

Verlaagt tweejaarlijkse screeningsmammografie de mortaliteit door borstkanker?

Duiding: B. Garmyn, Domus Medica Themaverantwoordelijke borstkankerscreening

Referentie: Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363:1203-10.

Klinische vraag

Wat is het effect van tweejaarlijkse screeningsmammografie op de mortaliteit door borstkanker bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar?

Achtergrond

Het is niet eenvoudig het effect van borstkankerscreening met mammografie in cijfers uit te drukken. Als we het effect willen bepalen op basis van observationeel onderzoek, vormt het vinden van vergelijkbare groepen vrouwen een belangrijke uitdaging. Bovendien veranderen de omgevingsfactoren in de loop van de jaren als we een bepaald cohort opvolgen. Zo worden vrouwen meer 'borst-bewust' en de technieken voor diagnose en behandeling verbeteren zowel in de screenings- als in de controlegroep¹. Dit zijn belangrijke confounders als we de effecten in de interventiegroep willen kwantificeren.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 40 075 vrouwen tussen 50 en 69 jaar, die tussen 1986 en 2005 de diagnose van borstkanker kregen (19 provincies in Noorwegen).

Onderzoekopzet

- prospectief cohortonderzoek
- per provincie werd tussen 1996 en 2005 een programma voor borstkankerscreening ingevoerd (tweejaarlijks aanbieden van een screeningsmammografie bij alle vrouwen tussen 50 en 69 jaar); uiteindelijk waren er zes regio's waarin het screeningsprogramma op ongeveer hetzelfde tijdstip werd ingevoerd
- aan elke regio koppelde men een historische cohort van tien jaar vóór de invoering van het screeningsprogramma (1986 tot 1996)
- uiteindelijk waren er vier groepen:
 - ~ vrouwen in een regio waarin het programma in de periode 1996-2005 is ingevoerd (screeningsgroep)
 - ~ vrouwen in een regio waarin het programma in de periode 1996-2005 nog niet is ingevoerd (controlegroep)
 - ~ vrouwen uit de screeningsgroep tijdens de periode 1986-1995
 - ~ vrouwen uit de controlegroep tijdens de periode 1986-1995
- zowel in de controlegroep als in de screeningsgroep werd het verschil in mortaliteit door borstkanker tussen de periode 1986-1995 en de periode 1996-2005 berekend.

Uitkomstmeting

- verschil in mortaliteit door borstkanker tussen de periode 1986-1995 en de periode 1996-2005 in de screeningsgroep, vergeleken met hetzelfde verschil in de controlegroep.

Resultaten

- daling van de mortaliteit in de screeningsgroep: van 25,3 per 100 000 persoonsjaren in de periode 1986-1995 naar 18,1 per 100 000 persoonsjaren in de periode 1996-2005 = daling van 7,2 overlijdens per 100 000 persoonsjaren = mortaliteitsreductie van 28%
- daling van de mortaliteit in de controlegroep: van 26 per 100 000 persoonsjaren in de periode 1986-1995 naar 21,2 per 100 000 persoonsjaren in de periode 1996-2005 = daling van 4,8 overlijdens per 100 000 persoonsjaren = mortaliteitsreductie van 18%
- als gevolg van screening was er dus een daling van 2,4 overlijdens per 100 000 persoonsjaren of een mortaliteitsreductie van 10%.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het invoeren van een screeningsprogramma de mortaliteit door borstkanker doet dalen, maar screening op zich zorgde slechts voor een derde van de mortaliteitsreductie.

Financiering van de studie: het Noorse kankerregister en de Noorse Research Council

Belangenconflicten van de auteurs: geen belangenvermenging door centra die zelf screening uitvoeren.

Methodologische beschouwingen

Omdat in Noorwegen het screeningsprogramma niet in alle provincies tegelijkertijd werd ingevoerd was het mogelijk om gelijktijdig een screeningsgroep te vergelijken met een controlegroep. Enerzijds kon worden gecorrigeerd voor confounders zoals verbetering van de behandeling en verbetering van de achtzaamheid voor borstkanker gedurende de observatieperiode. Anderzijds was een rechtstreekse vergelijking tussen beide groepen echter niet mogelijk omdat er vóór de invoering van het programma verschillen bestonden tussen de provincies in tijdsinterval tussen diagnose en sterfte door borstkanker en in sterftecijfers door borstkanker. Deze verschillen werden weggewerkt door per regio te vergelijken met historische cohorten.

Belangrijk is wel te melden dat, net zoals in alle eerder uitgevoerde RCT's, ook in deze studie niet werd gecontroleerd of vrouwen die waren uitgenodigd voor het screeningsprogramma ook daadwerkelijk werden gescreend. Men vergeleek alleen vrouwen die werden opgeroepen voor een screening en vrouwen die niet werden opgeroepen. Wat we wel weten is dat de participatiecijfers aan de hoge kant lagen (77%). Ook weten we niet hoeveel vrouwen in de regio's zonder screeningsprogramma 'opportunistisch' werden gescreend. Dit zou tot een onderschatting van het effect kunnen leiden, alhoewel dit volgens de auteurs te verwaarlozen is.

Resultaten in perspectief

Deze studie komt tot een sterftereductie van 28% in de gescreende groep. Deze effectgrootte bevindt zich binnen de range van 16% tot 36%, aangetoond in een systematische review van langlopende borstkankerscreeningsprogramma's in Australië, Canada, Denemarken, Finland, IJsland, Italië, Nederland, Spanje, Zweden en het V.K.¹. De auteurs van deze review vonden ook dat de mortaliteitsreductie bij vrouwen die zich minstens één keer effectief hadden laten screenen varieerde van 24% tot 48% (na controle voor selectiebias). Een derde van deze mortaliteitsreductie zou volgens hen toe te schrijven zijn aan de vooruitgang in adjuverende chemotherapie. Uit de hier besproken studie van Kalager et al. blijkt echter dat twee derde van de mortaliteitsreductie toe te schrijven is aan confounders zoals de toename van 'borst-bewustzijn', de betere diagnostische technieken, een betere staging, een betere behandeling in multidisciplinaire teams en betere chemotherapie. Ook werd het screeningsprogramma in Noorwegen aangevuld met een verbetering van de kwaliteit van zorg bij borstkanker. Hiertoe werden borstklinieken opgericht met ervaren multidisciplinaire teams. In tegenstelling hiermee werd er in Vlaanderen een screeningsprogramma opgestart zonder aan deze randvoorwaarden te voldoen. De resultaten van de studie van Kalager et al. kunnen dus niet zomaar naar de Belgische situatie geëxtrapoleerd worden.

Naast observationele onderzoeken zijn er ook heel wat gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd waarbij gerandomiseerd werd tussen uitnodiging en geen uitnodiging voor screeningsmammografie. Een systematische review van zeven RCT's² toonde aan dat een uitnodiging van vrouwen voor een screeningsmammografie in de leeftijdsgroep 50-70 jaar de sterfte aan borstkanker doet afnemen met 15% tot 20%. Deze relatieve mortaliteitsreductie vertaalt zich echter in een geringe absolute mortaliteitsreductie van slechts 0,05% voor de individuele vrouw. De auteurs maken

echter geen onderscheid tussen studies uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijdsgroep 40-50 jaar en studies uitgevoerd in de leeftijdsgroep 50-70 jaar. Volgens een recente systematische review van Nelson et al³ vermindert de absolute sterfte bij vrouwen tussen 50 en 59 jaar met 0,075% en bij vrouwen tussen 60 en 69 jaar met 0,2%.

Besluit Minerva

Deze cohortstudie van goede methodologische kwaliteit met correctie voor belangrijke confounders toont aan dat het invoeren van een screeningsprogramma met tweejaarlijkse mammografie de mortaliteit door borstkanker doet dalen bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar. Slechts een derde van het effect is toe te schrijven aan de screening zelf.

Voor de praktijk

De meeste richtlijnen bevelen algemene screening naar borstkanker aan bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar^{4,5}. Het aantal vrouwen dat moet gescreend worden om één overlijden te vermijden (NNS) ligt echter hoog⁵. Het voordeel van borstkankerscreening moet daarom afgewogen worden tegen het risico van vals-positieve testresultaten met bijkomende (nutteloze en dure) onderzoeken en ernstige ongerustheid als gevolg, het risico van vals-negatieve testresultaten (intervalkankers!) en de stralingsgebonden risico's van screeningsmammografie^{4,5}. De studie van Kalager et al. bevestigt het nut van screeningsmammografie bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar, maar suggereert dat het ook belangrijk is om vrouwen voor diagnostiek en behandeling van borstkanker door te verwijzen naar een ervaren team in een erkende borstkliniek.

Referenties

- Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009;45:1916-23.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37.
- Garmyn B, Govaerts F, Van de Vyver N, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. *Huisarts Nu* 2008;37:2-27.
- Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Borstkankerscreening. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2005 April. KCE Reports vol. 11A.