

Vrouwen met verhoogd risico van borstkanker screenen met mammografie én echografie?

- **Klinische vraag** Wat is de diagnostische waarde van mammografie én echografie vergeleken met mammografie alleen bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker?
- **Achtergrond** Een toegenomen densiteit van het borstklierweefsel zou voor een deel de ongunstige resultaten van borstkankerscreening bij vrouwen jonger dan 50 jaar op het vlak van globale mortaliteit en mortaliteit door borstkanker kunnen verklaren¹. In tegenstelling tot mammografie kan echografie kleine, niet verkalkte borstkankers opsporen en hoe dener het klierweefsel, hoe performanter de bijdrage van een screeningsechografie kan zijn^{2,3}. De diagnostische waarde van echografie in combinatie met mammografie in een populatie met verhoogd risico van borstkanker is nog niet onderzocht.

Analyse
L. Bleyen,
T. Poelman

Referentie
Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-63.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 2 725 vrouwen, mediane leeftijd van 55 jaar (25 tot 91 jaar), rekrutering tijdens jaarlijks routineonderzoek in één van de 21 centra (V.S.)
- inclusiecriteria: verhoogd risico van borstkanker (voorgeschiedenis van borstkanker of letsels met hyperplasie of carcinoma in situ, verhoogd risico van de modellen van Gail of Claus, BRCA 1 of 2 mutatie, thoracale, mediastinale of axillaire bestraling); dens tot zeer dens klierparenchym in minstens één kwadrant (vastgesteld op vorige mammografie)
- exclusiecriteria: tekens of symptomen van borstkanker, aanwezigheid van borstprothese, gemetastaseerd carcinoom, zwangere of zogende vrouwen, mammografie of echografie minder dan elf maanden geleden, recente ingreep aan de borst of NMR in de voorbije twaalf maanden, borst, huid- of in situ baarmoederhalskanker, vrouwen behandeld voor een andere kanker moesten ziektevrij zijn voor een periode van meer dan 5 jaar.

Onderzoeksofzet

- gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek
- mammografie gevolgd door echografie (n=1 340) versus echografie gevolgd door mammografie (n=1 372); onafhankelijke onderzoekers niet op de hoogte van de uitkomst van het eerst uitgevoerde onderzoek, interpretatie door derde persoon bij afwijkend resultaat van mammografie of echografie
- interpretatie van mammografie en echografie met de uitgebreide BI-RADS-classificatie
- indextest: positief indien **BI-RADS** ≥ 4 op mammografie en/of echografie

- gouden standaard: positief indien ductaal carcinoma in situ of invasief lobulair carcinoma op biopsie binnen 365 dagen of indien diagnose van borstkanker tijdens interview na één jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde met 95% BI, AUC van de **ROC-curve**.

Resultaten

- resultaten van 2 637 vrouwen; studie-uitval: 3,23%
- 40 vrouwen gediagnosticeerd met kanker (41 borstkankers); waarvan acht positief met mammografie + echografie, twaalf met mammografie alleen, twaalf met echografie alleen en acht (negen borsten) met geen van beide onderzoeken gevonden
- zie tabel.

Besluit van de auteurs

Het toevoegen van een bijkomende echografie aan een screeningsmammografie leidt tot de detectie van 1,1 tot 7,2 meer borstkankers per 1 000 vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker, maar doet ook het aantal vals-positieven gevoelig stijgen.

Financiering: de studie is gesponsord door de Avon Foundation en het National Cancer Institute, die niet betrokken waren bij de studie-opzet, het verzamelen, beheren, analyseren en interpreteren van de resultaten, en de voorbereiding en goedkeuring van het manuscript.

Belangenconflict: 9 van de 16 auteurs verklaren vergoedingen en/of uitrustingen te hebben ontvangen van firma's die beeldvormingsmateriaal verdelen.

Tabel. Aantal gevonden borstkankers/1 000 gescreende vrouwen, sensitiviteit, specificiteit, AUC van ROC, positieve en negatieve voorspellende waarde van mammografie+echografie versus mammografie alleen (met verschil tussen beide en p-waarde voor het verschil).

	Mammografie + echografie	Mammografie alleen	Verskil tussen mammografie + echografie en mammografie alleen
Aantal gevonden borstkankers/1 000 gescreende vrouwen	11,8 (8-16,6)	7,6 (4,6-11,7)	4,2 (1,1-7,2); p=0,003
Sensitiviteit	77,5 (61,6-89,2)	50 (33,8-66,2)	27,5 (9,5-45,5); p=0,003
Specificiteit	89,4 (88,1-90,5)	95,5 (94,6-96,3)	-6,12 (-7,2 tot -5); p<0,001
AUC van ROC	0,90 (0,83-0,95)	0,68 (0,53-0,80)	0,23 (0,10-0,35); p<0,001
Positief voorspellende waarde	10,1 (7,0-14,1)	14,7 (9,2-21,8)	0,65*; p=0,03
Negatief voorspellende waarde	99,6 (99,2-99,8)	99,2 (98,7-99,5)	2,08*; p=0,004
Aantonende kracht	7,7	11,1	
Ontkennende kracht	4	1,9	

*verschil weergegeven in odds ratio

Methodologische beschouwingen

Deze diagnostische studie is goed opgezet. De inclusie- en exclusiecriteria worden zeer goed beschreven. Het inclusie-criterium 'dens tot zeer dens klierparenchym in minstens één kwadrant (vastgesteld op vorige mammografie)' wordt echter niet nauwkeurig toegepast. Uiteindelijk had de studiepopulatie dus een zeer uiteenlopende borstdensiteit, wat tot een lagere performantie van de echografie kan geleid hebben². De gouden standaard is goed omschreven. De indextesten gebeurden bij alle deelnemers en de volgorde van uitvoeren was gerandomiseerd. Voor de interpretatie van echo- en mammografie gebruikten de auteurs de gevalideerde BI-RADS-schaal. Interpretatie gebeurde door speciaal daartoe opgeleide radiologen, onafhankelijk van elkaar en blind voor het resultaat van het eerste onderzoek. Wanneer één van de onderzoeken positief was, diende een andere radioloog dit te bevestigen om dan uiteindelijk te bepalen welk onderzoek of kortetermijnopvolging verder moest plaatsvinden. Het multicenter karakter vergroot de externe validiteit van deze studie.

Resultaten in perspectief

De resultaten van deze studie zijn indrukwekkend. Toevoeging van echografie aan mammografie deed de diagnose van borstkanker met maar liefst 55% toenemen (van 7,6 tot 11,8 per duizend). De sensitiviteit van mammografie + echografie bleek 27,5% hoger te zijn dan met mammografie alleen. In deze hoogrisicopopulatie lijkt het dus verdedigbaar om de klassieke screening met mammografie aan te vullen met echografie. De toename van de sensitiviteit ging echter gepaard met een verdubbeling van het aantal vals-positieven (van 116 met mammografie alleen tot 275 met mammografie + echografie). Mammografie + echografie leidde tot significant meer aanbevelingen voor biopsie (276 versus 84) terwijl 91,4% van de uitgevoerde biopsies omwille van een afwijkende echografie uiteindelijk goedaardig was. Deze toename van het aantal vals-positieven moeten we afwegen tegenover het feit dat met mammografie alleen acht gevallen van borstkanker op 1000 gescreende borsten gemist werden. Bij deze afweging houden we best ook rekening met het feit dat er ook met mammografie + echografie uiteindelijk nog drie vals-negatieven waren voor hetzelfde screeningsaantal. Het is in dit verband jammer dat

de auteurs niet onderzochten of vals-positieve resultaten geleid hebben tot fysieke en/of emotionele schade⁴. Men kan zich anderzijds wel afvragen of vrouwen met een dergelijk verhoogd risico (de helft had een voorgeschiedenis van borstkanker en de andere helft een familiale voorgeschiedenis) niet meer belang hechten aan een iets betere uitsluiting van de diagnose van borstkanker, ook al gaat dit gepaard met een belangrijke toename van het aantal vals-positieven⁵.

De vraag blijft of deze betere resultaten met mammografie + echografie zullen standhouden in volgende screeningsronden en of dit uiteindelijk de mortaliteit door borstkanker in deze risicopopulatie verder zal doen dalen. Het is bovendien jammer dat de auteurs de kosteneffectiviteit niet berekend hebben. In hun discussie vermelden ze wel de beperkingen van een bijkomend onderzoek met echografie zoals de belangrijke tijdsinvestering. Het gemiddelde tijdsbestek voor de echografie bedroeg in hun onderzoek immers 20 (2 tot 90 minuten) minuten.

Voor de praktijk

Deze studie heeft alleen betrekking op vrouwen met verhoogd risico. We kunnen de resultaten over screening met mammografie + echografie dus niet extrapoleren naar de algemene populatie met een lager initieel risico. De prevalentie van borstkanker in de algemene populatie bij vrouwen tussen 40 en 50 jaar is immers veel lager dan in deze hoogrisicopopulatie (0,04% versus 1,5%)⁴. De nakans om met mammografie + echografie één extra borstkanker te vinden zal daardoor in de algemene populatie zeer laag zijn. Ook het aantal vals-negatieven en vals-positieven zal, omwille van de moeilijkheidsgraad van echografie, nog toenemen in de algemene populatie. Bovendien dienen we rekening te houden met een toename van de screeningskosten (extra echografie + extra kosten voor de door de echo uitgelokte biopsies). Volgens de huidige richtlijnen heeft echografie dan ook uitsluitend een plaats als diagnostische techniek bij specifieke problemen: afwijkingen die tijdens de mammografie worden ontdekt, borstimplantaten, jonge vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven en voor het identificeren van palpabele tumoren die onzichtbaar zijn op de mammografie⁶.

● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat een gecombineerd onderzoek van mammo- en echografie bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker een hogere detectiegraad heeft dan mammografie alleen. Dit voordeel gaat gepaard met een toegenomen percentage van vals-positieven. De resultaten zijn bovendien niet geldig voor screening in de algemene populatie.



1. Mammographies et dépistage des cancers du sein : Dossier complet publié. *Rev Prescr* 2006;26:348-74.
2. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-75.
3. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001;221:641-9.

4. Is mammography + ultrasound better than mammography alone for high-risk women? [Comment] *J Fam Pract* 2008;57:508.
5. Kuhl CK. The "Coming of Age" of nonmammographic screening for breast cancer. [Comment] *JAMA* 2008;299:2203-5.
6. Carmyn B, Govaerts F, Van de Vyver N, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. *Huisarts Nu* 2008;37:2-27.