

Effect van screeningsmammografie op lange termijn (29 jaar)?

Analyse: B. Garmyn, Domus Medica Themaverantwoordelijke borstkankerscreening

Referentie: Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

Klinische vraag

Wat is het effect op lange termijn (29 jaar) van screeningsmammografie in vergelijking met usual care bij vrouwen van 40 tot 75 jaar?

Achtergrond

De Swedish Two-County Trial is de eerste RCT die een daling in mortaliteit door borstkanker na zeven jaar kon aantonen bij vrouwen tussen 40 en 74 jaar, die waren uitgenodigd voor screeningsmammografie¹. In deze nieuwe publicatie worden de resultaten na een periode van 29 jaar gerapporteerd.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 134 867 vrouwen tussen 40 en 75 jaar uit twee regio's in Zweden (Dalarna, vroeger Kopparberg genoemd, en Östergötland)
- exclusie van vrouwen met voorgeschiedenis van borstkanker.

Onderzoekopzet

- **clustergerandomiseerd**, gestratificeerd, gecontroleerd onderzoek
- 45 geografische clusters, stratificatie volgens socio-economische status
- screeningsgroep (n=77 080 vrouwen): uitnodiging voor single view screeningsmammografie (geen **dubbele lezing**), gemiddeld interval van 24 maanden voor vrouwen tussen 40 en 49 jaar en van 33 maanden voor vrouwen tussen 50 en 74 jaar
- controlegroep (n=55 985 vrouwen): usual care
- duur interventie: zeven jaar.

Uitkomstmeting

- verschil in mortaliteit door borstkanker tussen de groep die uitgenodigd werd voor screening (screeningsgroep) en de controlegroep na 29 jaar opvolging
- toewijzing van sterftes door borstkanker door zowel een Local Trial End Point Committee als een Swedish Overview Committee.

Resultaten

- aantal gevallen van borstkanker en borstkankersterfte (met incidentie) in de screenings- en controlegroep (zie tabel)
- verschil in mortaliteit door borstkanker tussen de groep die uitgenodigd werd voor screening (screeningsgroep) en de controlegroep:
 - ~ op basis van de data van het Local Trial End Point Committee: RR 0,69 (95% BI 0,56 tot 0,84; p<0,0001); winst van 42 levensjaren per 1 000 vrouwen uitgenodigd voor screening; NNS 414 vrouwen gescreend of 1 344 mammografieën uitgevoerd gedurende zeven jaar
 - ~ op basis van de data van het Swedish Overview Committee: RR 0,73 (95% BI 0,59 tot 0,89; p=0,002); winst van 34 levensjaren per 1 000 vrouwen uitgenodigd voor screening; NNS 519 vrouwen gescreend of 1 677 mammografieën uitgevoerd gedurende zeven jaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een uitnodiging voor screeningsmammografie leidt tot een sterke significante daling van de borstkankergerelateerde mortaliteit. Een evaluatie van de volledige impact van screening, in het bijzonder een schatting van de absolute winst en de number needed to screen vereist een follow-up van meer dan 20 jaar, omdat het vastgestelde aantal sterftes door borstkanker dat vermeden kan worden toeneemt in de tijd.

Tabel. Aantal gevallen van borstkanker en borstkankersterfte (met incidentie) in de screenings- en controlegroep (data van het Local Trial End Point Committee en het Swedish Overview Committee).

Gegevensbron	Groep (aantal vrouwen)	Aantal borstkankers	Aantal sterftes door borstkanker
Local Trial End Point Committee	Screeningsgroep (n=77 080)	1 426 (1,85%)	351 (0,45%)
	Controlegroep (n=55 985)	1 042 (1,86%)	367 (0,65%)
Swedish Overview Committee	Screeningsgroep (n=77 080)	1 439 (1,86%)	339 (0,44%)
	Controlegroep (n=55 985)	1 049 (1,87%)	339 (0,60%)

Financiering van de studie: Swedish National Board of Healthcare

Belangenconflicten: geen belangenvermenging gemeld; sommige auteurs zijn professioneel betrokken bij de organisatie van borstkankerscreening.

Methodologische beschouwingen

In het verleden zijn reeds belangrijke discussies gevoerd over de manier waarop gerandomiseerd moet worden in RCT's over borstkankerscreening. De eerste review van de Cochrane Collaboration wou dan ook geen rekening houden met de gegevens van de hier besproken RCT omwille van onduidelijkheden bij het randomisatieproces en de onzekerheid over de gelijkwaardigheid van de interventie- en de controlegroep². Na heftige kritiek vanuit epidemiologische hoek hebben Gøtzsche et al. de resultaten van deze RCT uiteindelijk toch opgenomen in hun Cochrane review. Het is dan ook intellectueel eerlijk deze discussie nu als gesloten te beschouwen.

Belangrijk bij dit soort studies is de betrouwbaarheid van de mortaliteitsgegevens. Het is niet altijd eenvoudig om de juiste doodsoorzaak te bepalen, zeker bij co-morbiditeit. De complexiteit van dit gegeven blijkt ook uit deze studie zelf waar twee verschillende resultaten worden weergegeven afhankelijk van de methodologie die werd gekozen voor het bepalen van de doodsoorzaak. Een Local (van de studie zelf) Trial End Point Committee, bestaande uit artsen van de departementen radiologie, heelkunde, oncologie en pathologie, maakte gebruik van gedetailleerde patiëntendossiers en autopsiegegevens om volgens strikte 'guidelines' de doodsoorzaak te bepalen. Een Swedish Overview Committee van alle Zweedse RCT's deed een beroep op de gegevens van het nationaal kankerregister en hanteerde verschillende in- en exclusiecriteria voor borstkankersterfte. Dat leidde tot een belangrijk verschil in aantal borstkankersterftes tussen de beide eindpuntbeoordelaars. Na een wetenschappelijke discussie over de kwaliteit van de data³ werd uiteindelijk een consensus over de in- en exclusiecriteria bekomen. Het verschil in aantal borstkankersterftes tussen het Local Trial End Point Committee en het 'consensus' Swedish Overview Committee bedraagt uiteindelijk minder dan 10%.

Resultaten in perspectief

In 2011 besprak Minerva een Noorse studie over de effectiviteit van tweejaarlijkse borstkankerscreening^{4,5}. Na tien jaar opvolging vonden de auteurs van deze studie een oorzaaksspecifieke sterftedaling van 28%. Volgens de auteurs was 2/3^{de} van de mortaliteitsreductie echter toe te schrijven aan **confounders** zoals de toename van 'borst-bewustzijn', de betere diagnostische technieken, een betere staging, een betere behandeling in multidisciplinaire teams en betere chemotherapie. Een meta-analyse (2009) van de lopende screeningsprogramma's toonde aan dat de effectgrootte van observationeel onderzoek zich binnen een range van 16% tot 36% bevindt. Een derde van deze mortaliteitsreductie zou volgens de reviewers toe te schrijven zijn aan de vooruitgang in adjuverende chemotherapie⁶.

De hier besproken Zweedse Two County Trial heeft de langst lopende follow-up van alle oorspronkelijke RCT's rond borstkankerscreening. Het oorspronkelijke rapport vermeldde na zeven jaar interventie een mortaliteitsreductie van 31%¹. Uit deze publicatie blijkt nu dat deze winst behouden blijft tijdens een opvolging tot 29 jaar na randomisatie. Deze relatieve mortaliteitsreductie vertaalt zich in een winst van 34 tot 42 levensjaren per 1000 vrouwen die gedurende zeven jaar uitgenodigd waren voor screening. Volgens de auteurs zijn deze resultaten nog een onderschatting van de echte performantie van mammografische screening omdat er niet is gecorrigeerd voor **lead time bias**. De meeste vermeden kanker doden waren immers tumoren die pas tien jaar later klinisch relevant zouden zijn.

Deze winst is wel merkbaar hoger dan in andere studies. In een recente update van de Cochrane review met 7 RCT's over borstkankerscreening blijkt dat een uitnodiging voor screeningsmammografie in de leeftijdsgroep 40-70 jaar de sterfte aan borstkanker doet afnemen met 15% tot 20%⁷. Dit verschil in effectgrootte met de Two County Trial kan te maken hebben met een verschil in studie-opzet, maar kan ook te wijten zijn aan verschillen in het volledige screeningsproces. Het is immers niet de mammografie op zich die de overlevingskansen bepaalt, maar wel de behandeling en de opvolging die volgt op de (vroeg)diagnose.

Het is jammer dat de onderzoekers van de Two-County Trial hun data niet hebben opgesplitst per leeftijdsgroep. Uit verschillende systematische reviews weten we immers dat het effect kleiner is bij vrouwen jonger dan 50 jaar^{7,8}. Ook was er een groter screeningsinterval dan in andere studies: 24 maanden voor de groep van 40 tot 49 jaar en 33 maanden voor de groep van 50 tot 74 jaar. Het is dan ook moeilijk om te extrapoleren naar de georganiseerde screening in Vlaanderen waar een interval van 24 maanden gebruikt wordt in de leeftijdsgroep van 50-70 jaar. De incidentie van borstkanker lag in de Two-County Trial ongeveer even hoog in de screeningsgroep (0,0185) als in de controlegroep (0,0186). Het aandeel overdiagnoses wordt door de auteurs geschat op de helft van het aantal vermeden borstkankersterftes⁹, en is dus met 12% een kleine fractie van het totaal aantal gevonden borstkankers. Dit is bijzonder laag, gegeven het feit dat men ook niet heeft gewerkt met dubbele lezing waardoor wellicht de specificiteit lager is dan bij de huidige programma's. Het lijkt er dus op dat de auteurs het probleem van overdiagnose geminimaliseerd hebben. In systematische reviews werd immers aangetoond dat één op drie tumoren die gevonden worden bij screening nooit klinisch relevant geworden zouden zijn^{7,10}. Wellicht is de berekening van de 'overdiagnose' in de Two-County Trial opnieuw stof voor methodologische discussies.

Besluit Minerva

De resultaten van deze RCT tonen aan dat een screeningsmammografie op lange termijn bij vrouwen tussen 40 en 75 jaar leidt tot een daling van de mortaliteit door borstkanker. Het is echter niet mogelijk om op basis van deze resultaten te bepalen welke groep vrouwen het meeste winst zal hebben met screening. Bovendien is de netto-winst van screeningsmammografie moeilijk te achterhalen, omdat ook andere elementen zoals behandeling en nabehandeling een rol spelen in de mortaliteitswinst.

Voor de praktijk

De meeste richtlijnen bevelen algemene screening naar borstkanker aan bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar^{11,12}. Het voordeel van borstkankerscreening moet wel 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^{11,12}. De langetermijnresultaten van de hier besproken Two-County Trial bevestigen de winst op het vlak van mortaliteit, maar deze studie voegt verder niets toe aan de bestaande richtlijnen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be