

# Borstkanker bij vrouwen: to screen or not to screen?

1 ALEXANDER FE, ANDERSON TJ, BROWN HK, et al. *14-years of follow-up from the Edinburg randomised trial of breast-cancer screening. Lancet* 1999; 353: 1903-8.

2 UK TRIAL OF EARLY DETECTION OF BREAST CANCER GROUP. *16-years mortality form breast cancer in the UK trial of early detection of breast cancer. Lancet* 1999; 353: 1909-14.

*Duiding: L. Bleyen, Centrum voor Preventie en Vroegtijdige Opsporing van Kanker, Universitair Ziekenhuis Gent.*



## *Eerste studie • Klinische vraag*

Kan een screeningsprogramma voor borstkanker bij vrouwen van 45 tot 64 jaar de mortaliteit door borstkanker reduceren?

### *Achtergrond*

In de Edinburgh-trial werden van 1978 tot 1981 vrouwen van 45 tot 64 jaar gerekruteerd (eerste cohort) en van 1982 tot 1985 vrouwen van 45 to 49 jaar oud (tweede en derde cohort). Eerder werden twee rapporten gepubliceerd van de resultaten na zeven en tien jaar follow-up van het eerste cohort. Door verschillen tussen de interventie- en controlegroep was interpretatie van de resultaten in het tweede en derde cohort niet mogelijk. Dit artikel beschrijft de resultaten van de trial na correctie van de vertekening en na veertien jaar follow-up van 270.000 **vrouwjaren**.

### *Bestudeerde populatie*

Vrouwen uit 87 huisartspraktijken in de stad Edinburgh werden in deze studie opgenomen. Van de 55.811 vrouwen die in aanmerking kwamen, werden er 54.654 gerandomiseerd in een interventiegroep (n=28.628) en een controlegroep (n=26.026). Vrouwen met een diagnose van borstkanker werden uitgesloten.

### *Onderzoeksopzet*

Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT). Randomisatie vond plaats op het niveau van de praktijk, zogenaamde **clusterrandomisatie**. De interventie bestond uit een jaarlijks klinisch borstonderzoek en een tweejaarlijkse mammografie. De vrouwen in de controlegroep kregen "normal medical care". De mortaliteit door borstkanker in elk van beide groepen werd vergeleken na standaardisatie voor socio-economische klasse van de gerandomiseerde huisartspraktijken. Uitkomsten werden berekend voor de totale populatie vrouwen en voor vrouwen die jonger dan 50 jaar waren op het moment dat zij voor het eerst aan de screening deelnamen.

### *Uitkomstmeting*

De mortaliteit door borstkanker was de primaire uitkomstmaat.

### *Resultaten*

Na veertien jaar follow-up van het eerste cohort waren er 323 doden ten gevolge van borstkanker (156 of 5,08 per 10.000 in de interventiegroep en 167 of 6,04 per 10.000 in de controlegroep); **rate ratio** 0,87 (95% BI 0,70-1,06). Na correctie voor socio-economische klasse was de rate ratio 0,79 (95% BI 0,60-1,02). Voor alle drie cohorten tezamen was de gecorrigeerde rate ratio 0,75 (0,48-1,18). Er werd geen voordeel aangetoond in de groepen vrouwen die voor hun 50ste jaar in het screeningsprogramma werden gerekruteerd; rate ratio 0,83 (95% BI 0,32-2,18) in het tweede cohort en rate ratio 0,50 (95% BI 0,11-2,23) in het derde cohort. De auteurs concluderen (*ondanks het gebrek aan statistische*

	<p><i>significantie, nvdv</i>) dat borstkankerscreening de mortaliteit verlaagt, ook bij vrouwen die jonger zijn dan 50 jaar bij aanvang van de screening.</p>
<i>Belangenvermenging/financiering</i>	<p>De “Edinburgh randomised trial” werd gefinancierd door de Cancer Research Campaign en het Schotse ministerie van Binnenlandse zaken en Volksgezondheid.</p>
<i>Tweede studie • Klinische vraag</i>	<p>Wat is het effect van mammografische screening en van borstzelfonderzoek op de mortaliteit door borstkanker?</p>
<i>Achtergrond</i>	<p>De “UK Trial of Early Detection of Breast Cancer” (TEDBC) werd in 1979 opgezet om het effect te meten van screening en borstzelfonderzoek. Dit artikel rapporteert de resultaten na zestien jaar follow-up.</p>
<i>Bestudeerde populatie</i>	<p>Vrouwen in de leeftijd van 45 tot 64 jaar werden in de studie gerekruteerd. In totaal werden 45.607 vrouwen in de screeningscentra opgevolgd gedurende gemiddeld 14,5 jaar. In de borstzelfonderzoekcentra werden 63.373 vrouwen gedurende gemiddeld 14,4 jaar opgevolgd. De controlecentra verwerkten 127.123 vrouwen met een gemiddelde follow-up duur van 14,7 jaar.</p>
<i>Onderzoeksopzet</i>	<p>Een niet-gerandomiseerd onderzoek. Acht centra in Engeland en Schotland deden mee aan de studie. De twee screeningscentra nodigden jaarlijks gedurende zeven jaar vrouwen uit voor alternerend een mammografie met klinisch onderzoek en alleen klinisch borstonderzoek. De twee borstzelfonderzoekcentra nodigden vrouwen uit om deel te nemen aan een educatieve sessie rond borstzelfonderzoek. Vrouwen die bij zelfonderzoek iets ontdekten, konden voor verdere opvolging in de centra terecht. Er waren vier vergelijkende centra (controlegroep).</p> <p>De geobserveerde borstkankermortaliteit werd vergeleken met de te verwachten mortaliteit die werd berekend uitgaande van geen verschillen tussen de acht centra. De vrouwen werden opgedeeld in leeftijdsgroepen met een interval van vijf jaar.</p>
<i>Uitkomstmeting</i>	<p>Mortaliteit door borstkanker was de primaire uitkomstmaat.</p>
<i>Resultaten</i>	<p>Het aantal doden door borstkanker in de screeningscentra was 360; na correctie voor leeftijd en “pretrial <b>standardised mortality rate</b>” (SMR) was vergeleken met de vergelijkende centra de <b>rate ratio</b> 0,73 (95% BI 0,63-0,84). In de borstzelfonderzoekcentra werden 661 doden door borstkanker geregistreerd; een gecorrigeerde rate ratio van 0,99 (0,87-1,12). De reductie in mortaliteit verschilde niet significant in de verschillende leeftijdsgroepen. In de screeningscentra werd een significante reductie van 30% vastgesteld voor vrouwen in de leeftijdsgroep 45-49 jaar (rate ratio 0,70 met 95% BI 0,57-0,86). De rate ratio voor vrouwen die 45 en 46 jaar waren bij eerste deelname aan het onderzoek, was 0,65 (95% BI 0,50-0,86), een reductie van 35%. De auteurs concluderen dat screeningsprogramma’s de mortaliteit voor borstkanker kunnen reduceren. Ook bij jongere vrouwen (45-46 jaar) is screening effectief; het effect wordt in deze leeftijdsgroep duidelijk na drie tot vier jaar.</p>
<i>Belangenvermenging/financiering</i>	<p>Deze studie werd uitgevoerd door The Cancer Screening Evaluation Unit met financiële steun van het UK Department of Health.</p>

## Bespreking

De extra dimensie die uitgaat van de Edinburgh-studie, omhelst vooral het effect van mammografische screening op de sterfte ten gevolge van borstkanker bij vrouwen uit de jongere leeftijdsgroep, de 45- tot 49-jarigen <sup>1</sup>. Hier werd een daling in sterfte verkregen van de grootteorde van 30% (95% BI 0,41-1,20) voor het eerste cohort en 25% (95% BI 0,48-1,18) voor alle cohorten tezamen. Een daling die statistisch niet significant is (een breed betrouwbaarheidsinterval) maar toch substantieel. Ook tonen de auteurs aan dat deze daling niet later optreedt, maar na eenzelfde periode als voor de oudere leeftijdsgroepen (zeven à acht jaar).

De auteurs vermelden twee essentiële vragen. Ten eerste: *hebben vrouwen die voor hun 50ste gescreend worden een lagere sterfte dan wanneer zij niet gescreend worden?* En ten tweede: *kan eenzelfde effect worden gezien als de screening wordt gestart vanaf de leeftijd van 50 jaar?* Volgens de auteurs is het antwoord op de eerste vraag positief: de sterfte bij gescreende vrouwen van jonger dan 50 jaar ligt lager dan wanneer ze niet gescreend worden. Het antwoord op de tweede vraag is meer genuanceerd en complexer. Gezien het effect – een daling in sterfte – pas na zeven tot acht jaar meetbaar is, zal het effect pas zichtbaar worden als deze groep vrouwen de leeftijd van 50 jaar heeft overschreden. Verder is de groep vrouwen bij wie de screening werd opgestart voor de leeftijd van 50 jaar, nogal klein en zijn de resultaten niet conclusief. In een andere publicatie van dezelfde auteurs blijkt echter dat een lagere mortaliteit werd gemeten bij vrouwen in hun 50ste levensjaar, waar borstkankerscreening werd opgestart vóór hun 50ste, in vergelijking met vrouwen die niet gescreend werden voor hun 50ste <sup>2</sup>. Dit wordt ook bevestigd door de auteurs van de UK Trial-publicatie <sup>3</sup>. Deze auteurs hebben daarenboven aangetoond dat uit de resultaten blijkt dat het effect van de screening bij de vrouwen jonger dan 50 jaar reeds zichtbaar werd na drie tot vier jaar. Het betreft hier echter geen gerandomiseerde studie en de resultaten dienen met de nodige voorzorg geïnterpreteerd te worden. Een overzicht van de follow-up van de gepoolde resultaten van de vier gerandomiseerde Zweedse studies levert een 20% significante daling op in de sterfte bij gescreende vrouwen tussen de 40 en 49 jaar <sup>4</sup>. Omwille van problemen met de opzet van elke trial echter kon een juiste berekening van het extra voordeel door te starten met screening op de leeftijd van 40 jaar niet worden uitgevoerd.

In het licht van de tegenstrijdige resultaten van overzichtstudies en meta-analyses wat de effectiviteit van borstkankerscreening bij vrouwen jonger dan 50 jaar betreft <sup>5-8</sup>, geeft deze studie ons nog geen antwoord op de vraag of borstkankerscreening nuttig en effectief is bij vrouwen jonger dan 50 jaar. De auteurs zelf geven toe dat zij wachten op de resultaten van daarvoor speciaal opgestelde gerandomiseerde studies zoals de UK Age Trial <sup>9</sup> die al loopt en de Eurotrial <sup>10</sup> die nog moet worden opgestart. De vraag blijft uiteraard: gaan deze studies ons het bevredigend antwoord geven, en indien ja, hoelang moeten we dan nog wachten voor de resultaten bekend en aanvaard worden?

In Vlaanderen zal borstkankerscreening, volgens de Europese richtlijnen, aangeboden worden aan vrouwen vanaf de leeftijd van 50 jaar en dit om de twee jaar. Enkel in een wetenschappelijk project in Gent worden vrouwen vanaf de leeftijd van 40 jaar uitgenodigd om deel te nemen aan een georganiseerde oproep van vroegtijdige opsporing van borstkanker <sup>11</sup>. De effectiviteit van borstkankerscreening bij deze vrouwen jonger dan 50

jaar zal in het jaar 2001, na een periode van tien jaar, geëvalueerd worden. De tussentijdse uitkomstindicatoren wijzen evenwel nu al in de richting van een daling in sterfte.

Concluderend kan worden gesteld dat vroegtijdige opsporing van borstkanker bij vrouwen boven de 50 jaar effectief en kosteneffectief is, op voorwaarde dat voldaan wordt aan de kwaliteitseisen van "Europa tegen kanker"<sup>12</sup>. Voor vrouwen jonger dan 50 jaar kan dit nog niet met zekerheid worden gesteld: de behaalde resultaten zijn nog te veel vatbaar voor verschillende interpretaties. Aangezien borstkankers bij deze groep jongere vrouwen minder frequent voorkomen, maar wel een grotere groeisnelheid en een hoger maligne potentieel hebben, wordt het concept "vroegtijdige opsporing" nog belangrijker. Bijkomende onderzoeken aan de screeningsmammografie, zoals het klinisch borstsonderzoek, de echografie en een hogere frequentie van screening (om de 12 tot 18 maanden) zullen nodig zijn om op bevolkingsniveau eenzelfde effect te bekomen als bij vrouwen vanaf 50 jaar. De vraag die dan zal worden gesteld, is of dit nog economisch verantwoord is. Op individueel vlak en bij hoog risico echter blijft een goede opvolging, zowel mammografisch als klinisch, verantwoord.

### Literatuur

- 1 ALEXANDER FE, ANDERSON TJ, BROWN HK, et al. *14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening*. *Lancet* 1999;353:1903-8.
- 2 ALEXANDER FE. *Edinburgh randomised trial of breast cancer screening*. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:31-6.
- 3 UK TRIAL OF EARLY DETECTION OF BREAST CANCER GROUP. *16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer*. *Lancet* 1999;353:1909-14.
- 4 LARSSON LG. *Controversies in screening with mammography*. *Acta Oncol* 1997;36:675-9.
- 5 KERLOKOWSKA K, GRADY D, RUBIN SM, et al. *Efficacy of screening mammography*. *JAMA* 1995;273:149-54.
- 6 GLAZIOU PP, WOODWARD AJ, MAHON CM. *Mammographic screening trials for women aged under 50. A quality assessment and meta-analysis*. *Med J Aust* 1995;162:625-9.
- 7 SMART CR, HENDRICK RE, RUTLEDGE JH, SMITH RA. *Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 Years*. *Cancer* 1995;75:1619-26.
- 8 FEIG SA. *Estimation of currently attainable benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years*. *Cancer* 1995;75:2412-9.
- 9 MOSS S. *A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40*. *J Med Screen* 1999;6:144-8.
- 10 ECKHARDT S, BADELLINO F, MURPHY GP. *UICC meeting on breast-cancer screening in pre-menopausal women in developed countries*. *Int J Cancer* 1994;56:1-5.
- 11 BLEYEN L, VAN LANDEGHEM P, PELFRENE E, et al. *Screening for breast cancer in Ghent, Belgium: First results of a programme involving the existing health services*. *Eur J Cancer* 1998;34:1410-4.
- 12 DE WOLF CJM, PERRY NM (eds). *European guidelines for quality assurance in mammography screening, 2nd edition*. European Commission, June 1996.



### Aanbeveling voor de praktijk

Ondanks het feit dat in borstkankerscreeningstrials statistische significantie niet altijd wordt bereikt, is er consensus dat borstkankerscreening effectief is bij vrouwen van 50 jaar en ouder. De effectiviteit van mammografische screening bij vrouwen van 45-49 jaar is nog onvoldoende duidelijk. Effectiviteit door middel van borstzelfonderzoek is niet aangetoond.

De redactie