuld. De zogenaamde *C-tabellen* beschrijven de nieuwe gevallen van borstkanker (incidentie) naar leeftijd en naar een eventuele rela-

tie met het bevolkingsonderzoek ('screeningsrelatie'). De *D-tabellen* gaan over primaire en adjuvante therapie van mammacarcinomen, naar leeftijd en screeningsrelatie. Om te kunnen beoordelen of de geregistreerde borstkanker door de screening werd opgespoord of werd gediagnosticeerd bij een vrouw die ooit gescreend was (intervalcarcinoom), is koppeling van het bestand van het bevolkingsonderzoek aan dat van de kankerregistratie noodzakelijk (zie ook intervalkankers).

Aangezien de koppeling in de eerste plaats gericht is op het traceren van intervalkankers en hierbij het screeningsinterval van (minimaal) 2 jaar in acht dient te worden genomen, kunnen de C- en D-tabellen pas ongeveer drie jaar na het verslagjaar volledig worden ingevuld.

In tegenstelling tot de kankerregistratie gaat de landelijke evaluatie niet van de effectieve leeftijd bij diagnosestelling uit ('incidentiedatum' kankerregistratie), maar van de leeftijd die een vrouw op 1 januari, 0.00 uur, van een bepaald jaar heeft, in analogie met de overige evaluatietabellen. Daarnaast kan de door het LETB gebruikte definitie van mammacarcinomen iets afwijken van die van de landelijke kankerregistratie met betrekking tot enkele zeldzame morfologische typen.

The Dutch nation-wide breast cancer screening programme

The screening programme is co-ordinated by the Centre for Population Screening of the National Institute for Public Health and the Environment (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM*) and financed by the Ministry of Health, Welfare and Sport. Quality control and ongoing monitoring have been entrusted respectively to the National Expert and Training Centre for breast cancer screening (NETC) and the National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB). The nine screening regions, collaborations between a Comprehensive Cancer Centre and the area health services, are responsible for actually performing the screens. Each region boasts 1 to 5 central units where the films are read that have been made in the screening units.

The programme for women aged 50-69 years has been gradually implemented in the Netherlands during 1989-1997 and during 1998-2001 extended up to the age of 75. The personal data of the eligible women are provided by the municipal population registers (since 1996 fully computerised). Every two years, they get a personal invitation letter with a fixed appointment for a screen examination in one of the approx. 60, mostly mobile, screening units. Non-responding women are issued a reminder after two or three months. An initial screen consists of two-view mammography; in subsequent rounds, oblique views are standard while additional cranio-caudal views are taken only on indication (an estimated 30% of all subsequent screen examinations). The radiographer checks the films on the spot; if necessary, repeat or additional mammograms are made. All films are independently read by two radiologists, who must reach consensus to refer the woman for further clinical assessment. All the women examined receive the result of the screening in writing; in the event of a positive result, the general practitioner is informed in advance.

Evaluation data

The NETB annually collects regional tabulated data on invitations, attendance, screen examinations, referrals, assessment and screen-detected breast cancers including tumour stage. Data on interval cancers and breast cancer incidence and therapy are obtained after linking the regional files of screened women to the files of the regional cancer registry. Due to an inevitable delay in the cancer registry and because of the screening interval of 2 years, records of women screened in a certain calendar year cannot

be linked to cancer registry records earlier than in the third year after screening. For technical reasons the linkage procedure is carried out at regional level which may lead to some underreporting of interval cancers in women diagnosed and treated in another region than where screening took place. Statistics Netherlands provides data on breast cancer mortality annually.

Definitions

- *Age*
Women are eligible for the first time in the year when they will reach the age of 50, and for the last time when they will become 75. For the evaluation we generally use the age at January 1st of a given year, corresponding with ages 49 through 74 years.
- *Screening round and attendance*
The screening round corresponds with the number of invitations for screening of the individual woman regardless of her attendance at the previous round(s). The attendance rate is the proportion of women invited for screening who attended the programme as a result of this invitation.
- *Initial and subsequent screening examinations*
An initial screen is the first examination of the woman within the screening programme. Subsequent screens are broken down into examinations performed within 2.5 years of the previous screen (regular subsequent screen) and examinations after an interval of 2.5 years or longer.
- *Referral and detection rate*
Screen results are based on screen examinations performed in a certain time period, irrespective of the year of invitation. The referral rate is the proportion of screened women (per 1000) who get a recommendation for further clinical assessment. The detection rate is the number of referred women (per 1000 women screened) in whom breast cancer histologically has been confirmed, or who have been regarded and treated by the surgeon as having breast cancer.
- *Breast cancer, screen-detected and interval cancer*
Breast cancer is defined as primary malignant epithelial disorder of the mammary gland tissue,

including ductal carcinoma in situ; lobular carcinomas in situ are regarded as benign lesions. In case of a second breast cancer only the one with the worst prognosis (when simultaneously diagnosed) or the first one (when consecutively diagnosed) is taken into account. Tumour size and lymph node status are classified in accordance with the UICC guidelines. Per cent distribution of breast cancer size is based on all breast cancers, thus including ductal carcinoma in-situ and unclassified cancers. Screen-detected carcinomas are breast cancers diagnosed as a result of a screening examination. Interval cancers refer to breast cancers diagnosed in screened women during the interval between two screening rounds and where the diagnosis does not follow from the screening examination.

Interval cancer incidence rates are presented per 1000 woman-years follow-up of screened women, calculated from the date of the last screen to the date of diagnosis of interval cancer, to the date of the following screen or to the date of eventual death or departure from the region.

- *Expected results*

Expected results are based on outcomes of the MISCAN microsimulation model, serving as reference values for the national evaluation. The model simulates individual life histories in the absence of screening and calculates the changes after introduction of a screening programme in terms of mortality, life-years gained and cost-effectiveness.

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



UMC  **St Radboud**

Rotterdam 2009