



# Verhoogd risico van borstkanker na een fout-positieve screeningsmammografie: factoren waarmee men rekening moet houden

### Referentie

Mao X, He W, Humphreys K, et al. breast cancer incidence after a false-positive mammography result. *JAMA Oncol* 2024;10:63-70. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4519

### Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet;  
LabMeF, Université Libre de Bruxelles  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Bestaat er op lange termijn een verhoogd risico van borstkanker bij vrouwen met een fout-positieve mammografie in vergelijking met een controlegroep, verschilt dit risico naargelang de kenmerken van de persoon en bestaat er een verband tussen een fout-positieve mammografie en mortaliteit?

## Achtergrond

In 2014 analyseerde Minerva een systematische review van de Cochrane Collaboration, waaruit bleek dat systematische borstkankerscreening bij gezonde vrouwen tussen 39 en 74 jaar meer nadelen dan voordelen had (1). Dat noopte tot een herziening van het beleid voor borstkankerscreening via mammografie. Een duiding in Minerva van een gerandomiseerde studie ondersteunde deze analyse (3,4). De duider was destijds van mening dat zolang het programma in België bestond, ook al werd het nut ervan in twijfel getrokken, artsen hun patiënten grondig en duidelijk moesten informeren over de risico-batenverhouding van borstkankerscreening via mammografie zodat ze een weloverwogen beslissing konden nemen (5). In 2015 bleek er uit een andere duiding in Minerva, dit keer van een studie met weliswaar methodologische tekortkomingen, dat er geen statistisch significant verschil was op vlak van algemene angst en kwaliteit van leven één jaar na de bekendmaking van de screeningresultaten tussen patiënten met een fout-positief resultaat en patiënten met een negatief resultaat (6,7). In Europa schat men het percentage fout-positieve screeningsmammografieën op 2,5% bij de eerste mammografie en op 20% bij de tiende. In 2024 nam een Zweedse studie de langetermijnresultaten na een fout-positief mammografieresultaat onder de loep. Men linkte de gegevens van het mammografiescreeningsprogramma in Stockholm aan de Zweedse nationale registers (8).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: vrouwen tussen 40 en 74 jaar die tussen 1991 en 2017 een screeningsmammografie hadden ondergaan in de regio Stockholm
- exclusiecriteria: diagnose van borstkanker voor 1991
- totale populatie van 593 886 vrouwen met 2 635 668 screeningsdossiers; 45 213 vrouwen zonder borstkanker met een eerste fout-positief resultaat werden 1:10 vergeleken met een controlegroep van 452 130 vrouwen; de mediane leeftijd bedroeg 52 jaar (IQR, 42-59 jaar); bij de eerste mammografie waren de meeste vrouwen (64,6%) ouder dan 50 jaar, geboren in Zweden (77,1%) en hadden ze geen familiale voorgeschiedenis van borstkanker (92,3%).

## Onderzoeksoepzet

- vergelijkend cohortonderzoek op bevolkingsniveau in Zweden, uitgevoerd tussen 1 januari 1991 tot 31 maart 2020, waarbij gevallen met een eerste fout-positief resultaat en controles werden gematched op basis van leeftijd, kalenderjaar van de mammografie en screeningshistoriek (geen eerdere fout-positieve resultaten)
- vrouwen van 50 tot 69 jaar werden elke 2 jaar uitgenodigd voor een mammografie; van 2005 tot 2012 werden vrouwen van 40 tot 49 jaar elke 18 maanden uitgenodigd en na 2012, om de 2 jaar; ook na 2012 werden vrouwen van 70 tot 74 jaar uitgenodigd voor deelname aan de screening
- alle beelden werden gelezen door 2 radiologen die samen moesten beslissen of patiënten wel of niet moesten teruggeroepen worden; men classificeerde de resultaten met behulp van de BI-RADS-score (Breast Imaging Reporting and Data System)
- alle vrouwen die werden teruggeroepen ontvingen een brief binnen de week
- 99,3% van de gecontacteerde vrouwen reageerde op de brief, onder wie 90,0% binnen 27 dagen na de eerste mammografie; 25% onderging een vervolgbioptie.

## Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: incidentie en mortaliteit van borstkanker.

## Resultaten

- cumulatieve incidentie van borstkanker over 20 jaar: 11,3% (met 95% BI van 10,7% tot 11,9%) bij vrouwen met een fout-positief resultaat versus 7,3% (met 95% BI van 7,2% tot 7,%) in de controlegroep
  - gecorrigeerde HR van 1,61 (met 95% BI van 1,54 tot 1,68) voor vrouwen met een fout-positief resultaat (gecorrigeerd voor leeftijd en kalenderjaar van de mammografie, familiale voorgeschiedenis van borstkanker, opleidingsniveau)
  - interactie-analyses: meer risico van borstkanker afhankelijk van
    - leeftijd: HR van 2,02 (met 95% BI van 1,80 tot 2,26) bij vrouwen van 60 tot 75 jaar op het moment van de screening
    - lagere borstdensiteit: HR van 4,65 (met 95% BI van 2,61 tot 8,29)
    - wel of geen biopsie tijdens de opvolgingsfase: HR van 1,77 (met 95% BI van 1,63 tot 1,92) versus 1,51 (met 95% BI van 1,43 tot 1,60)
    - fout-positief resultaat aan de ipsilaterale zijde: HR van 1,92 (met 95% BI van 1,81 tot 2,04)
    - duur van opvolging: verhoogd risico tijdens de eerste 4 jaar van de opvolging (HR van 2,57 met 95% BI van 2,33 tot 2,85 tijdens de eerste 2 jaar; HR van 1,93 met 95% BI van 1,76 tot 2,12 na meer dan 2 tot 4 jaar)
    - tumorgrootte: verhoogd risico indien  $\geq 20$  mm met een HR van 1,78 met 95% BI van 1,64 tot 1,93 versus 1,47 met 95% BI van 1,38 tot 1,56
- mortaliteit: verhoogd risico van globale sterfte en sterfte aan borstkanker versus controlegroep met HR's van respectievelijk 1,07 (met 95% BI van 1,04 tot 1,11) en 1,84 (met 95% BI van 1,57 tot 2,15).

## Besluit van de auteurs

Vrouwen met een fout-positief resultaat bij mammografie hebben een verhoogde incidentie van borstkanker en mortaliteit waarbij het risico is toegenomen tot 20 jaar. Dat verhoogde risico blijkt afhankelijk te zijn van factoren zoals leeftijd, borstdensiteit, en het al dan niet uitvoeren van een biopsie tijdens de opvolgingsfase. Bovendien blijkt het risico van borstkanker verhoogd te zijn in de eerste jaren na een fout-positief resultaat bij mammografie.

## Financiering van de studie

Financiering vanwege de deelnemende overheidsinstanties, universiteiten en kankercentra.

## Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs verklaarde banden met de industrie.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

De auteurs bestudeerden het risico van fout-positieve mammografieën in het cohort van het 'Stockholm Mammography Screening program', en pasten de STROBE-richtlijnen (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) toe voor de uitvoering van cohortstudies. Ze includeerden alle vrouwen met een fout-positieve mammografie en koppelden hen aan controles (negatieve mammografieën) volgens een 1:10-ratio. We moeten opmerken dat er voor deze secundaire studie geen protocol beschikbaar was en dat de doelstellingen summier zijn gedefinieerd, zonder statistische analyses. Er werd een reeks gegevens opgevraagd uit regionale registers, zoals familiale voorgeschiedenis. De studie was dus verkennend van aard.

### Beoordeling van de resultaten

De studie toont aan dat tijdens de opvolging van een fout-positieve screeningsmammografie het risico van een diagnose van borstkanker, alsook de globale en specifieke mortaliteit is toegenomen in vergelijking met een als normaal beschouwde mammografie. Op basis van deze Zweedse gegevens, in overeenstemming met eerdere bevindingen en het goed functionerende Stockholm-programma, zou men patiënten kunnen motiveren om zich verder te laten screenen, vooral wanneer er risicofactoren aanwezig zijn zoals leeftijd van 60 tot 75 jaar, biopsie na terugroepen en een lage borstdichtheid. We moeten opmerken dat het percentage fout-positieven niet overal hetzelfde is: 2,5% bij de eerste screening in Zweden en Europa tegenover meer dan 10% in de Verenigde Staten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het extrapoleren van de resultaten van deze studie naar populaties met een verschillend percentage fout-positieve resultaten. De term 'fout-positief' kan worden opgevat als een niet-bevestigd vermoeden van kanker, maar kan ook duiden op andere goedaardige afwijkingen, waaronder mogelijk proliferatieve letsels die kunnen degenereren. Het artikel gaat niet in op deze aspecten, net zo min als op aspecten met betrekking tot angst na een fout-positief resultaat. Interessant is het hoge percentage van 99,3% personen dat men terugriep voor een herhaalmammografie. Angst lijkt dus geen belangrijke factor te zijn in het besluit om zich niet meer te laten screenen.

### Wat zeggen de richtlijnen voor klinische praktijken?

Er zijn geen richtlijnen voorhanden die specifiek ingaan op het probleem van fout-positieve mammografieën. De recente publicatie van de US Preventive Services Task Force wijst op het belang van een fout-positief mammografieresultaat als bron van ongerustheid bij vrouwen die worden gescreend (9). De Europese Unie nam het initiatief om een werkgroep op te richten, met name het European Commission Initiative on Breast Cancer, die momenteel online aanbevelingen ontsluit (10). We verwachten een document tegen eind 2025. De website biedt een lijst met internationale richtlijnen voor borstkankerzorg, maar bevat geen specifieke richtlijnen over screening.

## Besluit van Minerva

De auteurs komen in hun cohortstudie tot drie bevindingen met duidelijke klinische implicaties. Eerst en vooral moet men bij het individualiseren van een surveillanceprogramma voor vrouwen met een fout-positief resultaat bij mammografie, behalve het uitvoeren van een biopsie ook de leeftijd op het moment van de fout-positieve mammografie en de borstdensiteit in overweging nemen. Ten tweede kan een nauwgezette en intensieve monitoring tijdens de volgende twee screeningscampagnes bijzonder nuttig zijn. Ten derde moet men bewustwording van de ziekte op lange termijn bevorderen bij vrouwen met een fout-positief resultaat, om het verhoogde risico van borstkankerincidentie en -sterfte bij deze

vrouwen te helpen verminderen. Vrouwen met een fout-positieve screeningmammografie hebben een verhoogd risico om borstkanker te ontwikkelen en daaraan te overlijden, wat speciale aandacht vereist.

## Referenties

1. Michiels B. Screening naar borstkanker met mammografie. *Minerva Duiding* 15/03/2014.
2. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5
3. Lemiengre M. Nut van borstkankerscreening: toenemende onzekerheid. *Minerva Duiding* 15/07/2014.
4. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014;348:g366. DOI: 10.1136/bmj.g366
5. Poelman T. Heeft het huidige borstkankerscreeningsprogramma nog een toekomst? [Editoriaal.] *Minerva* 2014;13(6):66.
6. Henrard G. In welke mate hebben vals-positieve resultaten van screeningsmammografie negatieve psychologische gevolgen? *Minerva* 2015;14(1):4-5.
7. Tosteson AN, Fryback DG, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. *JAMA Intern Med* 2014;174:954-61. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.981
8. Mao X, He W, Humphreys K, et al. breast cancer incidence after a false-positive mammography result. *JAMA Oncol* 2024;10:63-70. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4519
9. US Preventive Services Task Force, Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, et al. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2024;331(22):1918-30. DOI: 10.1001/jama.2024.5534
10. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. European Commission, Issued on 11/2017. Available at: <https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>