

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21598>

Please be advised that this information was generated on 2021-02-26 and may be subject to change.

I.S.J.van Leeuwen-Cornelisse, medisch maatschappelijk werker, dr.F.H.Menko, klinisch geneticus, prof.dr.P.Meera Khan, moleculair geneticus, mw.E.J.Meijers-Heijboer, klinisch geneticus, mw.M.A.Nooy, internist, J.C.Oosterwijk, klinisch geneticus, dr.E.J.T.Rutgers, chirurg, C.Schaap, klinisch geneticus, R.H.Sijmons, klinisch geneticus, dr.H.F.A.Vasen, voorzitter, internist.

#### LITERATUUR

- 1 Vasen HFA, Devilee P. Periodiek onderzoek van families met een erfelijke predispositie voor mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2350-4.
- 2 King MC, Rowell S, Love SM. Inherited breast and ovarian cancer. What are the risks? What are the choices? *JAMA* 1993;269:1975-80.
- 3 Biesecker BB, Boehnke M, Calzone K, Markel DS, Garber JE, Collins FS, et al. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA* 1993;269:1970-4.
- 4 Evans DGR, Fentiman IS, McPherson K, Asbury D, Ponder BAJ, Howell A. Familial breast cancer [review]. *BMJ* 1994;308:183-7.
- 5 Offit K, Brown K. Quantitating familial cancer risk: a resource for clinical oncologists [review]. *J Clin Oncol* 1994;12:1724-36.
- 6 Lynch HT, Marcus JM, Watson P, Conway T, Fitzsimmons ML, Lynch JF. Genetic epidemiology of breast cancer. In: Lynch HT, Hirayama T, editors. *Genetic epidemiology of cancer*. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1989:289-332.
- 7 King MC. Genetic analysis of cancer in families. *Cancer Surv* 1990; 9:417-35.
- 8 Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovary cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52:678-701.
- 9 Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994;266:120-2.
- 10 Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
- 11 Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene BRCA2 to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-91.
- 12 Ottman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk of familial breast cancer. *Lancet* 1983;ii:556-8.
- 13 Houlston RS, McCarter E, Parbhoo S, Scurr JH, Slack J. Family history and risk of breast cancer. *J Med Genet* 1992;29:154-7.
- 14 Tulinius H, Sigvaldason H, Olafsdottir G, Tryggvadottir L. Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. *J Med Genet* 1992; 29:158-64.
- 15 Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73:643-51.
- 16 Henderson IC. Risk factors for breast cancer development. *Cancer* 1993;71:2127-40.
- 17 Eng C, Stratton M, Ponder B, Murday V, Easton D, Sacks N, et al. Familial cancer syndromes. *Lancet* 1994;343:709-13.
- 18 Bon-Martens MJH van, Verbeek ALM, Peeters PHM, Luning P, Werre JM. Een overzicht van de epidemiologie van borstkanker in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:287-91.
- 19 Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994;343:692-5.
- 20 Olsson H, Andersson H, Johansson O, Möller TR, Kristoffersson U, Wenngren E. Population-based cohort investigations of the risk for malignant tumors in first-degree relatives and wives of men with breast cancer. *Cancer* 1993;71:1273-8.
- 21 Thomas DB. Breast cancer in men [review]. *Epidemiol Rev* 1993; 15:220-31.
- 22 Tulinius H, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, Bjarnadottir K. Neoplastic disease in families of breast cancer patients. *J Med Genet* 1994;31:618-21.
- 23 Rookus MA, Leeuwen FE van. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994;344: 844-51.
- 24 Claus EB, Risch N, Thompson WD. Age at onset as an indicator for familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131:961-72.
- 25 Dupont WD, Page DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125:769-79.
- 26 Houlston RS, Lemoine L, McCarter E, Harrington S, MacDermot, Hinton J, et al. Screening and genetic counselling for relatives of patients with breast cancer in a family cancer clinic. *J Med Genet* 1992;29:691-4.
- 27 Lynch HT, Watson P. Genetic counselling in hereditary breast/ovarian cancer. *Lancet* 1992;339:1181.
- 28 Vogel VG, Yeomans A, Higginbotham E. Clinical management of women at increased risk for breast cancer [review]. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:195-210.
- 29 Dudok de Wit AC, Meijers-Heijboer EJ, Tibben A, Frets PG, Klijn JGM, Devilee P, et al. Effect on a Dutch family of predictive DNA-testing for hereditary breast and ovarian cancer [letter]. *Lancet* 1994;344:197.

Aanvaard op 1 februari 1995

## Borstkankerscreening na de leeftijd van 70 jaar: het effect op de borstkankersterfte

J.A.A.M.VAN DIJCK, A.L.M.VERBEEK, J.H.C.L.HENDRIKS EN R.HOLLAND

Bij het opzetten van het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker is besloten alleen vrouwen van 50 tot 70 jaar uit te nodigen voor mammografische screening. Vrouwen die 70 jaar en ouder zijn geworden, mochten

Zie ook de artikelen op bl. 421, 423, 439 en 445.

Katholieke Universiteit, faculteit der Medische Wetenschappen, afd. Epidemiologie en Academisch Ziekenhuis, Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek op Borstkanker, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.dr.J.A.A.M.van Dijck, epidemioloog; prof.dr.A.L.M.Verbeek, arts-epidemioloog; dr.J.H.C.L.Hendriks, radiodiagnost (tevens: afd. Radiodiagnostiek); dr.R.Holland, patholoog (tevens: afd. Pathologie). *Correspondentie-adres:* mw.dr.J.A.A.M.van Dijck.

op eigen initiatief blijven deelnemen. Met ingang van 1993 is vanwege kostenbesparing deze mogelijkheid echter stopgezet. Als argumentatie wordt de onzekerheid over de hoogte van de reductie van de borstkankersterfte door screening van oudere vrouwen aangevoerd. Ook zou voor deze groep vrouwen screening meer nadelen hebben, zoals een groter aantal persoonsjaren dat de patiënt moet leven met de wetenschap dat zij de ziekte

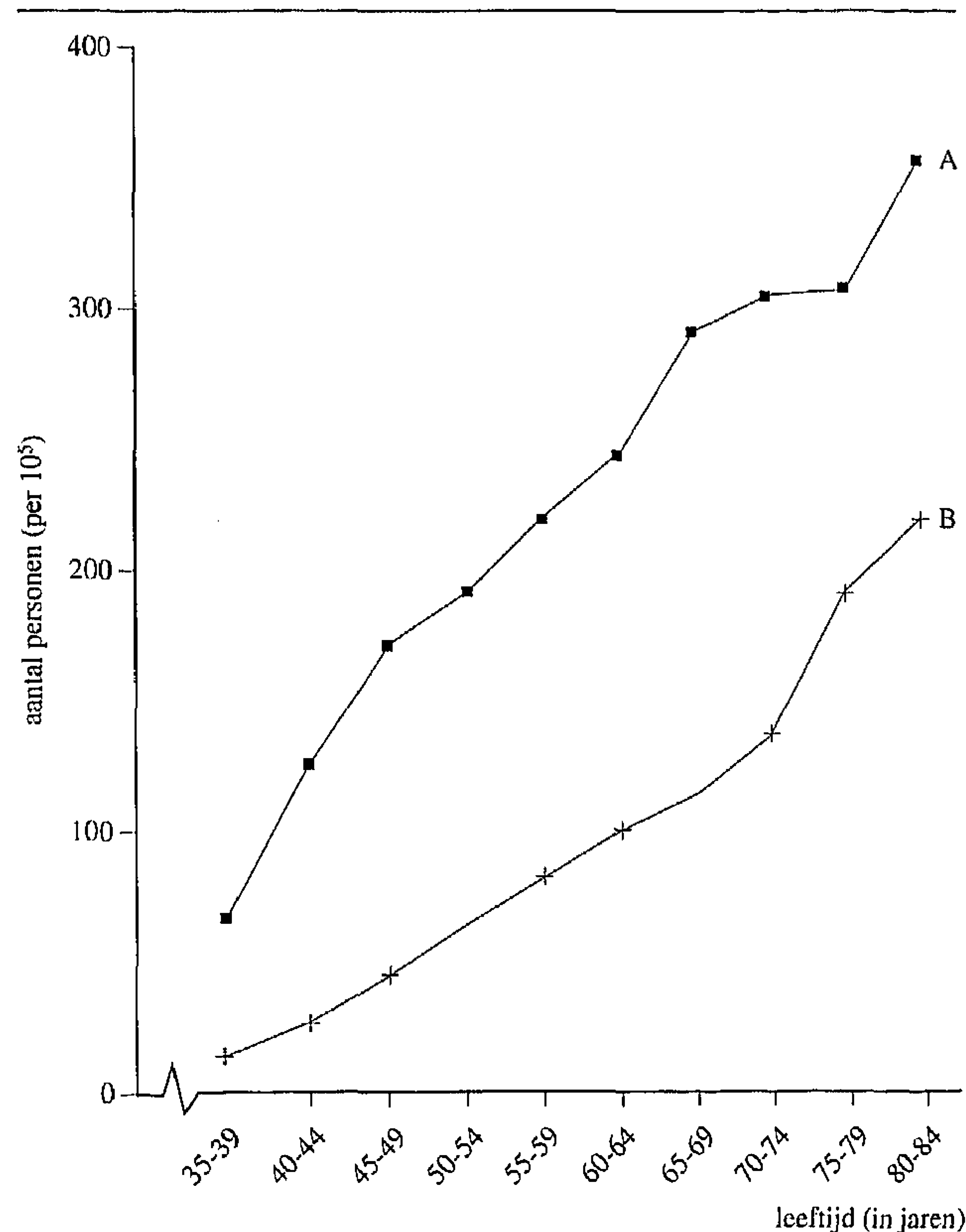
heeft.<sup>1</sup> Dit laatste geldt vooral voor bij screening ontdekte borstkankerpatiënten die door een andere aandoening overlijden vóór het tijdstip waarop zonder screening de diagnose zou zijn gesteld.

Ook in het buitenland is geen eenduidigheid omtrent de bovenste leeftijdsgrens waarop screening nog zinvol is. In de diverse landen variëren de richtlijnen van geen limiet tot een bovengrens van 64, 69, 74 of 84 jaar.<sup>2</sup> Een forum 'On breast cancer screening in older women' adviseert jaarlijks borstonderzoek en tweejaarlijkse mammografie tot de leeftijd van 75 jaar, met voortzetting tot 'op hoge leeftijd' voor vrouwen met een goede algemene levensverwachting.<sup>3</sup>

In dit artikel worden epidemiologische en biologische aspecten van borstkanker bij oudere vrouwen besproken. Ook worden de bevindingen van enige proefbevolkingsonderzoeken beschouwd, met name van het Nijmeegse screeningsprogramma, dat in 1975 van start ging met een tweejaarlijks mammografisch onderzoek voor vrouwen van 35-65 jaar en vanaf de tweede ronde in 1977 ook voor vrouwen boven de 65 jaar.

#### EPIDEMIOLOGIE

*Incidentie.* Al enige decennia stijgt in de gehele wereld de leeftijdspecifieke incidentie van borstkanker, vooral onder oudere vrouwen. Een extra stijging in de tachtiger jaren zowel in de V.S. als in Nederland wordt toegeschreven aan de toegenomen toepassing van de mammo-



Incidentie (A) en mortaliteit (B) betreffende borstkanker in Nederland, naar leeftijdsklasse, 1989.<sup>5</sup>

TABEL 1. Aantal nieuw gediagnostiseerde gevallen van borstkanker in Nederland in 1989 naar leeftijd bij diagnose; voorspelde aantallen voor de jaren 2000 en 2010

leeftijd bij diagnose (in jaren)	aantal nieuwe gevallen van borstkanker (%) in het jaar		
	1989*	2000†	2010†
< 50 jaar	2049 (25)	2371 (26)	2456 (23)
50-69	3392 (43)	3893 (42)	4775 (45)
≥ 70	2527 (32)	3021 (33)	3285 (31)
totaal	7968 (100)	9285 (100)	10.516 (100)

\*Bron: Netherlands Cancer Registry.<sup>5</sup>

†Het voor leeftijd specifieke incidentiecijfer van 1989 werd toegepast op de middenvariant van de bevolkingsprognose van het Centraal Bureau voor de Statistiek uit 1989.

grafie, waardoor meer tumoren worden opgemerkt.<sup>4</sup> In de figuur zijn respectievelijk het aantal nieuwe borstkankerpatiënten en het aantal sterfgevallen door borstkanker per 100.000 vrouwen in het jaar 1989 naar leeftijd weergegeven.<sup>5</sup> In dat jaar werd in Nederland de diagnose 'primaire invasieve borstkanker' bijna 8000 maal gesteld, waarvan 25% in de leeftijdscategorie jonger dan 50 jaar, 43% in de categorie 50-69 jaar en 32% in de categorie 70 jaar en ouder (tabel 1).<sup>5</sup> Vanwege de vergrijzing van de bevolking zal het aantal nieuw gediagnostiseerde gevallen van borstkanker verder groeien naar meer dan 11.000 in 2010.

Gesuggereerd is dat bij oudere vrouwen die regelmatig hebben deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek de incidentie van borstkanker zo laag is geworden, dat voortzetting van screening niet meer loont. Het tegendeel is echter af te lezen uit tabel 2, met detectiecijfers uit het Nijmeegse proefbevolkingsonderzoek. Bij eerste screening (voor vrouwen van 70 jaar en ouder was dat ronde 2, vanaf 1977) werden circa 10 carcinomen per 1000 gescreende vrouwen ontdekt. Hierna bleek het aantal zich te stabiliseren op gemiddeld 8 carcinomen per 1000 gescreende vrouwen.

*Levensverwachting.* Overlevingstafels van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) laten zien dat in 1991 de levensverwachting voor respectievelijk 70- en 80-

TABEL 2. Detectiecijfers van borstkanker uit het Nijmeegse screeningsprogramma voor vrouwen die bij uitnodiging 70 jaar of ouder waren

screeningsronde*	aantal gescreende vrouwen	aantal carcinomen ontdekt bij screening	detectiecijfer (per 1000 gescreenden)
2	2288	23	10,1
3	1783	12	6,7
4	1711	15	8,8
5	1672	11	6,6
6	1898	16	8,4
7	2069	17	8,2
8	1936	14	7,2
9	1274	12	9,4

\*Vrouwen van 70 jaar en ouder deden mee vanaf ronde 2 (1977); de rondes 3-9 betroffen vrijwel uitsluitend vervolgscreeningen.



jarige vrouwen ongeveer 15 en 8 jaar bedraagt. De levensverwachting is een weerspiegeling van de sterftekans op een bepaalde leeftijd, die mede afhankelijk is van eventueel aanwezige chronische aandoeningen. Voor een gezonde vrouw van 70 jaar kan daarom een langere levensduur worden verwacht dan de 15 jaar die voor alle 70-jarigen geldt.

#### BIOLOGIE

**Borstweefsel.** Het verouderingsproces gaat gepaard met fysiologische veranderingen in de borst; hierdoor wordt detectie met de mammografische screeningstest vergemakkelijkt. Het klierweefsel wordt in toenemende mate vervangen door vetweefsel. Aangezien vetweefsel minder straling absorbeert, wordt het contrast tussen het borstweefsel en de eventuele tumor groter en stijgt de sensitiviteit van het mammografische onderzoek. Tevens neemt de prevalentie van goedaardige borstaandoeningen af, waardoor de kans dat een nieuwe schaduw op het mammogram een aanwijzing voor een carcinoom is, toeneemt. Dit komt de specificiteit ten goede.

In tabel 3 staat de gemiddelde waarde voor een aantal karakteristieken van de Nijmeegse screeningsmammografie over de laatste 5 rondes weergegeven. Deze rondes betreffen vrijwel uitsluitend vervolgscreeningen. De sensitiviteit, uitgedrukt als het percentage van bij screening ontdekte carcinomen op de som van het aantal screenings- plus 'intervalcarcinomen' is iets hoger voor vrouwen van 70 jaar en ouder dan voor 50-69-jarigen (een 'intervalcarcinoom' is een carcinoom dat klinisch wordt gediagnostiseerd na een negatieve screening, doch vóór de volgende screening 2 jaar later). Deze bevinding geldt ook voor de voorspellende waarde van een positieve screeningsuitslag of biopsie. De specificiteit is nauwelijks anders.

**Tumorbiologie.** De biologische kenmerken van tumoren zijn bij oudere vrouwen prognostisch gunstiger dan bij jongere vrouwen. Allereerst komt dit door een betere histologische differentiatie en een hoger percentage tu-

moren met positieve oestrogeen- en progesteronreceptoren.<sup>6</sup> Bovendien is de groeisnelheid van borstkanker op oudere leeftijd lager. In de Nijmeegse gescreende patiëntenpopulatie werd de verdubbelingstijd van het volume berekend aan de hand van series mammogrammen. De mediane verdubbelingstijd was 80 dagen bij patiënten jonger dan 50 jaar bij diagnose, 157 dagen bij patiënten van 50-70 jaar en 188 dagen bij de nog oudere patiënten.<sup>7</sup> Als gevolg van de tragere tumorgroei, die mede de hogere sensitiviteit van de mammografie kan verklaren, kan dankzij screening de diagnose nog vroeger worden gesteld. Voor vrouwen van 50-70 is de vervroeging van de diagnose geschat op circa 3,5 jaar. Gezien het relatief kleine verschil in groeisnelheid tussen de leeftijdsklassen 50-69 en  $\geq 70$  jaar zal dit in de oudste leeftijdsklasse ongeveer 4 jaar zijn.

**Ziektespecifieke overlevingsduur.** In diverse onderzoeken wordt een kortere overleving gevonden voor de oudere borstkankerpatiënten.<sup>8,9</sup> Dit lijkt vooral een gevolg te zijn van het stadium waarin borstkanker wordt gediagnostiseerd. Oudere patiënten hebben vaker dan jongere patiënten een grote of reeds uitgezaaide tumor.<sup>5,8-10</sup> Ook wordt de overlevingsduur nadelig beïnvloed door de aanwezigheid van meerdere chronische aandoeningen en een mindere lichamelijke gezondheidstoestand.<sup>9,11</sup> Het effect van vroege diagnostiek kan zelfs verloren gaan bij borstkankerpatiënten met ernstige comorbiditeit, die een grote kans hebben te overlijden aan andere oorzaken dan borstkanker.<sup>11</sup> Hiernaast worden oudere borstkankerpatiënten minder vaak en minder uitgebreid geopereerd, en wordt hormonale therapie in plaats van radiotherapie als aanvullende behandeling vaker toegepast. Ook wordt bij hen vaker gekozen voor alleen hormonale behandeling.<sup>8,9,11</sup> De minder agressieve behandeling lijkt echter de ziektespecifieke overlevingsduur niet te beïnvloeden.<sup>9</sup>

Door de tragere groeisnelheid van borstkanker bij oudere vrouwen kan de diagnose vroeger in het ziekteproces worden gesteld. Indien hierdoor minder patiënten bij diagnose reeds positieve okselklieren hebben, zou de reductie van de sterfte door borstkanker groter kunnen zijn. Gezien de toegenomen sterfte door andere oorzaken is het echter mogelijk dat de levensverwachting hierdoor maar weinig zal toenemen. Maar ook bij onveranderde levensverwachting kan screening voordeel hebben voor de patiënt, zoals voor diens kwaliteit van leven. Hierbij denke men aan patiënten die zonder screening bij diagnose reeds metastasen zouden hebben, maar na screening zonder metastasen overlijden.

De tragere groei in combinatie met de kortere levensverwachting zal de omvang van de neveneffecten van screening echter nadelig beïnvloeden. Sommige vrouwen, bij wie zonder screening de diagnose 'borstkanker' niet zou zijn gesteld, omdat zij in de preklinische ziektefase overlijden aan een andere oorzaak dan borstkanker, zullen door de screening wel met de diagnose 'borstkanker' worden geconfronteerd en zelfs worden behandeld. Hierdoor neemt het aantal jaren met overbodige kennis van de ziekte borstkanker toe; het is mogelijk zelfs groter dan het aantal gewonnen levensjaren.

TABEL 3. Resultaten (in %) van het Nijmeegse proefbevolkingsonderzoek naar borstkanker voor 2 leeftijdsklassen

resultaat*	leeftijd bij oproep (in jaren)	
	50-69	$\geq 70$
detectiecijfer voor screeningscarcinoom	0,36	0,81
incidentie van 'intervalcarcinoom'†	0,21	0,33
verwijscijfer	0,62	1,22
sensitiviteit programma‡	62,4	70,1
specificiteit programma	99,7	99,6
positief-voorspellende waarde van verwijzing	59,0	68,3
positief-voorspellende waarde van biopsie	70,4	79,8

\*Gemiddelde resultaten over de screeningsronden 4-9 (voor 'sensitiviteit' en 'intervalcarcinoom' over de rondes 4-8).

†'Intervalcarcinoom': tumor gediagnostiseerd binnen 2 jaar na de laatste screening-met-negatieve-uitslag. Intervalcarcinomen weergegeven als percentage van het aantal negatieve screeningen.

‡Sensitiviteit: (aantal screeningscarcinomen)/(aantal screeningscarcinomen + aantal intervalcarcinomen).



ONDERZOEKEN NAAR HET EFFECT VAN SCREENING

In diverse proefprojecten is het effect van mammografische screening op de sterfte door borstkanker onderzocht. Vele malen zijn deze onderzoeken op hun waarde bekeken. Vrijwel steeds is geconcludeerd dat voor vrouwen van 50 tot 70 jaar mammografische screening effectief is, al dan niet in combinatie met palpatie, en met een interval van 1 of 2 jaar.<sup>12-15</sup> Onder de uitgenodigde vrouwen wordt de reductie van de sterfte door borstkanker geschat op 23 tot 40%<sup>12-14</sup> en onder deelnemers aan het programma zelfs op 39-45%.<sup>13</sup> In de spaarzame overzichtsartikelen betreffende screening van oudere vrouwen wordt geconcludeerd dat screening waarschijnlijk effectief is tot de leeftijd van 75 jaar, maar dat meer onderzoek noodzakelijk is om dit te onderbouwen.<sup>15 16</sup>

In tabel 4 zijn de belangrijkste kenmerken en bevindingen vermeld van de Nederlandse proefprojecten en van buitenlandse onderzoeken met resultaten voor vrouwen van 70 jaar en ouder. Alle resultaten wijzen in de richting van een gunstig effect van screening ook boven

de leeftijd van 70 jaar, hoewel, waarschijnlijk ten gevolge van de relatief kleine aantallen gescreende oudere vrouwen, deze resultaten niet statistisch significant zijn. Hierbij dient men te bedenken dat leeftijd is gedefinieerd ofwel als leeftijd bij de start van het programma ofwel als leeftijd bij de diagnosestelling. Dit is niet eenduidig te koppelen aan de leeftijd bij screening, waardoor de berekende reductie van de sterfte door borstkanker in de leeftijdsklasse 50-69 jaar bij aanvang van een programma deels het gevolg zal zijn van screening op oudere leeftijd, bijvoorbeeld van 55-74 jaar.

Verder laat de wijze waarop de screeningsgeschiedenis wordt geanalyseerd te wensen over. In de gerandomiseerde onderzoeken wordt de reductie van sterfte door borstkanker onder de uitgenodigde vrouwen vergeleken met die onder de niet-uitgenodigde vrouwen.<sup>17 18</sup> Deze reductie is dan afhankelijk van het deelnamepercentage. De sterftereductie onder de daadwerkelijk gescreende vrouwen bedraagt een paar procent meer.

De vermelde patiënt-controleonderzoeken analyseren het effect van 'ooit gescreend' versus 'nooit ge-

TABEL 4. De belangrijkste bevindingen van de Nederlandse proefprojecten voor borstkankerscreening en van buitenlandse onderzoeken voor vrouwen van 70 jaar en ouder

onderzoek	begin-jaar screening	opzet	screenings-test*	screenings-interval (in jaren)	eindpunt	follow-up-duur (in jaren)	leeftijd bij aanvang	risicoratio (95%-BI)
'Two county trial' Zweden <sup>17</sup>	1977	gerandomiseerd 77.000 vrouwen uitgenodigd 56.000 controle- personen	mammografie (obl)	2-3	overlijden aan borst- kanker	8	50-59 60-69 70-74 totaal: 40-70	0,60 (0,40-0,90) 0,65 (0,44-0,95) 0,70 (0,47-1,27) 0,70 (0,55-0,88)
overzicht 4 Zwedse trials <sup>18†</sup>	1976-1982	gerandomiseerd 157.000 vrouwen uitgenodigd 126.000 controle- personen	mammografie (obl of cc plus obl)	1,5-3	overlijden met borst- kanker	5-13	50-59† 60-69† 70-74‡ totaal: 40-74	0,71 (0,57-0,89) 0,71 (0,56-0,91) 0,94 (0,60-1,46) 0,76 (0,66-0,87)
Nijmegen <sup>19</sup>	1975	30.000 Nijmeegse vrouwen uitgeno- digd, patiënt- controleonderzoek	mammografie (obl)§	2	overlijden aan borst- kanker	7	50-64 ≥ 65 totaal: ≥ 35	0,26 (0,10-0,67) 0,81 (0,23-2,75) 0,51 (0,26-0,99)
Utrecht <sup>20</sup>	1974	21.000 Utrechtse vrouwen uitgeno- digd, patiënt- controleonderzoek	xerografie (cc plus lat) en palpatie	1, 1,5, 2 en 4	overlijden aan borst- kanker	11	60-64 totaal: 50-64	0,38 (0,18-0,83) 0,52 (0,32-0,83)
BCDDP <sup>21</sup>	1973	283.222 vrijwil- ligsters, cohort- onderzoek	mammografie (cc plus lat) en palpatie	1	overlijden aan borst- kanker	9	50-59 60-74 totaal: 35-74	0,76 (?) 0,74 (?) 0,80 (?)
'Duke tumor registry' <sup>22</sup>	geen georga- niseerde screening	geen georganiseer- de screening patiënt- controleonderzoek	elk 'screen- ings'-mammo- gram		metastasen van borst- kanker	7	≥ 60¶	0,73 (0,25-2,14)

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval; BCDDP = 'Breast cancer detection demonstration project'; ? = onbekend.

\*Aanduidingen onder 'mammografie': obl = medio-latero-oblique opname; cc = craniocaudale opname; lat = laterale opname.

†Inclusief de 'Two county trial'.<sup>17</sup>

‡Uitsluitend afkomstig uit de 'Two county trial'.<sup>17</sup>

§Tot en met screeningsronde 3 laterale opnamen.

||Vijf screeningsonderzoeken met telkens een ander interval.

¶Leeftijd bij diagnose.

screenend'.<sup>19 20 22</sup> 'Ooit gescreend' kan echter betekenen dat de screening jaren vóór de diagnose plaatsvond, waardoor een eventueel effect minder wordt.

Tot slot kan misclassificatie van de uitkomstmaat, 'overlijden aan borstkanker', van invloed zijn. Oudere vrouwen hebben vaker meerdere ziekten, waardoor het moeilijker is de precieze doodsoorzaak vast te stellen. Dit probleem kan tot onderschatting van het werkelijke effect van screening leiden. Hiernaast kan de doodsoorzaak 'borstkanker' bij gescreende vrouwen worden overgerapporteerd, omdat bij hen vaker borstkanker wordt gediagnostiseerd; vervolgens kan dat als oorzaak van overlijden worden gezien. In het overzicht van de 4 Zweedse trials werd gebruik gemaakt van het eindpunt 'borstkanker aanwezig bij overlijden'.<sup>18</sup> Hoewel de totale reductie van sterfte door borstkanker met dit eindpunt gelijk was aan die met 'overlijden aan borstkanker', zou de reductie in de oudste leeftijdsgroep aanzienlijk kleiner kunnen zijn vanwege de veel grotere kans op overlijden aan een andere doodsoorzaak, met of zonder borstkanker. Dit kan een reden zijn voor het teleurstellende resultaat na 13 jaar follow-up in de leeftijdsklasse 70-74 jaar bij randomisatie (reductie van de borstkankersterfte van 6%);<sup>18</sup> na 8 jaar werd nog een reductie van 23% gevonden, echter ten aanzien van 'overlijden aan borstkanker'.<sup>17</sup>

#### VOORTZETTING VAN DE SCREENING

De belangrijkste vraag met betrekking tot het Nederlandse screeningsprogramma, namelijk of het voortzetten van de screening na de leeftijd van 70 jaar een gunstig effect heeft op de borstkankersterfte, is recentelijk binnen het Nijmeegse programma onderzocht.<sup>23</sup> Het betreft een zogenaamd patiënt-referentonderzoek met 33 aan borstkanker overleden patiënten en 5 'referentiepersonen' per patiënt met een identieke leeftijd bij uitnodiging en een gelijk aantal voorafgaande uitnodigingen. Alle personen dienden, voordat de diagnose 'borstkanker' bij de patiënt was gesteld, ten minste 2 uitnodigingen te hebben ontvangen. Bij de meest recente uitnodiging moest men ten minste 65 jaar zijn. De ratio van de borstkankersterftecijfers voor deelnemers aan de laatste screening vóór de diagnose ten opzichte van niet-deelnemers aan deze screening was 0,34 (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,12-0,97) in de leeftijdsklasse 65-74 jaar bij uitnodiging. Voor vrouwen

die deelnamen zowel vóór als na de leeftijd van 65 jaar ten opzichte van deelnemers die slechts vóór hun 65e jaar deelnamen, was de ratio van de borstkankersterftecijfers 0,26 (95%-BI: 0,05-1,32). Deze ratio was 0,38 (95%-BI: 0,03-4,15) voor vrouwen met deelname zowel vóór als na de leeftijd van 70 ten opzichte van vrouwen die slechts deelnamen vóór de leeftijd van 70.

Analyses wezen uit dat bias door zelfselectie aanwezig was; de sterfte door borstkanker (gediagnostiseerd na de start van de screening) bij de non-participanten was namelijk lager dan verwacht kon worden op grond van de Arnhemse cijfers. Derhalve zal de onderliggende sterfte door borstkanker bij de participanten hoger zijn en kunnen door deze bias de gunstige resultaten van screening niet verklaard worden. De conclusie was derhalve dat voortzetting van mammografische screening tot de leeftijd van 75 jaar leidt tot een reductie van de borstkankersterfte, terwijl over het effect van het voortzetten van de screening na die leeftijd geen uitspraak kon worden gedaan.

#### DEELNAME

Naarmate vrouwen ouder zijn, nemen zij minder vaak deel aan een screeningsprogramma naar borstkanker. Hiervoor kunnen zeer veel redenen worden aangevoerd. Belangrijk lijkt de aanwezigheid van bepaalde ziekten, waardoor motivatie, mobiliteit en toekomstverwachting drastisch anders kunnen zijn. Tabel 5 toont Nijmeegse opkomstcijfers uit ronde 9 naar leeftijd bij uitnodiging. Deze vertonen een scherpe daling met stijgende leeftijd. Veel betere resultaten zijn te zien in de groep vrouwen die een ronde eerder deelnam.

#### KOSTENEFFECTIVITEIT

Een analyse van diverse beleidsopties heeft laten zien dat een tweejaarlijkse mammografische screening van vrouwen van 50 tot 70 jaar over de periode 1990-2017 netto f 466 miljoen zal kosten. Uitbreiding met de leeftijdsgroep 70-75 jaar zou een toename in de kosten van f 64 miljoen betekenen.<sup>24</sup> Deelt men de kosten op het aantal gewonnen levensjaren, dan geeft dit een kosteneffectiviteitsratio van respectievelijk ongeveer f 7650,- en f 8200,- per gewonnen levensjaar voor het 1e en het 2e alternatief. De kosten voor een voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar werden geschat op respectievelijk f 8100,- en f 8900,-.<sup>24</sup>

TABEL 5. Opkomstcijfers in ronde 9 van het Nijmeegse screeningsprogramma voor borstkanker, naar leeftijd bij uitnodiging

leeftijd (in jaren) bij uitnodiging	alle in ronde 9 uitgenodigde vrouwen			in ronde 9 uitgenodigde vrouwen die in ronde 8 reeds deelnamen		
	aantal uitgenodigd	aantal gescreend	deelname- percentage	aantal uitgenodigd	aantal gescreend	deelname- percentage
40-49	3841	2621	68,2	2741	2322	84,7
50-59	7499	5114	68,2	5154	4499	87,3
60-69	6807	4192	61,6	4267	3692	86,5
70-74	3340	806	24,1	1605	719	44,2
75-79	2042	296	14,5	683	246	36,0
≥ 80	2906	172	5,9	337	114	33,8
totaal	26.435	13.201	49,9	14.787	11.582	78,3



De hogere kosten per gewonnen levensjaar door het voortzetten van de screening boven de leeftijd 70 jaar zijn geen deugdelijk argument bij het vaststellen van de bovengrens, omdat hierdoor leeftijdsdiscriminatie in de hand wordt gewerkt.<sup>25 26</sup> Wel dient te worden overwogen of de extra kosten die de uitbreiding van de screening met zich mee brengt niet een te groot beslag leggen op het totale budget voor de gezondheidszorg. Hierdoor zouden andere voorzieningen in het gedrang kunnen komen.

#### CONCLUSIE

De incidentie van borstkanker is veruit het hoogst onder vrouwen van 70 jaar en ouder. In vergelijking met vrouwen jonger dan 70 jaar zijn bij hen vaker bij diagnose reeds metastasen aanwezig, terwijl de ziektespecifieke overlevingsduur in geval van een gemetastaseerde tumor slechter lijkt te zijn. Borstkankerpatiënten met meerdere chronische aandoeningen hebben een kleinere kans op overleving, zelfs indien de diagnose in een vroeg stadium wordt gesteld.

Of screening op borstkanker bij vrouwen van 70 jaar en ouder zinvol is, blijkt van vele factoren afhankelijk te zijn. Mammografie is juist bij oudere vrouwen een goede screeningstest. De resultaten van proefbevolkingsonderzoeken laten zien dat mogelijk tot de leeftijd van 75 jaar de sterfte door borstkanker met tweejaarlijks mammografisch onderzoek kan worden teruggedrongen, ook ten gevolge van het voortzetten van de screening na 70 jaar. Onduidelijk blijft echter hoe groot de sterftereductie zal zijn.

Door de kortere levensverwachting en de tragere tumorgroei neemt de kans op overdiagnostiek en overbehandeling toe. Het is zelfs mogelijk dat het aantal jaren met kennis van de ziekte borstkanker meer zal toenemen dan het aantal gewonnen levensjaren. Wel kan vanwege de tragere tumorgroei op oudere leeftijd een langer screeningsinterval (bijvoorbeeld 3 jaar) worden overwogen. Hierdoor zou de omvang van zowel de kosten als de neveneffecten kunnen worden beperkt.

Voor vrouwen met meerdere chronische aandoeningen zal de winst in levensjaren ten gevolge van de screening op borstkanker waarschijnlijk nihil zijn. Het ligt echter voor de hand dat er een selectieve opkomst zal plaatsvinden, zodat juist die vrouwen aan de screening blijven deelnemen die wel voordeel kunnen hebben. Tot op welke leeftijd dit zou zijn, is bij gebrek aan gedetailleerd onderzoek nu niet te zeggen.

Het schrijven van dit artikel was mogelijk met steun van de Ziekenfondsraad. Wij danken G.W.P.M.Kramer, radiotherapeut, voor zijn bijdrage aan dit artikel.

#### LITERATUUR

- 1 Kooij S van der. Borstkankerscreening ook boven 70 jaar? *Med Contact* 1993;48:137-9.
- 2 Shapiro S. Periodic breast cancer screening in seven foreign countries. *Cancer* 1992;69(7 Suppl):1919-24.
- 3 Screening recommendations of the forum panel. *J Gerontol* 1992;47:5.

- 4 Nab HW, Beek MWPM van, Crommelin MA, Heijden LH van der, Kluck HM, Coebergh JWW. Toegenomen incidentie van borstkanker in Zuidoost-Nederland tussen 1960 en 1989. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1765-70.
- 5 Netherlands Cancer Registry. Incidence of cancer in the Netherlands 1989. First report of the Netherlands Cancer Registry. Utrecht: Hoonte-Holland, 1990.
- 6 Clark GM. The biology of breast cancer in older women. *J Gerontol* 1992;47:19-23.
- 7 Peer PG, Dijck JA van, Hendriks JH, Holland R, Verbeek AL. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer* 1993;71:3547-51.
- 8 Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer* 1989;63:976-81.
- 9 Bergman L, Crommelin MA, Kluck HM, Dongen JA van, Coebergh JWW, Leeuwen FE van. De behandeling van oudere en van jongere postmenopauzale patiënten met mammacarcinoom verschilt, hun overleving niet. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2386-91.
- 10 Peer PGM, Holland R, Hendriks JHCL, Mravunac M, Verbeek ALM. Age-specific effectiveness of the Nijmegen populationbased breast cancer-screening program: assessment of early indicators of screening effectiveness. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:436-41.
- 11 Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994;120:104-10.
- 12 Koning HJ de, Boer R, Maas PJ van der, Ineveld BM van, Collette HJA, Hendriks JHCL. Effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar borstkanker; sterftereductie in binnen- en buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:2240-5.
- 13 Day NE. Screening for breast cancer. *Br Med Bull* 1991;47:400-15.
- 14 Hurley SF, Kaldor JM. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. *Epidemiol Rev* 1992;14:101-30.
- 15 Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1644-56.
- 16 Morrison AS. Efficacy of screening for breast cancer in older women. *J Gerontol* 1992;47:80-4.
- 17 Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Comm Health* 1989;43:107-14.
- 18 Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973-8.
- 19 Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R, Mravunac M, Sturmans F. Mammographic screening and breast cancer mortality: agespecific effects in Nijmegen project, 1975-82 [letter]. *Lancet* 1985;i:865-6.
- 20 Collette HJ, Waard F de, Rombach JJ, Collette C, Day NE. Further evidence of benefits of a (non-randomised) breast cancer screening programme: the DOM project. *J Epidemiol Comm Health* 1992;46:382-6.
- 21 Morrison AS, Brisson J, Khalid N. Breast cancer incidence and mortality in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1540-7.
- 22 Brown JT, Hulka BS. Screening mammography in the elderly: a case-control study. *J Gen Intern Med* 1988;3:126-31.
- 23 Dijck JA van, Holland R, Verbeek AL, Hendriks JH, Mravunac M. Efficacy of mammographic screening of the elderly: a case-referent study in the Nijmegen program in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:934-8.
- 24 Koning HJ de, Ineveld BM van, Oortmarssen GJ van, Haes JC de, Collette HJ, Hendriks JH, et al. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 1991;49:531-7.
- 25 Bekkum DW van, Paulides JJ. Leeftijdsdiscriminatie bij het bevolkingsonderzoek op borstkanker. *Med Contact* 1993;48:135-7.
- 26 Welten JBV. Borstsonderzoek bij vrouwen boven de zeventig. *Med Contact* 1993;48:750-1.

Aanvaard op 3 augustus 1994