

Opsporing van borstkanker tussen 40 en 49 jaar

KCE reports 129A

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Voorstelling: Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programma-wet van 24 december 2002 (artikelen 262 tot 266) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

Raad van Bestuur

Effectieve leden: Pierre Gillet (Voorzitter), Dirk Cuypers (Ondervoorzitter), Jo De Cock (Ondervoorzitter), Frank Van Massenhove (Ondervoorzitter), Yolande Avondtroodt, Jean-Pierre Baeyens, Ri de Ridder, Olivier De Stexhe, Johan Pauwels, Daniel Devos, Jean-Noël Godin, Floris Goyens, Jef Maes, Pascal Mertens, Marc Moens, Marco Schetgen, Patrick Verertbruggen, Michel Foulon, Myriam Hubinon, Michael Callens, Bernard Lange, Jean-Claude Praet.

Plaatsvervangers: Rita Cuypers, Christiaan De Coster, Benoît Collin, Lambert Stamatakis, Karel Vermeyen, Katrien Kesteloot, Bart Ooghe, Frederic Lernoux, Anne Vanderstappen, Paul Palsterman, Geert Messiaen, Anne Remacle, Roland Lemeye, Annick Poncé, Pierre Smiets, Jan Bertels, Catherine Lucet, Ludo Meyers, Olivier Thonon, François Perl.

Regeringscommissaris: Yves Roger

Directie

Algemeen Directeur: Raf Mertens

Adjunct Algemeen Directeur: Jean-Pierre Closon

Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)
Administratief Centrum Kruidtuin, Doorbuilding (10e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
B-1000 Brussel
Belgium

Tel: +32 [0]2 287 33 88

Fax: +32 [0]2 287 33 85

Email: info@kce.fgov.be

Web: <http://www.kce.fgov.be>

Opsporing van borstkanker tussen 40 en 49 jaar

KCE reports 129A

FRANÇOISE MAMBOURG, JO ROBAYS, CÉCILE CAMBERLIN,
JOAN VLAYEN, JEANNINE GAILLY

KCE reports I29A

- Titel:** Opsporing van borstkanker tussen 40 en 49 jaar
- Auteurs:** Françoise Mambourg, Jo Robays, Cécile Camberlin, Joan Vlayen, Jeannine Gailly
- Externe experten:** Myriam Provost (SSMG), Hilde Bosmans (KU Leuven), Hubert Thierens (radiologue UG), Pieter Vandenbulcke (Vlaamse Gemeenschap), Geert Villeirs (radiologue UG), Luc Bleyen (Borstkankerscreening, Gent), J.B. Burrion (Brummammo)
- Externe validatoren:** Jan-Willem Coebergh (Erasmus Medical Centre, Department of Public Health, Nederland), Geert Page (Jan Yperman ziekenhuis, België), Marie-Christine Wagnon (Programme Mammographie, Ministère de la Santé, Luxembourg), Marc Wayembergh (CHWAPI Tournai, groupe de travail onco du GGOLFB, membre du FIGO)
- Conflict of interest:** Geen gemeld
- Disclaimer:** De externe experten werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Nadien werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Dit rapport werd unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur. Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.

Layout: Ine Verhulst

Brussel, 7 juli 2010

Studie nr 2010-03

Domein: Good Clinical Practice (GCP)

MeSH: Breast Neoplasms ; Mass screening ; Mammography.

NLM Classificatie: WP 870

Taal: Nederlands

Formaat: Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot: D/2010/10.273/28

Dit document is beschikbaar van op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg.

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » (http://kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5261&CREF=15977).

Hoe refereren naar dit document?

Mambourg F, Robays J, Camberlin C, Vlayen J, Gailly J. Opsporing van borstkanker tussen 40 en 49 jaar. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2010. KCE Reports vol I29A. D2010/10.273/28



VOORWOORD

Het is eigen aan wetenschappelijke studies, praktijkrichtlijnen en aanbevelingen dat ze na verloop van tijd voorbijgestreefd raken. De vraag voor actualisering laat zich dan voelen, zeker als het om maatschappelijk belangrijke onderwerpen gaat, die nog steeds in de actualiteit zijn. Het KCE rapport over borstkankerscreening is intussen alweer vijf jaren oud, en een update was gepland voor 2011. Intussen kwam echter ook een dringende vraag van de Geneeskundige Technische Raad van het RIZIV naar de zinvolheid van screening bij asymptomatische vrouwen zonder risicofactoren, in de leeftijdscategorie van 40 tot 49 jaar. Daarom werd besloten om als antwoord op die specifieke vraag nu reeds een eerste deeltje van de update van het borstkanker-screening-rapport te produceren.

Een wetenschappelijke analyse van de evidentie rond een screeningsprestatie brengt steevast elementen naar voren die minder 'evident' lijken voor de clinicus, die beter vertrouwd is met de diagnostische logica. A fortiori geldt dit voor de algemene bevolking, die er spontaan van uitgaat dat een vroegtijdige opsporing van een kanker sowieso nuttig is. Wanneer we het bredere plaatje bekijken, en dat is toch de opdracht van het KCE, dan komt men automatisch tot een veel genuanceerder beeld. Het onderwerp is niet eenvoudig, en de data vaak vrij beperkt. Maar het allermoeilijkste is misschien nog het vertalen van de conclusies van dit onderzoek naar de situatie in de consultatieruimte van de huisarts of de gynecoloog. Hoe dit best aangepakt wordt, overstijgt de doelstelling van dit rapport. Maar hier vindt u alvast de nodige epidemiologische basisgegevens, die ons noodzakelijk lijken, voor het beleid en voor de clinicus. Noodzakelijk maar zeker niet voldoende. In het volledige rapport willen we hier zeker nog wat dieper op ingaan, maar hier vindt u alvast een eerste stukje informatie over dit boeiende en belangrijke onderwerp.

Jean Pierre CLOSON
Adjunct Algemeen Directeur

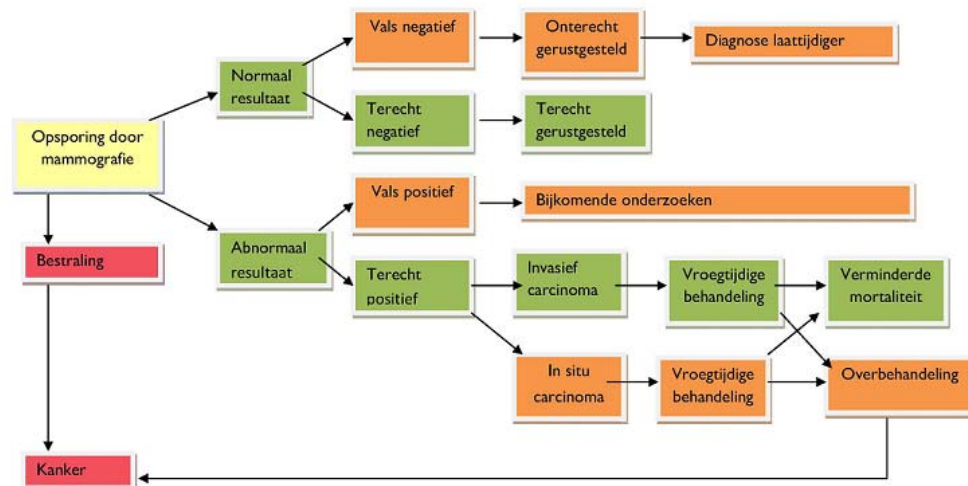
Raf MERTENS
Algemeen Directeur

Samenvatting

INLEIDING

De beschrijving van het proces van borstkankerscreening (zie figuur 1) laat de verschillende stappen zien en laat toe te constateren dat er aan dit complexe proces niet alleen voordelen maar ook nadelen verbonden zijn. De voornaamste voordelen die te verwachten vallen, zijn een reductie van de globale sterfte en van de sterfte die specifiek verbonden is aan borstkanker. De risico's verbonden aan borstkankerscreening kunnen onderverdeeld worden in drie groepen: het risico van het blootstellen van vrouwen die in goede gezondheid verkeren aan een circuit van medische onderzoeken die angst veroorzaken en eventueel invasief zijn (biopsies), het in gevaar brengen van hun gezondheid via door de straling van de mammografieën geïnduceerde kankers en het risico op het uitstellen van de diagnose wanneer het resultaat vals negatief is.

Figuur 1 : het proces van borstkankerscreening



figuur afkomstig uit de SR van Armstrong

ONDERZOEKSVRAGEN

1. Voordelen van de screening via mammografie
 - Wat is de invloed van screening op de specifieke sterfte bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar?
 - Wat is de invloed van screening op de specifieke sterfte bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar die deelnemen aan de screening?
 - Wat is de invloed van screening op de totale sterfte bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar?
 - Wat is de invloed van screening op de totale sterfte bij vrouwen tussen 45 en 49 jaar?
2. Negatieve effecten van de screeningmammografie
 - Welke risico's hangen samen met de straling die gepaard gaat met de mammografie?
 - Wat is het percentage vals-positieven en vals-negatieven?
 - Wat weten we van de aanvullende onderzoeken die worden uitgevoerd in het kader van screening?
 - Hoe staat het met de overdiagnose en overbehandeling?
3. Raming van de eventuele effecten van deze opsporing voor België wat betreft sterfte en risico's.

METHODE

Dit rapport maakt deel uit van een groter project, zijnde een actualisering van het rapport dat in 2005 door het KCE werd gepubliceerd. Het literatuuroverzicht beperkt zich tot de jaren 2004 (vroeger onderzoek ging tot 2004) tot april 2010 en omvatte artikelen in het Engels, Frans en Nederlands. Volgens de bij het KCE geldende procedure werden in eerste instantie bewijskrachtige gegevens gezocht in systematische reviews (SR) en meta-analyses.

Er werden vier SR en een *health technology assessment* (HTA)-review gevonden. Twee van de SR dateerden van voor de AGE-studie, een breed opgezette gecontroleerde, gerandomiseerde studie, waardoor ze achterhaald zijn. Uiteindelijk vormen twee SR, deze die door Nelson werd gerealiseerd voor het USPTSF (United States Preventive Services Task Force) en de Cochrane review gemaakt door Götzsche, alsook een HTA rapport onder redactie van Deck voor AETMIS (Agence d'Evaluation de Technologies et des Modes d'intervention en Santé (Quebec)) de basis voor het grootste deel van dit rapport.

Voor de vraag rond sterfte werden extra gegevens van na de SR's gezocht in Medline. Daarbij werden geen bijkomende RCT's gevonden, noch bruikbare bijkomende elementen. Voor de studie van de risico's, een onderwerp waarover geen enkele SR of HTA rapport werd weerhouden, werd gefocust op primaire studies, zonder beperkingen qua datum.

VOORDELEN VAN SCREENING DOOR MIDDEL VAN MAMMOGRAFIE

Het voornaamste voordeel dat te verwachten valt, is de vermindering van de sterfte verbonden aan de opgespoorde ziekte. Men dient ook na te gaan of deze vermindering gepaard gaat met een vermindering van de totale sterfte. Anderzijds, gezien de incidentie stijgt met de leeftijd, werden studies betreffende vrouwen in de leeftijdsgroep 45 tot 49 apart geanalyseerd.

SPECIFIEKE STERFTE (40-49 JAAR)

Wanneer alleen de studies die op een adequate manier zijn gerandomiseerd in acht genomen worden, toont de SR van Götzsche geen significant verschil aan in specifieke sterfte. Wanneer alle studies in acht genomen worden, daalt de specifieke sterfte met ongeveer 15 %. Dit zou voor België betekenen dat de sterfte daalt van 20 per 100 000 vrouwen per jaar naar 17 per 100 000.

SPECIFIEKE STERFTE (40-49 JAAR) BIJ VROUWEN DIE OOK EFFECTIEF DEELNEMEN

Alleen het HTA rapport van Deck behandelt dit specifieke probleem. De schatting van de mortaliteit is echter gebaseerd op een steekproefgrootte die niet de statistische power heeft om een verschil te detecteren. Men moet dus voorzichtig zijn met die resultaten.

SPECIFIEKE STERFTE (45-49 JAAR)

Wat ook het type model is dat gebruikt wordt (opvolgingsmodel of evaluatiemodel), blijft de relatieve reductie in specifieke sterfte voor vrouwen van 45 tot 49 jaar niet statistisch significant. Die conclusie is gebaseerd op deelgroepen bestaande uit vrouwen die de opsporing begonnen zijn op 45 jaar, en de AGE studie, die de vrouwen vanaf hun 40 jaar randomiseerde, is hier niet bij opgenomen. De AGE studie is tegelijkertijd de enige die zich specifiek op die leeftijdsgroep (40-49) concentreert, methodologisch de meest betrouwbare en die met het grootst aantal in de studie opgenomen vrouwen.

GLOBALE STERFTE (40-49 JAAR)

Men vindt geen statistisch significante relatieve reductie van de globale mortaliteit (alle doodsoorzaken samen) in de leeftijdsgroep 40-49, noch op 7 jaar noch op 13 jaar. Dit zou met name verklaard kunnen worden door laattijdige sterfte veroorzaakt door agressieve behandelingen (chemotherapie en radiotherapie) voor de tumoren die door de opsporing aan het licht komen.

NEGATIEVE EFFECTEN VAN DE SCREENING

GEVOLGEN VAN DE BESTRALING

Dat bestraling oncogeen is staat niet meer ter discussie, maar de schatting van het aantal kankers en het aantal doden dat hierdoor veroorzaakt wordt varieert naargelang het model dat wordt gebruikt. Uitgaande van een risico geschat op basis van studies gepubliceerd tussen 1995 en 2005, kan men zich verwachten aan een gemiddelde van 4,1 doden veroorzaakt door de straling per 10 000 vrouwen die jaarlijks van hun 40e tot 49ste jaar deelnemen aan het onderzoek. Op basis van gegevens komende van het programma van de NHS kan men zich verwachten aan 1 geïnduceerde kanker voor ongeveer 15 kankers die opgespoord worden tussen 40 en 44 jaar en aan 1 geïnduceerde kanker voor ongeveer 25 kankers die opgespoord worden tussen 45 en 49 jaar. Dit risico vermindert sterk met de leeftijd om uiteindelijk een verhouding te bereiken van 1 geïnduceerde kanker voor ongeveer 100 opgespoorde kankers vanaf 55 jaar.

BIJKOMENDE ONDERZOEKEN

Per screeningssessie

De kans dat een vrouw een vals positief resultaat te horen krijgt, varieert volgens het land: van 13 tot 14 % in de USA tot 8 % in het Verenigd Koninkrijk voor elke opsporingssessie. Aangezien een vals positief resultaat doorgaans wordt gevolgd door bijkomende onderzoeken, is de kans om een biopsie te ondergaan (zonder dat gespecificeerd werd welk type biopsie) 0.93 % in de Verenigde Staten tussen 40 en 49 jaar maar deze kans verschilt ook per land.

Voor een volledige screeningscyclus

Als een volledige cyclus (9 mammografieën tussen 40 en 49 jaar) gerealiseerd wordt, kan het risico op een vals positief resultaat oplopen tot 56%.

Vrouwen die onterecht gerustgesteld worden

In de Verenigde Staten is de kans op een vals negatief resultaat 0,1 %. Het betreft hier vrouwen die, ten onrechte gerustgesteld, een medische consultatie zouden kunnen uitstellen op het moment dat symptomen optreden.

OVERDIAGNOSE EN OVERBEHANDELING

Het is nodig om een duidelijk onderscheid te maken tussen een vals positief resultaat en een overmatig gediagnosticeerde kanker. Een vals positief resultaat is het gevolg van een interpretatiefout die, wanneer ze wordt gecorrigeerd, toelaat om te bevestigen dat er geen kankercellen aanwezig zijn.

Overdiagnose

Overdiagnose kan worden gedefinieerd als de opsporing van kankergevallen die nooit klinisch zouden zijn opgemerkt zonder screening. Niet alle door mammografie opgespoorde kankercellen zullen zich immers automatisch omvormen tot een klinische kanker (d.w.z. tot een ziekte die wordt gekenmerkt door een ongecontroleerde woekering van cellen die andere weefsels binnendringen, ofwel door rechtstreekse invasie, ofwel door migratie van kankercellen van op een afstand).

Er worden verschillende modellen gebruikt om de omvang van dit fenomeen te schatten. Die schattingen variëren enorm en zijn het onderwerp van intense debatten. De centrale hypothese van de 'Deense school' (Götzsche) is gebaseerd op het postulaat dat als een belangrijk deel van de kankers vroegtijdig wordt opgespoord, we ter compensatie een daling van de incidentie zouden moeten zien aan het eind van de screening. Deze daling wordt echter niet waargenomen. Op basis hiervan schat de Deense school dat de overdiagnose tot 50 % kan oplopen. Andere auteurs hebben duidelijk een meer restrictieve interpretatie. Desalniettemin nemen alle auteurs aan, op basis van theoretische modellen, dat de het aantal gevallen van overdiagnose minstens 10 % bedraagt van de alle gestelde diagnoses.

Een andere manier om dit fenomeen in te schatten is gebaseerd op de evolutie van het aantal ductale carcinoma's in situ (DCIS). DCIS wordt gedefinieerd als een niet-invasieve lesie (gelimiteerd tot de binnenkant van het basale membraan) op het moment van de diagnose en waarvan het risico laag is dat ze zich in de toekomst zal ontwikkelen. In tegenstelling tot een carcinoma in situ wordt een carcinoma invasief genoemd vanaf het moment dat hij niet meer gelimiteerd is tot het basale membraan. Overigens kan zelfs een kanker die als invasief gekarakteriseerd wordt zeer traag evolueren en zelfs regresseren.

DCIS vormen een belangrijk deel van de kleine tumoren gediagnosticeerd door de screening; in het Verenigd Koninkrijk is het aantal DCIS meer dan verdubbeld sinds de invoering van de screening. 69 % van deze stijging zou te wijten zijn aan de screening zelf. In de Verenigde Staten vormen de DCIS 28 % van de opgespoorde kankers bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar.

Overbehandeling

Wetende dat het niet aanvaardbaar is om de patiënte in de onzekerheid te laten, is het ontdekken van een DCIS over het algemeen de aanleiding tot een behandeling die meer of minder invasief kan zijn. DCIS kan nochtans gedurende vele jaren latent blijven en zich uiteindelijk nooit manifesteren bij de patiënte. Die behandelingen, waarvan men niet met zekerheid kan zeggen of ze enig nut hebben, worden gekwalificeerd als overbehandeling; die term moet worden begrepen in epidemiologische en niet in klinische zin. In het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten is het absolute aantal DCIS dat behandeld wordt met een mastectomie gestegen. Die stijging werd eveneens gerapporteerd bij jonge vrouwen. Er zijn geen gegevens over de behandeling van DCIS beschikbaar in België.

DE BELGISCHE SITUATIE - SCHATTING VAN DE EVENTELE EFFECTEN VAN DE SCREENING (40-49 JAAR)

Het sterfterisico door borstkanker is zeer laag in deze leeftijdsgroep en bedraagt 20/100.000 vrouwen per jaar. Deze leeftijdsgroep omvat in België momenteel iets minder dan 800.000 vrouwen. In 2008 ondergingen ongeveer 22 % van de vrouwen tussen 40 en 49 jaar een mammografie. In 80 % van de gevallen werd een echografie geassocieerd aan de mammografie. De interpretatie van deze cijfers wordt bemoeilijkt door het feit dat het onmogelijk is om een onderscheid te maken tussen mammografieën met als doel een screening (bij een vrouw met of zonder verhoogd risico) en een mammografie voor diagnostische redenen.

We stellen een parallele constante maar lichte stijging vast van het aantal mammografieën (+ 2,3 % per jaar, statistisch niet significant) en van het aantal kankerdiagnosen (+1 % invasieve kankers en + 3 % DCIS over 9 jaar). De interpretatie van die gegevens is niet gemakkelijk omdat de incidentiegegevens gebaseerd zijn op een periode van hoogstens 8 jaar en we geen gegevens hebben over de periode voorafgaand aan het regelmatig gebruik van de mammografie.

We stellen overigens een regelmatig daling vast van de aan borstkanker gerelateerde sterfte (-5 % per jaar, op basis van de gegevens van het Kankerregister). Deze regelmatige daling van de sterfte is een stabiele trends die men vanaf 1990 waarneemt in de groep van 40 tot 49 jaar, maar niet in de andere leeftijdsgroepen.

SIMULATIE VAN HET EFFECT VAN DE SCREENING IN BELGIË

Om het beslissingsproces bij te staan is het nuttig om overwegingen die voortvloeien uit de literatuurstudie te illustreren aan de hand van de Belgische gegevens die beschikbaar zijn. Hoewel deze oefening gebaseerd is op de beste cijfers die voorhanden zijn, moet zij met de nodige reserve worden geïnterpreteerd, gezien de onvolledigheid van de informatie over incidentie en de specifieke sterfte, het feit dat de schatting van de sterftereductie voortkomt uit relatief oude studies en moeilijk te extrapoleren zijn naar de Belgische realiteit en de onzekerheid die bestaat rond de schattingen van de geïnduceerde kankers en de frequentie van overdiagnose. Hoewel dit deel niet kan beschouwd worden als een formele beslissingsanalyse op zich, kan het een gekwantificeerde bijdrage leveren aan de discussie.

Op basis van de ruwe gegevens die beschikbaar zijn voor België en de gegevens uit de literatuur schat men dat om 3 (van 1 tot 6) levens te redden, het nodig is om aan 100.000 vrouwen de opsporing aan te bieden, 45.000 mammografieën te doen, evenals 2.080 biopsies (naaldbiopsies of incisies) gevolgd door 20 tot 100 volledige of partiële mastectomies die gelieerd zijn aan het fenomeen overdiagnose en een moeilijk te schatten aantal uiteenlopende behandelingen voor DCIS. De opsporing zou daarnaast tot 2 extra overlijdens kunnen veroorzaken door straling en 5 extra gevallen van kanker, maar deze aantallen kunnen niet met zekerheid worden vastgesteld.

Tabel I. Balans van voordelen en risico's voor 100.000 vrouwen uitgenodigd voor de screening.

Voordelen	Risico's
<ul style="list-style-type: none"> • 1 tot 6 overlijdens worden vermeden per jaar. • Vermindering van de totale sterfte statistisch niet significant. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 extra overlijdens en 5 extra gevallen van kanker veroorzaakt door de straling
<p>Om dit te bereiken is zijn nodig :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45.000 mammografieën • 2.080 biopsies • een onbekend aantal behandelingen voor DCIS • 20 tot 100 volledige of partiële mastectomieën omwille van de overdiagnose, al dan niet gevolgd door chemo- of radiotherapie 	

DISCUSSIE

Vooraleer een screening kan worden aanbevolen, is het nodig dat de voordelen in termen van vermeden sterfte hoger zijn dan de morbiditeit, sterfte en negatieve gevolgen die erdoor worden veroorzaakt.

De voornaamste voordelen die te verwachten vallen, zijn een reductie van de globale sterfte en van de sterfte die specifiek te wijten is aan borstkanker. Het sterfterisico voor borstkanker in die leeftijdsgroep is 20 per 100.000 vrouwen per jaar. De best beschikbare schattingen van de voornaamste auteurs stellen een reductie van 15 % voorop. Die schatting is maar statistisch significant wanneer men ook de studies van minder goede kwaliteit in acht neemt. Anderzijds is de reductie in globale sterfte (alle oorzaken) statistisch niet significant.

De risico's verbonden aan borstkankeropsporing kunnen onderverdeeld worden in drie groepen: het risico van het blootstellen van vrouwen die in goede gezondheid verkeren aan een circuit van medische onderzoeken die angst veroorzaken en eventueel invasief zijn (biopsies), het in gevaar brengen van hun gezondheid via door de straling van de mammografieën geïnduceerde kankers en het risico op het uitstellen van de diagnose wanneer het resultaat vals negatief is.

De nadelen die verband houden met de moeilijkheden in de interpretatie van de mammografieën zijn van tijdelijke aard, wat niet het geval is met het probleem van overdiagnose en overbehandeling. Zo observeert men in de Verenigde Staten zelfs een paradoxale verhoging van het totale aantal partiële of totale mastectomieën, terwijl een van de voornaamste argumenten ten voordele van screening juist het verminderen is van het aantal mutilerende interventies. Het blijft een feit dat de blootstelling aan ioniserende stralen tijdens de mammografieën potentieel dodelijke kankers kunnen induceren, ook al is het onmogelijk dit op basis van de huidige gegevens nauwkeurig te kwantificeren.

CONCLUSIE

Het verwachte voordeel van deze screening is onzeker en de schattingen gebaseerd op de literatuur en de Belgische gegevens doen uitschijnen dat die negatieve effecten aanzienlijk zijn. Aangezien het bijzondere van een screening is dat zij zich richt op een bevolking in goede gezondheid, zou het voorzorgsprincipe het basisprincipe moeten zijn, namelijk 'richt eerst en vooral geen schade aan' (primum non nocere). Bijgevolg wordt een georganiseerde opsporing door middel van mammografie bij asymptomatische vrouwen van 40 tot 49 jaar, en die niet tot een groep met een verhoogd risico behoren, niet aanbevolen.

AANBEVELINGEN VAN HET KCE^a

Dit rapport is een eerste deel van de actualisering van het rapport “Borstkankerscreening”, gepubliceerd door het KCE in 2005. Deze actualisering zal in haar geheel gepubliceerd worden in 2011. Dit eerste deel volgt op een dringende vraag die door het RIZIV (Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering) in naam van de Technische Geneeskundige Raad als volgt werd geformuleerd: « Is een regelmatige opsporing via mammografie van asymptomatische vrouwen tussen 40 en 49 jaar die niet tot een hoogrisicogroep behoren, aangewezen vanuit het standpunt van de ziekteverzekering? ».

- **Gezien het geringe potentieel voordeel, het risico op negatieve effecten en de belangrijke graad van onzekerheid die bestaat rond de best beschikbare schattingen, antwoordt het KCE neen op de vraag en beveelt dus een dergelijke opsporing niet aan.**
- **Onderzoeksagenda.**
 - **Het volledige rapport, dat op dit eerste deel zal volgen, zal zich ook moeten buigen over de houding die aan te bevelen is tegenover vrouwen waarvan men oordeelt dat zij een verhoogd risico lopen (met name op basis van familiale antecedenten).**
 - **Het volledige rapport zal zich uitspreken over de houding tegenover vrouwen die asymptomatisch zijn, geen verhoogd risico hebben en die op eigen initiatief een screeningsonderzoek vragen vóór hun 50^{ste}. Men zal zich ook moeten buigen over het probleem van de borsten met een hoge densiteit.**
 - **De evaluatie zal niet alleen de aspecten gelieerd aan de mortaliteit in overweging nemen maar ook die gelieerd aan de levenskwaliteit zijn.**
 - **In die context zou men ook moeten nadenken over hoe men best een informatie-document realiseert, bestemd voor de vrouwen die een screening wensen, over de voordelen, de beperkingen en de mogelijke risico's van een dergelijke opsporing. Dit document zou bruikbaar moeten zijn in de dagelijkse klinische praktijk, opgesteld in een taal die toegankelijk is voor de meerderheid van de vrouwen en niet ontmoedigend werken op deelname aan de opsporing vanaf 50 jaar. Daarom zal men voor de uitwerking ervan best een beroep doen op diverse en complementaire competenties. Dit document zou ook kunnen dienen voor het bekomen van een informed consent van de betrokkenen.**

a Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen aan de overheid.

Scientific summary

Inhoudstafel

ACRONYMEN	3
1 INLEIDING	4
2 ONDERZOEKSVRAGEN	6
3 METHODE	7
3.1 ALGEMENE BESCHRIJVING	7
3.2 ZOEKEN VAN BEWIJSKRACHTIGE GEGEVENS	7
3.2.1 Systematische reviews en HTA-reviews	7
3.2.2 Bijkomende primaire studies	8
3.3 EXTRACTIE VAN BEWIJSKRACHTIGE GEGEVENS EN SAMENVATTING ERVAN	8
3.4 EXTRACTIE VAN NATIONALE GEGEVENS	8
3.5 FORMULERING VAN DE AANBEVELINGEN	8
4 INVLOED VAN SCREENING OP DE STERFTE	9
4.1 BESCHRIJVING VAN DE BESCHIKBARE ONDERZOEKEN	9
4.2 DALING VAN DE SPECIFIEKE STERFTE IN DE LEEFTIJDSCATEGORIE VAN 40 TOT 49 JAAR	9
4.2.1 Effect voor vrouwen die werden uitgenodigd voor screening	9
4.2.2 Effect voor vrouwen die deelnemen aan de screening	10
4.3 DALING VAN DE TOTALE STERFTE IN DE LEEFTIJDSCATEGORIE VAN 40 TOT 49 JAAR	11
4.4 DALING VAN DE SPECIFIEKE STERFTE IN DE LEEFTIJDSCATEGORIE VAN 45 TOT 49 JAAR	11
5 NEGATIEVE EFFECTEN VAN SCREENINGSMAMMOGRAFIE	13
5.1 GEVOLGEN VAN DE STRALING	13
5.1.1 Gegevens afkomstig uit de SR en de HTA-review	13
5.1.2 Gegevens afkomstig uit de actualisering	15
5.1.3 Bespreking	16
5.2 AANVULLENDE ONDERZOEKEN	16
5.2.1 Gegevens afkomstig uit de SR en de MA	16
5.3 OVERDIAGNOSE EN OVERBEHANDELING	17
5.3.1 Definities	17
5.3.2 Gebruikte methoden voor het ramen van overdiagnose van kankers door screeningmammografie	18
5.3.3 Overdiagnose	18
5.3.4 Overbehandeling en ductaal carcinoom in situ	19
6 DE BELGISCHE SITUATIE : GEGEVENS EN EEN SCHATTING VAN DE EVENTELE EFFECTEN VAN DE SCREENING.	21
6.1 INCIDENTIE ET STERFTE	21
6.1.1 Bronnen	21
6.1.2 Incidentie	21
6.1.3 Sterfte	22
6.2 ZORGGEBRUIK	23
6.2.1 Mammografie en echografie	23
6.2.2 Biopsies en behandelingen	24
6.3 INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN VOOR BELGIE	25
6.4 ILLUSTRATIE VAN HET EFFECT VAN DE SCREENING IN BELGIE	25
7 BESPREKING	26
8 APPENDICES	28
APPENDIX I : LITERATURE REVIEW	28

APPENDIX 2 : EVIDENCE TABLES.....	35
APPENDIX 3 : DESCRIPTION OF METHODS	44
APPENDIX 4: BELGIAN DATA.....	45
9 BIBLIOGRAPHIE.....	52

ACRONYMEN

Abréviation	Description
AETMIS	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (Québec)
[BI 95%]	Betrouwbaarheids Interval 95%
CPG	Clinical Practice Guideline
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
GCP	Good Clinical Practice
HTA	Health Technology Assesment
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
MESH	Medical Subject Headings
M-A	méta-analyse / meta-analysis
NHS	National Health Service
RCT	randomized controlled trial/ essai contrôlé randomisé
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results database of the United States National Cancer Institute
SR(s)	systematic review(s)
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Program
NCBCSC	National Cancer Institute's Breast Cancer Surveillance Consortium
USPTSF	United States US Preventive Services Task Force
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation

I INLEIDING

Dit rapport maakt deel uit van de actualisering van het rapport “Borstkankerscreening”, gepubliceerd door het KCE in 2005¹. Deze actualisering zal voltooid zijn in 2011.

Dit verkorte rapport is slechts een deel van de actualisering en volgt op een dringende vraag die door het RIZIV (Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering) in naam van de Technische Medische Raad als volgt werd geformuleerd: « Is een regelmatige opsporing via mammografie van asymptomatische vrouwen tussen 40 en 49 jaar die niet tot een hoogrisicogroep behoren, aangewezen vanuit het standpunt van de ziekteverzekering? ».

Dit rapport bekijkt voornamelijk de klinische aspecten van dit probleem en zal opgenomen worden in het volledige geactualiseerde rapport op het ogenblik dat dit verschijnt. Dit volledige rapport zal de kennis op gebied van screening updaten.

Gebruikers

Dit document is bestemd voor de politieke besluitvormers die bij deze materie betrokken zijn. Het richt zich ook tot de artsen die mammografieën voorschrijven of uitvoeren (gynaecologen, huisartsen en radiologen).

Doelpubliek

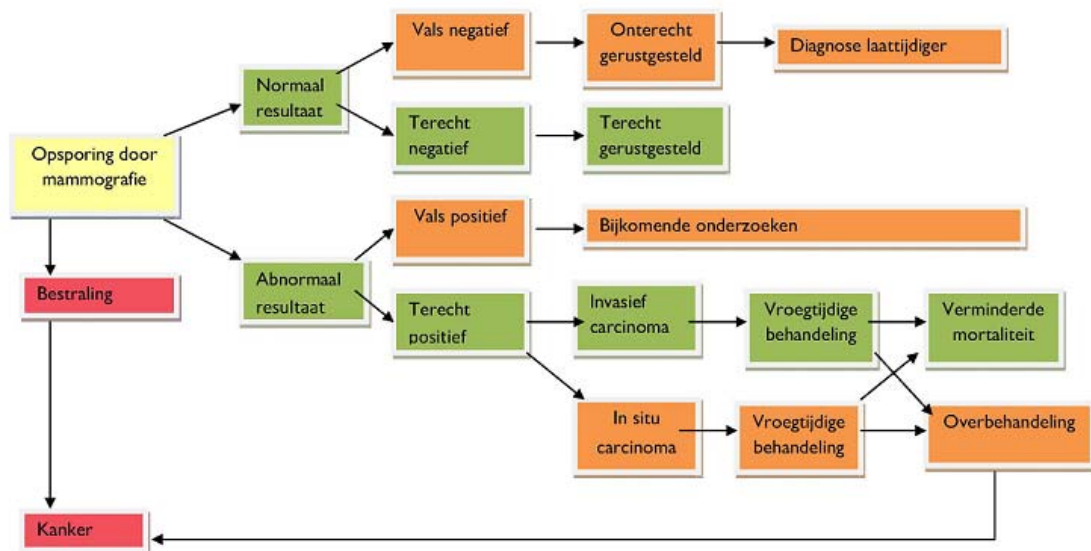
Dit rapport heeft alleen betrekking op klachtenvrije vrouwen van 40 tot 49 jaar waarvoor geen enkele bijzondere klinische reden bestaat om een screening via mammografie uit te voeren. Patiënten die worden uitgenodigd om zich te laten screenen omdat ze risicofactoren hebben^a, die een afwijking vaststelden, of bij wie een afwijking werd vastgesteld door een arts, komen hier niet ter sprake.

Theoretische principes

Het eerste en belangrijkste voordeel dat kan worden verwacht van een screening is een daling van de sterfte die specifiek samenhangt met de opgespoorde ziekte, en bijgevolg ook van de totale sterfte. Het feit dat de gebruikte technologie toelaat om weinig gevorderde, en dus mogelijk nog geneesbare laesies te diagnosticeren, vormt een tussenstap in dit proces. Het betreft hier dus een noodzakelijke voorwaarde die echter onvoldoende¹ is. Tevens kan men de hypothese opstellen dat door de screening complicaties, zoals metastasen die samenhangen met de ziekte, worden verminderd. Anderzijds moet de sterftedaling voldoende groot zijn om op te wegen tegen de ongemakken en risico's die door de screening worden veroorzaakt. Deze ongemakken worden voornamelijk veroorzaakt door de vals-positieve resultaten en de aanvullende onderzoeken (zie 5.2). De risico's hangen samen met de kankers die worden veroorzaakt door straling (zie 5.1), overdiagnose en overbehandeling (zie 5.3). Het volledige screeningproces wordt beschreven in onderstaande Figuur 1.

^a De lijst van risicofactoren uit het voorgaande rapport zal in het definitieve rapport ook worden geactualiseerd.

Figuur I: Screeningproces



2 ONDERZOEKSVRAGEN

Volgende vragen werden onderzocht:

1. Voordelen van de screening via mammografie
 - Wat is de invloed van screening op de specifieke sterfte bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar?
 - Wat is de invloed van screening op de specifieke sterfte bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar die deelnemen aan de screening?
 - Wat is de invloed van screening op de totale sterfte bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar?
 - Wat is de invloed van screening op de totale sterfte bij vrouwen tussen 45 en 49 jaar?
2. Negatieve effecten van de screeningmammografie
 - Welke risico's hangen samen met de straling die gepaard gaat met de mammografie?
 - Wat is het percentage vals-positieven en vals-negatieven?
 - Wat weten we van de aanvullende onderzoeken die worden uitgevoerd in het kader van screening?
 - Hoe staat het met de overdiagnose en overbehandeling?
3. Raming van de eventuele effecten van deze screening voor België wat betreft mortaliteit en risico's.

3 METHODE

3.1 ALGEMENE BESCHRIJVING

Deze aanbevelingen zijn een actualisering van het rapport dat in 2005 door het KCE¹ werd gepubliceerd. Het literatuuroverzicht beperkt zich tot de jaren 2004 (vroeger onderzoek dateerde van voor 2004) tot april 2010 en omvatte artikelen in het Engels, Frans en Nederlands. Volgens de bij het KCE geldende procedure werden in eerste instantie bewijskrachtige gegevens gezocht in systematische reviews en meta-analyses. Deze werden weerhouden of verworpen op basis van een beoordeling van hun totale kwaliteit. De artikelen die waren opgenomen in de voorgaande versie van de aanbeveling, bepaalde publicaties van de voornaamste auteurs uit de systematische reviews en sommige referentieartikelen uit systematische reviews werden eveneens geraadpleegd om een maximum aan relevante informatie te bekomen.

3.2 ZOEKEN VAN BEWIJSKRACHTIGE GEGEVENS

3.2.1 Systematische reviews en HTA-reviews

3.2.1.1 Onderzoek

De zoektocht naar systematische reviews (SR) en meta-analyses (MA) vond plaats in Medline, Embase, de Cochrane Database of Systematic Reviews, de Database of Abstracts of Reviews of Effects en de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), door middel van volgende sleutelwoorden (MESH en vrije tekst): Breast neoplasms and mass screening (or early detection) and mammography. De geïdentificeerde publicaties werden geselecteerd op basis van de titel en de samenvatting in functie van de hieronder vermelde criteria. De volledige tekst van de geselecteerde publicaties werd dan integraal gelezen.

3.2.1.2 Inclusiecriteria

De gebruikte inclusiecriteria voor eender welk type publicatie zijn de volgende: populatie (40-49 jaar, vrouwen in goede gezondheid waar geen risicofactor bij vastgesteld werd), interventie (mammografie), type onderzoek (SR, MA of HTA-review).

3.2.1.3 Kritische evaluatie

Na een selectie op basis van het volledige artikel werd de kwaliteit van de weerhouden publicaties beoordeeld door middel van specifieke evaluatieschalen van het Dutch Cochrane Centre: www.cochrane.nl). De kwaliteit van de HTA-reviews werd beoordeeld via de INAHTA-schaal (www.inahta.org).

3.2.1.4 Resultaat

In totaal bracht dit onderzoek vierenzestig publicaties aan het licht die werden geselecteerd op basis van de titel en de samenvatting. Na deze eerste selectie werden 23 publicaties geselecteerd en 41 uitgesloten. De volledige tekst van de drieëntwintig geselecteerde artikels werd dan opnieuw bekeken. Na revisie werden 9 publicaties weerhouden en 14 uitgesloten.

Publicaties die de sterftedaling evalueerden

Er werden vier SR en een HTA-review gevonden: een publicatie van Baker^{2, 3}, een publicatie van het ANAES⁴, een publicatie van Armstrong⁵, een publicatie van Götzsche⁶ en een HTA-review gerealiseerd door Deck⁷ voor het AETMIS. Drie van de SR dateerden van voor de AGE-studie, een breed opgezette gecontroleerde, gerandomiseerde studie⁸, waardoor ze achterhaald zijn. We konden echter wel de geactualiseerde versie van de Armstrong-review gebruiken die door Nelson werd gerealiseerd voor het USPTSF⁹, evenals Götzsche⁶, en Deck⁷. Uiteindelijk vormen twee SR en een HTA de basis van dit deel van het rapport.

Andere publicaties

Twee reviews, opgesteld door Biesheuvel¹⁰ en Jorgensen, evalueerden overdiagnose¹¹ Er werden volledigheidshalve ook twee publicaties^{12, 13} weerhouden waarin de interpretatie van de bewijskrachtige gegevens werd besproken.

Geen enkele publicatie werd gevonden die toeliet de hypothese te bevestigen of te ontkennen dat opsporing van borstkanker in staat is het aantal aan borstkanker gerelateerde complicaties, zoals uitzaaiingen, te verminderen.

De geselecteerde systematische reviews en de Health Technology Assessment (HTA)-reviews werden vervolgens geactualiseerd voor elke klinisch vraag door aanvullend bewijsmateriaal te zoeken in Medline.

3.2.2 Bijkomende primaire studies

In Medline en CENTRAL werden gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken (RCT's), uitgevoerd vóór november 2008 (onderzoeksdatum van de twee SR), gezocht voor het actualiseren van elke klinische vraag. Voor de vraag over de risico's werden eveneens observationele onderzoeken opgezocht. Dit onderzoek gebeurde op basis van een combinatie van MESH-termen en vrije tekst. De geïdentificeerde studies werden gesorteerd op basis van de titel en de samenvatting in functie van de hieronder vermelde criteria (zie punt 3.2.1.2). De volledige tekst van de geselecteerde publicaties werd dan aandachtig gelezen.

De volledige beschrijving van de zoektocht naar bewijskrachtige gegevens wordt geïnventariseerd in bijlage 1 .

3.3 EXTRACTIE VAN BEWIJSKRACHTIGE GEGEVENS EN SAMENVATTING ERVAN

Voor elke SR werden volgende gegevens genoteerd en in evidentietabellen geplaatst. Datum van de literatuurstudie, jaar van publicatie, onderzoeken opgenomen in de review en voornaamste resultaten.

Voor elke RCT werden volgende gegevens genoteerd en in evidentietabellen geplaatst: jaar van publicatie, populatie opgenomen in het onderzoek, uitgevoerde interventie en resultaten

De evidentietabellen zijn geïnventariseerd in bijlage 2.

3.4 EXTRACTIE VAN NATIONALE GEGEVENS

Voor de raming van de effecten van screening voor België werden verschillende gegevensbronnen geraadpleegd: bevolkingsregister, kankerregister, consumptiegegevens afkomstig uit de permanente steekproef en consumptiegegevens van gans de bevolking (zie bijlage 5).

3.5 FORMULERING VAN DE AANBEVELINGEN

Op basis van de bewijskrachtige gegevens werd een eerste voorstel met (twee of drie) aanbevelingen voorbereid door een beperkte werkgroep (FM, JOR, KR, RAM). Dit voorstel, samen met een eerste versie van het rapport en de evidentietabellen, werd een tiental dagen voor de vergadering van 31 mei 2010 naar de deskundigen gezonden.

4 INVLOED VAN SCREENING OP DE STERFTE

4.1 BESCHRIJVING VAN DE BESCHIKBARE ONDERZOEKEN

Om een sterftedaling te kunnen bewijzen moet men kunnen beschikken over studies die twee gelijkaardige populatiegroepen met elkaar vergelijken en die willekeurig werden verdeeld in een groep "screening" en een controlegroep "gewone zorgen". De 'gewone zorgen' zijn verschillend per land. In totaal zijn er acht van deze RCT's. Aangezien de resultaten van elk van deze lange termijn studies door verschillende auteurs in meerdere publicaties werden opgenomen, is het gemakkelijker om ze te benoemen volgens de locatie waar ze werden uitgevoerd. De oudste studie is bekend als de "studie van New York"¹⁴ en ving aan in 1963. Er werden vier studies in Zweden uitgevoerd: in Malmö (studie van Malmö I en studie van Malmö II)¹⁵, in twee andere graafschappen (de Two County-studie)¹⁶, in Stockholm¹⁷ en in Göteborg¹⁸. De andere studies werden uitgevoerd in Canada (deel a en b)¹⁹ en in het Verenigd Koninkrijk (Edinburgh, UK AGE Trial)^{8, 20}.

De twee SR Götzsche, 2009 #163; Nelson, 2009 #242} omvatten zeven van de acht hierboven vermelde studies. De studie van Edinburgh²⁰ werd uitgesloten omwille van meerdere methodologische problemen die onder meer verband hielden met een ontoereikende randomisatie⁶.

De HTA-review van het AETMIS omvatte de acht voornoemde onderzoeken⁷. De actualisering die voor de jaren 2009-2010 werd gerealiseerd, bracht geen andere beëindigde of lopende RCT's aan het licht te brengen. De meeste auteurs zijn het met elkaar eens dat het uitvoeren van een dergelijke studie onwaarschijnlijk is gezien de middelen die hiervoor nodig zijn (erg grote steekproef en erg lange opvolging) en het groeiende risico van contaminatie van de controlegroep door opportunistische screening.

4.2 DALING VAN DE SPECIFIEKE STERFTE IN DE LEEFTIJDSCATEGORIE VAN 40 TOT 49 JAAR

4.2.1 Effect voor vrouwen die werden uitgenodigd voor screening

Volgens Nelson zijn de basisstudies matig van kwaliteit, terwijl Götzsche een onderscheid maakt tussen onderzoeken met een optimale randomisatie en die met een suboptimale randomisatie. Anderzijds sluiten deze twee auteurs het onderzoek van Edinburgh uit omdat de methodologische kwaliteit als zwak wordt gekwalificeerd (ontoereikende randomisatie en meervoudige systematische fouten (bias)^{6, 9}. Het door Nelson berekende relatieve risico (RR) voor een follow-up variërend van 11 tot 20 jaar (vrouwen gescreend van 40 to 49 jaar), bedraagt 0,85 [BI95%] (0,75- 0,96). De SR van Götzsche omvat de vrouwen van 40 tot 70 jaar maar hij presenteert een deelgroepanalyse (< 50 en > 50 jaar). Voor een follow-up van 7 jaar geeft Götzsche een RR van -0,94, [BI95%] (0,78- 1,14) wanneer alleen de studies met optimale randomisatie worden opgenomen, en van -0,89, [BI95%] (0,77- 1,04) wanneer alle onderzoeken werden opgenomen. Voor een follow-up van 13 jaar geeft Götzsche een RR van -0,87, BI (0,73- 1,03) (I kwadraat=0%) wanneer alleen de onderzoeken met optimale randomisatie worden opgenomen, en van -0,84, [BI95%] (0,73- 0,96) (I kwadraat=32%) wanneer alle onderzoeken worden opgenomen. Het resultaat wordt slechts statistisch significant indien met alle onderzoeken rekening wordt gehouden.

De resultaten worden samengevat in onderstaande Tabel 1.

Tabel 1: Daling van de specifieke sterfte bij vrouwen van 40 tot 49 jaar

Study ID	Ref	Population	Intervention	Results of meta-analysis	Comments	Level of evidence
Nelson	⁹	Screening of 348 219 women from 40 until 49 y	Routine care	Follow up from 11y until 20y : RR: 0.85 (0.75, 0.96)	Based on 8 RCT's of fair quality (New York 1963, Malmo I and II, Two County 1978, Canada 1980, Stockholm 1980, Göteborg 1982, UK AGE trial 1991)	High
Götzsche	⁶	At 7y follow up: Screening of 356 368 women from 40 until 49Y At 13 y follow up: Screening of 329 511 women from 40 until 49Y	Routine care	At 7 y follow up: AR*: RR: 0.94 (0.78, 1.14) SR:RR: 0.81(0.63, 1.05) All : RR: 0.89(0.77, 1.04) At 13 y follow up up AR :RR: 0.90 (0.79, 1.02) Sub.R :RR: 0.75 (0.67, 0.83) All :RR: 0.81(0.74, 0.87)	Based on 8 RCT's ; 4 adequately randomised (A.R) : Canada 1980 a and b, Malmo I and UK AGE trial 1991, 4 suboptimally randomised (Sub.R) : New York 1963, Two County 1978, Stockholm 1980, Göteborg 1982	High

*Adequately randomised = A.R, Suboptimally randomised = S.R, All = all studies included

De analysemethodologie gebruikt in de review van AETMIS⁷ verschilt in die zin dat het gaat om een actualisering van de analyse uitgevoerd in 2005 voor de publicatie van de resultaten van het AGE-onderzoek. Deze analyse klasseerde de studies in volgorde van validiteit in functie van de kwaliteit van de randomisatie, de basisvergelijkbaarheid van de cohorten, de uitsluitingen toegepast op de cohorten en de follow-up ervan. In Tabel 10 in bijlage 2 bevindt de studie met de zwakste kwaliteit (studie van Edinburgh) zich onderaan. Voor elke studie is het cumulatieve relatieve risico het gemiddelde van de resultaten van die studie gecombineerd met die van alle andere studies met een hogere validiteitsscore, gewogen door de omvang van de studies⁷. Op basis van deze methode stelt de auteur een daling van de specifieke sterfte vast van 10% voor de meest valabele onderzoeken, van 12 tot 14% voor de onderzoeken met een zwakkere kwaliteit en van 13 tot 15% voor alle onderzoeken. Indien alle onderzoeken worden opgenomen, wordt de sterftedaling statistisch significant.

4.2.2 Effect voor vrouwen die deelnemen aan de screening

In de AGE-studie bedroeg het percentage effectieve deelname aan de screening 81% (indien men rekening houdt met alle vrouwen die minstens een keer werden gescreend). Daarentegen biedt 20% van alle uitgenodigde vrouwen zich nooit aan voor een screening. Eenenvetig procent van alle uitgenodigde vrouwen namen deel aan alle screeningscycli; dit zijn gemiddeld 4,5 cycli op de 9 voorziene cycli (Moss 2006).⁸ Deck neemt afstand van de klassieke intention-to-treat analysetechniek en doet een aanpassing door de niet-deelnemers uit de berekening uit te sluiten. Door deze aanpassing uit te voeren op de gegevens van de AGE-studie stelt Deck een sterftedaling van 21% vast (RR = 0,79). De auteur past vervolgens de methode van Cuzick²¹ toe op de gegevens van de Göteborg-studie en van de Two County-studie (de gegevens van de andere studies zijn niet beschikbaar) (zie Table 9 in bijlage).

Voor Göteborg bedraagt het RR berekend volgens de klassieke methode 0,65 en volgens de methode van Cuzick aangepast voor de niet-deelnemers 0,56. Voor de Two County-studie bedraagt het RR berekend volgens de klassieke methode 0,93 en volgens de methode van Cuzick aangepast voor niet-deelname 0,68. De beperkingen van deze analyse houden verband met het feit dat de raming van deze specifieke sterfte gebaseerd is op steekproefgroottes die niet de statistische power hebben om een verschil op te sporen. Door de techniek van Cuzick toe te passen houdt de auteur geen rekening met de onzekerheden rond deze ramingen. De methode van Cuzick wordt beschreven in bijlage 3.

4.3 DALING VAN DE TOTALE STERFTE IN DE LEEFTIJDSCATEGORIE VAN 40 TOT 49 JAAR

De totale sterfte (all-cause mortality) werd onderzocht door Götzsche in de Cochrane-review⁶. De daling van het RR bedraagt -0,97 [BI95%] (0,90- 1,04) na een follow-up van 7 jaar en -0,98 [BI95%] (0,92 - 1,04) na 13 jaar follow-up; ze is niet statistisch significant (zie tabel 12 in bijlage). Aangezien de onderzoeken met een suboptimale randomisatie geen relevante raming kunnen geven, worden alleen de toereikend gerandomiseerde studies gebruikt. De auteur koos ervoor rekening te houden met de problematiek van de daling van de totale sterfte, zelfs al werd de steekproefgrootte van de studies niet berekend om een verschil aan het licht te brengen. Het is inderdaad simplistisch te verklaren dat een daling van de specifieke sterfte automatisch een daling van de totale sterfte met zich zou meebrengen. Reden hiervoor is onder meer het feit dat, aangezien bij screening vaak radiotherapie wordt gebruikt, dit soort behandeling overlijdens kan veroorzaken. Anderzijds kan de classificatie van het type overlijden een systematische fout inhouden in de zin dat de arts kan worden beïnvloed door de context (screening of niet) en door het feit dat classificatiefouten zich eveneens kunnen voordoen⁶.

4.4 DALING VAN DE SPECIFIEKE STERFTE IN DE LEEFTIJDSCATEGORIE VAN 45 TOT 49 JAAR

Aangezien de voordelen van screening toenemen met de leeftijd is het logisch om de hypothese voorop te stellen dat screening vanaf 45 jaar doeltreffender zal zijn dan screening vanaf 40 jaar¹.

In 2002 publiceerde Nyström²² een meta-analyse van de vijf screeningstudies uitgevoerd in Zweden (in Malmö I en Malmö II)¹⁵, in de Two Counties¹⁶, in Stockholm¹⁷ en in Göteborg¹⁸. Deze meta-analyse toont het RR berekend volgens de leeftijd op het ogenblik dat de vrouw in de screening opgenomen wordt (leeftijdintervallen van vijf jaar), door middel van twee methoden: het follow-upmodel of de evaluatiemethode. Het follow-upmodel omvat de kankers die gediagnosticeerd werden na de randomisatiedatum en waarvan de uitkomst fataal was voor het einde van de follow-upperiode. De evaluatiemethode houdt geen rekening met de overlijdens door borstkanker die optraden bij vrouwen bij wie de kanker werd gediagnosticeerd na het moment waarop de controlegroep zijn eerste screening onderging. Het follow-upmodel is het model dat in de studies het meest wordt gebruikt. De evaluatiemethode wordt gebruikt om het verdunningseffect te voorkomen, maar hiermee loopt men het risico om de positieve effecten te overschatten door geen rekening te houden met latere overlijdens die te wijten zijn aan de straling. Het follow-upmodel toegepast op 75.000 vrouwen / jaren geeft een RR van 0,95 [BI95%] (0,75 - 1,21)(niet statistisch significant), waarbij de mediane follow-up-tijd 6,5 jaar (tussen 3 en 18 jaar) bedroeg. Wanneer men de evaluatiemethode toepast op dezelfde populatie daalt het RR tot 0,78 [BI95%] (0,59- 1,04) (niet statistisch significant) (zie Table 11 in bijlage)²².

Kernboodschappen betreffende de sterftedaling

- Volgens Götzsche bedraagt de daling van de specifieke sterfte na een follow-up van 13 jaar 13% (RR 0,87 (0,73- 1,03)) (niet statistisch significant) op basis van studie van de hoogste kwaliteit (toereikende randomisatie) en de daling van de specifieke sterfte na 13 jaar follow-up bedraagt 16% (RR: 0,84(0,73- 0,96)) (statistisch significant) op basis van alle geselecteerde studies.
- Volgens Nelson bedraagt de daling van de specifieke sterfte na een follow-up van 11 tot 20 jaar 15% (RR -0,85(0,75- 0,96)) op basis van alle geselecteerde studies.
- Volgens Götzsche bedraagt de daling van de totale sterfte (all-cause mortality) voor vrouwen gescreend tussen 40 en 49 jaar 3% (RR= -0,97, (0,90- 1,04)(statistisch niet significant)) na een follow-up van 7 jaar en 2% (RR – 0,98(0,92- 1,04)(statistisch niet significant) na 13 jaar follow-up op basis van de geselecteerde toereikend gerandomiseerde studies.
- Volgens Njöström bedraagt de daling van de specifieke sterfte voor vrouwen gescreend tussen 45 en 49 jaar 5% (RR -0,95 (0,75 - 1,21)(statistisch niet significant)) op basis van het follow-upmodel en 22% (RR= -0,78, (0,59- 1,04)(statistisch niet significant)) op basis van de evaluatiemethode.

5 NEGATIEVE EFFECTEN VAN SCREENINGSMAMMOGRAFIE

5.1 GEVOLGEN VAN DE STRALING

Het feit dat ioniserende straling, die we hier "straling" zullen noemen, met kanker wordt geassocieerd is voornamelijk gebaseerd op het effect vastgesteld bij de populaties die het slachtoffer werden van de atoombommen⁷. De gevolgen van straling bij mammografie werden in de eerste plaats opgezocht in de SR en in het HTA-referentierapport. Deze documenten werden vervolgens geactualiseerd. Definities van een aantal technische termen die nodig zijn voor een goed begrip van deze paragraaf:

- Gray (Gy): Men berekent de stralingsdosis die door weefsels wordt geabsorbeerd uitgaande van de röntgenstraling die door de huid wordt ontvangen, vermenigvuldigd door absorptiefactoren die eigen zijn aan elk orgaan, door gebruik te maken van mathematische voorstellingen van het menselijk lichaam²³. Deze dosis wordt uitgedrukt in gray (Gy). In de centra die de laagste stralingsdosissen gebruiken in België is de gemiddelde dosis die wordt gebruikt bij de mammotest (minimum 2 incidenties per borst) 3,4 mGy (klassiek) en 4,2 mGy (digitaal). Deze dosis kan echter sterk variëren in functie van het volume en de densiteit van de borst evenals van het gebruikte materiaal⁷.
- Sievert (Sv) : weging van de dosis die door elk orgaan wordt ontvangen in functie van het soort straling.
- LNT: "Linear to threshold hypothesis", hypothese van een lineaire dosis-respons.
- DDREF: "Dose and dose rate effectiveness factor". De DDREF is een correctiefactor voor de vastgestelde associatie tussen de totale dosis en het risico van borstkanker. Hij is afhankelijk van de totale dosis en de intensiteit daarvan.
- ERR: excess relative risk/ toegevoegd relatief risico. Kan worden weergegeven door rekening te houden met de gemiddelde dosis die door de onderzochte populatie wordt ontvangen in de vorm van een coëfficiënt van toegevoegd lineair risico, uitgedrukt per dosiseenheid^b.
- EAR: Excess absolute risk/ toegevoegd absoluut risico. Kan worden weergegeven door eveneens rekening te houden met de gemiddelde dosis die door de onderzochte populatie wordt ontvangen in de vorm van een coëfficiënt van toegevoegd lineair risico, uitgedrukt per dosiseenheid en per eenheid "risicotijd".
- RBE: Relative biological effectiveness (in causing mutational damage).
- DIR: Detection-to-induction ratio/ verhouding detectie/inductie.

5.1.1 Gegevens afkomstig uit de SR en de HTA-review

Götzsche heeft deze vraag niet opgenomen in zijn SR⁶. Nelson baseerde zich op de resultaten vermeld door de SR van Armstrong⁵. Deze review vermeldt echter in ieder geval geen studies na 2000. Het rapport van het AETMIS omvat tien studies die beschreven worden in onderstaande Tabel 2⁷.

b <http://www.cepn.asso.fr/> (Centre d'étude sur l'évaluation de la protection dans le domaine nucléaire)

Beschrijving van de geselecteerde studies

Tabel 2: Beschrijving van de studies geselecteerd door AETMIS

Studie	Model dosis/respons	Theoretische populatie	Geschat risico
Law 1995	National Radiological Protection Board (NRPB)	Screeningprogramma van de National Health Service van het Verenigd Koninkrijk	Elke 3 jaar : 1 mammo, 1 negatief /borst= 32 kankers/1.000.000 vrouwen
Andersson 1997	Geen informatie	Hypothese: screening elke twee jaar,	Elke 2 jaar : 1 mammo, 2 negatieven /borst= 1 overlijdens /10.000 vrouwen in tien jaar
Feig 1997	Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (rapport BEIR V, 2000)	Jaarlijkse screening vanaf 40 jaar	Elk jaar : 1 mammo, 4 mGy= 20 kankers en 8 overlijdens/100.000 vrouwen in tien jaar
Mattson 2000(1), Mattson 2000(2)	Geen informatie	Screening elke 18 maanden, vanaf 40 jaar	Elke 18 maanden : 1 mammo, 1,5 negatief/borst gemiddeld (1,5 mGy/negatief)= 5 tot 24 overlijdens/100.000 vrouwen in tien jaar
Jung 2001	Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (rapport BEIR V, 2000), 0,20% overlijdens per Sv	Jaarlijkse screening vanaf 38 jaar	Elk jaar : 2 negatieven/borst (2 mGy/negatief)= 13,3 overlijdens /100.000 vrouwen in tien jaar
Säbel 2001	Gebaseerd op Jung 2001		1 enkele mammo, 1 mGy/negatief, 2 negatieven/borst
Law 2001	National Radiological Protection Board (NRPB)	Screeningprogramma van de National Health Service van het Verenigd Koninkrijk: recente gegevens	Elke 3 jaar : 1 mammo, 2 negatieven /borst(3,65mGy)= 116 kankers/1.000.000 vrouwen (tussen 40 en 49 jaar)
NHSBSP (NHS breast screening programme)2003	Ramingen gebaseerd op Noord-Amerikaanse studies	Als DDREF = 2	Elke 3 jaar : 1 mammo, 1 negatief /borst= 16 kankers/1.000.000 vrouwen op 40 jaar 15 kankers/1.000.000 vrouwen op 40 jaar
		Als DDREF = 1 (conform Amerikaanse studies)	Elke 3 jaar : 1 mammo, 1 negatief /borst= 32 kankers/1.000.000 vrouwen op 40 jaar 30 kankers/1.000.000 vrouwen op 40 jaar
Berrington (2005)	3 van 8 cohorten van het model van Preston 2002	NHSBSP (NHS breast screening programme)2001-2	Elk jaar : 1 mammo, 2 negatieven /borst= 0,50 overlijdens /1.000 vanaf 40 jaar in tien jaar

Alle voornoemde studies volgen een theoretisch model waar het risico lineair stijgt, zonder drempel. Dit model is afkomstig uit de studies die de gevolgen van de atoombom maten (LNT-model) dat de hypothese van een lineaire dosis-respons hanteert. Bovendien passen de meeste van deze studies een reductiefactor 2 toe (DDREF = 2) voor de associatie vastgesteld tussen de totale dosis en het risico van borstkanker. Anderzijds, aangezien het moeilijk is om het stralingsgebonden risico bij lage doses zoals die gebruikt bij mammografieën in cijfers uit te drukken, wordt dit risico in voormelde studies geraamd door de waargenomen risico's voor andere diagnostische bestralingen te extrapoleren. Berrington bijvoorbeeld baseert zich op een extrapolatie van het risico gebaseerd op de studie van de gevolgen van meervoudige fluoroscopische onderzoeken die een bestraling genereren die relatief gelijksoortig is aan die van de mammografie²⁴. Het gebruik van theoretische populaties in die studies heeft als enig doel de bestralingsgraad in cijfers uit te drukken.

Analyse van de resultaten

De blootstellingsvoorwaarden (screeninginterval, aantal incidenties per borst, ontvangen dosis straling) van de voormelde studies zijn erg verschillend en teneinde hun resultaten te kunnen vergelijken bleek het noodzakelijk om over te gaan tot lineaire aanpassingen om de verschillen tussen de gebruikte parameters te compenseren. Door deze manier van werken kon de auteur een stralingsgebonden sterftecijfer berekenen voor duizend vrouwen die gedurende tien jaar deelnamen aan een jaarlijkse screening vanaf de leeftijd van 40 jaar (2 incidenties per borst en 2,225 mGY per incidentie). De beschrijving van de originele analyse bevindt zich in Tabel 14 in bijlage⁷. De resultaten van deze analyse variëren tussen 0,09 en 0,72 overlijdens/1000 met een gemiddelde van 0,41 op basis van het beschreven uniform screeningregime (Tabel 15). Volgens Deck mag men 4 bijkomende stralingsgebonden overlijdens verwachten per tienduizend vrouwen die deelnemen aan een jaarlijkse screening vanaf 40 tot 49 jaar.⁷

5.1.2 Gegevens afkomstig uit de actualisering

Dankzij de actualisering konden de publicaties van Law et Heyes²⁵⁻²⁷ worden gevonden (zie Tabel 16). Deze twee publicaties baseren zich op de gegevens van het NHS Breast Screening Programme (NHSBSP). De gegevens van het NHSBSP zijn de gegevens afkomstig uit het screeningprogramma van het Verenigd Koninkrijk dat voorziet in een screeninginterval van 3 jaar. Law definieert de DIR als de verhouding tussen het detectiepercentage en het percentage kankerinductie. Een DIR van meer dan 100 wordt als ruimschoots voldoende beschouwd; d.w.z. dat men 1 geïnduceerde kanker kan verwachten per 100 opgespoorde kankers. Law definieert een DIR van 5 als een aanvaardbaar minimum voor vrouwen van meer dan 40 jaar en een DIR van 10 voor jongere vrouwen²⁸. De meest recente publicatie van Law, gebaseerd op de LNT-hypothese, onderzoekt de variatie van de DIR in functie van de leeftijd. Voor de leeftijdsgroep tussen 40-44 jaar bedraagt de DIR 13 of 16 (EAR = 25, EER = 13) al naargelang de studies. Voor de leeftijdsgroep tussen 45-49 jaar bedraagt de DIR 24 of 27 (EAR = 56, EER = 25) al naargelang de studies. De DIR is duidelijk > 100 vanaf 55 jaar²⁷.

In tegenstelling met het lineaire model werd de originele hypothese van toegenomen oncogeniciteit door straling met een lage energie door Heyes getest. Hij realiseerde een originele studie van in vitro bestraling van menselijke cellen (CGL1) en stelde vast dat het mutageen vermogen van straling met een lage intensiteit (29 kVp röntgenstralen) gebruikt voor mammografieën 4,42 (BI 2 tot 6) bedraagt, hoger dan die van stralen met een hoge intensiteit (type atoombom)²⁵. In het geval van een lineaire dosis-respons is de RBE 1. In het « in vitro » model varieert de RBE tussen 2 en 6. Indien men een RBE van 1 toepast, wordt de DIR minder gunstig (<100) voor 55 jaar, zoals werd aangetoond door Law. Indien men een RBE van 2 toepast, wordt de DIR minder gunstig (<100) voor 65 jaar²⁶ (zie tabel 16 in bijlage).

5.1.3 Bespreking

Het kankerverwekkend vermogen van straling staat niet meer ter discussie. De omvang ervan varieert in functie van het gekozen model. Als men een DIR-drempel van 10 aanvaardt, wordt het risico aanvaardbaar vanaf 40 jaar, maar dat betekent dat men zich kan verwachten aan 1 geïnduceerde kanker voor 10 opgespoorde kankers. Als men een drempel van 100 kiest, wordt het risico ten vroegste aanvaardbaar op 55 jaar, ongeacht welk model men kiest.

Kernboodschappen betreffende de gevolgen van straling

- **Het kankerverwekkend vermogen van straling staat niet meer ter discussie.**
- **Volgens Deck mag men 4,1 bijkomende stralingsgebonden overlijdens verwachten per tienduizend vrouwen die deelnemen aan een jaarlijkse screening vanaf 40 tot 49 jaar.**
- **Volgens Law kan men zich verwachten aan 1 geïnduceerde kanker op ongeveer 15 opgespoorde kankers tussen 40 en 44 jaar en aan 1 geïnduceerde kanker op ongeveer 25 opgespoorde kankers tussen 45 en 49 jaar.**

5.2 AANVULLENDE ONDERZOEKEN

De gevoeligheid van de mammografie wordt geëvalueerd op 77 tot 95% al naargelang de auteur; wat de specificiteit aangaat, die varieert tussen 94 en 97%²⁹. De body mass index, de densiteit van de borsten en de hormonale schommelingen beïnvloeden eveneens de gevoeligheid van de test. Bovendien hebben vals-positieve testen zeer zware gevolgen voor de vrouwen op gebied van bijkomende onderzoeken: mammografieën, echografieën en biopsies¹.

5.2.1 Gegevens afkomstig uit de SR en de MA

Nelson geeft de resultaten weer van verschillende studies. In die studies varieert de kans op een vals-positief resultaat van 0,9 tot 6,5% bij elke screening en de kans op een vals-positief resultaat varieert van 21 tot 49% voor een volledige screeningcyclus voor alle leeftijdscategorieën samen. In de leeftijdscategorie waar wij het over hebben, schat Elmore dat het risico van een vals-positieve mammografie op 10 opeenvolgende mammografieën 56% bedraagt³⁰.

Op basis van gegevens van het BCSC (Breast Cancer Surveillance Consortium in de Verenigde Staten), meldt Nelson eveneens dat voor elke vrouw van 40 tot 49 jaar die deelneemt aan een screeningsessie, de kans op een vals-positief resultaat 9,78% bedraagt, de kans op het ondergaan van een bijkomend beeldvormend onderzoek 8,66%, de kans op een vals-negatief resultaat 0,10%, de kans op het ondergaan van een biopsie 0,93%. De erg lage kans op een vals-negatief kan worden verklaard door de geringe incidentie van kanker in die leeftijdscategorie. Om een invasieve kanker te diagnosticeren, is het bovendien nodig dat 556 vrouwen een mammografie ondergaan, dat 47 van hen een aanvullend beeldvormend onderzoek krijgen en tenslotte dat bij 5 van hen een biopsie wordt uitgevoerd⁹. Götzsche benadrukt dat het percentage vals-positieven verschilt tussen de Verenigde Staten (13 tot 14%) en het Verenigd Koninkrijk (8%). Deze verschillen kunnen verband houden met het type praktijk evenals met de bestudeerde populatie (zie tabel 17)⁶.

Kernboodschappen op gebied van aanvullende onderzoeken

- Volgens Elmore is de kans op een vals-positief resultaat 56 % per screeningcyclus (10 mammografieën).
- Volgens Nelson is de kans op een vals-positief resultaat per screeningcyclus (1 mammografie) 9,78%, de kans op het ondergaan van een bijkomend beeldvormend onderzoek is 8,66%, de kans op een vals-negatief resultaat is 0,10%, de kans op een biopsie is 0,93%.
- Volgens Götzsche varieert de kans op een vals-positief resultaat volgens het land: van 13 tot 14% in de USA tot 8% in het Verenigd Koninkrijk (voor 1 screeningssessie).

5.3 OVERDIAGNOSE EN OVERBEHANDELING

Overdiagnose (« overdiagnosis ») kan worden gedefinieerd als de opsporing van kankergevallen die nooit klinisch zouden zijn opgemerkt zonder screening³¹. Screening brengt inderdaad tumoren aan het licht die over het algemeen minder agressief zijn dan de tumoren die klinisch tot uiting komen. Dit verklaart waarom alle door mammografie opgespoorde kankercellen zich niet automatisch zullen omvormen tot kanker (d.w.z. tot een ziekte die wordt gekenmerkt door een ongecontroleerde woekering van cellen die andere weefsels binnendringen, ofwel door rechtstreekse invasie, ofwel door migratie van cellen van op een afstand). Een deel van deze tumoren wordt gevormd door « Ductal Carcinoma In Situ » (DCIS/CCIS), waarvan de natuurlijke evolutie indien ze niet behandeld worden, onbekend is¹. Een zekere mate van overdiagnose is een onvermijdelijk gevolg van kankerscreening en een onmiskenbare bron van schadelijke effecten³².

Het is nodig om een duidelijk onderscheid te maken tussen een vals-positief resultaat en een overmatig gediagnosticeerde kanker. Een vals-positief is het resultaat van een interpretatiefout die, wanneer ze wordt gecorrigeerd, toelaat om te bevestigen dat er geen kankercellen aanwezig zijn.

5.3.1 Definities

- Length time bias: deze vertekening hangt samen met de snelheid waarmee de tumor zich ontwikkelt. Aangezien weinig agressieve tumoren meer kans lopen om opgespoord te worden en hun prognose beter is, bestaat het risico dat de resultaten van de screening overschat worden.
- Lead-time bias of diagnostische voorsprong: deze vertekening hangt samen met het feit dat het moment van de diagnose door de screening vooruitgeschoven wordt waardoor de duur van de overleving kunstmatig wordt verlengd.
- DCI: ductal carcinoma in situ: Ductaal carcinoom in situ

5.3.2 Gebruikte methoden voor het ramen van overdiagnose van kankers door screeningmammografie

Er worden voornamelijk drie methoden gebruikt om deze overdiagnose te ramen: De methode van de incidentie, de methode van de cumulatieve incidentie en de modellering¹⁰ (volledige definities in bijlage 3). Deze methoden worden ofwel toegepast op de gegevens afkomstig uit gecontroleerde gerandomiseerde studies, ofwel op gegevens uit bestaande screeningprogramma's. Het voordeel van het gebruik van gegevens afkomstig uit gecontroleerde gerandomiseerde studies is dat deze gegevens precies de incidentie van kanker weerspiegelen in de populatie die niet deelneemt aan de screening en dat de twee populaties (gescreend en niet gescreend) vergelijkbaar zijn³³. Anderzijds weerspiegelen de gegevens afkomstig uit bestaande screeningprogramma's nauwkeuriger de reële omstandigheden van het screeningverloop. Het feit dat de auteurs verschillende methoden gebruiken en dat ze deze methoden toepassen ofwel op gegevens afkomstig uit studies, ofwel op gegevens afkomstig uit programma's kan de grote variatie van de verkregen resultaten verklaren. Alle benaderingen zijn bovendien ook gebaseerd op voorafgaande hypothesen die momenteel moeilijk te verifiëren zijn.

5.3.3 Overdiagnose

5.3.3.1 Gegevens afkomstig uit de SR en de HTA-review

Volgens Nelson varieert het percentage kankergevallen die nooit klinisch zouden zijn opgemerkt zonder screening van minder dan 1% tot 30% waarbij de meeste ramingen tussen 1 en 10%⁹ liggen. De ramingen van Götzsche zijn veel aanzienlijker en gaan van 30% voor ramingen gebaseerd op de gerandomiseerde studies tot 40% en zelfs 60% voor de ramingen gebaseerd op de observationele studies⁶. Deck maakt gewag van dezelfde ramingen en besluit dat een raming van 20% met een foutenmarge van 10% «redelijk» is (zie Tabel 18). Op basis van deze gegevens raamt de auteur de frequentie van overdiagnose voor Quebec op 3,7 voor 1000 vrouwen die aan de screening deelnemen tussen 40 en 49 jaar.

Anderzijds konden we dankzij de literatuurstudie twee systematische reviews identificeren die in extenso aan dit fenomeen gewijd zijn; de review van Biesheuvel¹⁰ die gedeeltelijk door Deck werd opgenomen, en de review van Jorgensen¹¹. Zie Tabel 19.

Biesheuvel vergeleek alle publicaties waarin het percentage van overdiagnose werd geraamd en evalueerde in welke mate in deze publicaties vertekeningen konden voorkomen. De belangrijkste bronnen voor vertekeningen die door de auteur werden geïdentificeerd, zijn: het kankerrisico is niet hetzelfde in de bestudeerde populatie en in de controlegroep, de deelname aan de studie is hoog in de controlegroep en laag in de studiegroep, een screening werd uitgevoerd in de controlegroep voor het einde van de studie, de aanpassing voor de lead-time bias gebeurde op een ontoereikende manier. De auteur meldt dat in de studie die door hem werd beschouwd als zijnde die met de minste vertekeningen het percentage overdiagnose varieert van -4% tot 7,1% voor vrouwen van 40 tot 49 jaar, van 1,7% tot 54,0% voor vrouwen van 50 tot 59 jaar, van 7,0% tot 21,1% voor vrouwen van 60 tot 69 jaar (DCIS niet inbegrepen)¹⁰.

Jorgensen¹¹ raamde de omvang van overdiagnose op basis van gegevens van de georganiseerde screeningprogramma's. Hij voerde een systematische review en een meta-analyse uit van de evolutie van de incidentie van borstkanker gemeten voor en na de introductie van die programma's. Hij vermeldt geen specifieke cijfers voor de leeftijdscategorie van 40 tot 49 jaar. Zijn algemene raming bedraagt 52% [BI95%] (46 - 58) met inbegrip van het ductaal carcinoom in situ (DCIS), en bedraagt 35 % [BI95%] (29 - 42) indien die worden uitgesloten.

5.3.3.2 *Beperkingen van deze studies*

Voor genoemde reviews komen tot tegenstrijdige conclusies die een omvangrijke controverse hebben gevoed.

De manier waarop Biesheuvel¹⁰ de resultaten aanpaste om de vertekeningen te vermijden die veroorzaakt worden door de lead time bias werd gecontesteerd door Zahl et Jorgensen³⁴ die aanvoerden dat de ramingen in sterke mate werden onderschat om verschillende redenen. De argumenten die naar voren werden gebracht om deze onderschatting te verklaren zijn: de aanpassing voor de lead time bias is te groot, de theoretische verhoging van het aantal kanker gevallen is te hoog en de follow-up te lang (> 5 jaar) wat een risico inhoudt van verwatering van de resultaten. Anderzijds werd de spreiding van de ramingen gekwalificeerd als erg groot.

Het is moeilijk om een standpunt in te nemen wat betreft de validiteit van de lineaire regressie gebruikt door Jorgensen¹¹ in de vergelijking van de incidentie waargenomen ingevolge de screening in verhouding tot de incidentie waargenomen in een populatie die hieraan niet werd onderworpen. De auteur extrapoleerde een lineaire verhoging van de kankerincidentie op basis van tendensen vastgesteld voor de screening en hetzelfde model volgend als de lineaire verhoging waargenomen voor vrouwen die te jong zijn om aan de screening deel te nemen. Anderzijds toont de grafiek die het artikel illustreert een niet-lineaire verhoging van de incidentie reeds voordat de screening in het Verenigd Koninkrijk en in Noorwegen werd ingevoerd. Deze extrapolatie is betwistbaar omdat die discordanties niet expliciet werden vermeld..

5.3.4 *Overbehandeling en ductaal carcinoom in situ*

Vermijdbare behandelingen zijn voornamelijk het gevolg van de ontdekking van niet-evoluerende kankers, waarvan de meest frequente de ductaal carcinoom in situ (DCIS) zijn. Door een snel literatuuroverzicht en de vermeldingen van auteurs van systematische reviews konden we artikels terugvinden waardoor we dit probleem in Italië³⁵, in de Verenigde Staten³⁶ en in het Verenigd Koninkrijk³⁷ konden becijferen.

5.3.4.1 *Definitie van het ductaal carcinoom in situ*

De DCIS worden gedefinieerd als niet-invasieve letsels met een geringe graad van invasiviteit. De natuurlijke evolutie van deze DCIS zonder enige behandeling is slechts ongunstig in 11% tot 25% van de gevallen na een follow-up van tien jaar¹. De DCIS worden zelden opgespoord via een klinisch onderzoek, maar wel door middel van een mammografie aangezien ze microcalcificaties bevatten.

De gegevens gepubliceerd door de databank van het SEER-programma (Epidemiologische gegevens van het Nationaal Kanker Instituut van de Verenigde Staten) gaven een overlevingspercentage op 10 jaar van 96,6% van de gevallen tussen 1978 en 1983, d.i. voor het begin van de screening. Dit overlevingspercentage steeg tot 98,4% tussen 1984 en 1989, na het begin van de screening. De gestandaardiseerde sterfte op 10 jaar bedroeg voor de DCIS 1,9 % tussen 1984 en 1989, d.i. een percentage dat zes maal lager ligt dan het percentage vastgesteld voor invasieve niet-gemetastaseerde kankers³⁸.

5.3.4.2 *Kwantificatie van de DCIS*

Op basis van het screeningprogramma waarin vrouwen van 50 tot 69 jaar zijn opgenomen (NHSBSP) bepaalde Dixon in het Verenigd Koninkrijk dat het aantal gediagnosticeerde DCIS meer dan verdubbeld was sinds de invoering van de screening: Het aantal gevallen was toegenomen van 1.500 in 1998/99 tot 3.500 in 2007/08.

In de Verenigde Staten steeg de incidentie van DCIS voor de leeftijdscategorie van 40-49 jaar van 0,4% per jaar tussen 1973 en 1983, d.i. voor de screening tot 17,4 % per jaar tussen 1983 en 1992³⁶. Ernster analyseerde bovendien gegevens van 1996 en 1997 uit zeven registers van het National Cancer Institute's Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC), d.i. 653 833 mammografieën uitgevoerd bij 540 738 vrouwen van 40 tot 84 jaar. Bij de opgespoorde kankers bedroeg het percentage DCIS 28,2% [BI95%] (23,9% -32,5%) voor vrouwen van 40 tot 49 jaar. De berekende gevoeligheid voor alle leeftijdscategorieën was hoger voor de opsporing van DCIS 86,0% [BI95%] (83,2% - 88,8%) dan voor de opsporing van invasieve kankers 75,1% [BI95%] (73,5% - 76,8%)³⁹.

In Toscane analyseerde Barchielli de gegevens van het kankerregister van Toscane waar een screeningmammografie tussen 50 en 69 jaar georganiseerd wordt sinds 1970. Rekening houdend met de mogelijke rol van correctiefactoren voor borstkanker schat hij dat 69% van de toename van de incidentie van ductaal carcinoom in situ (gemeten tussen 1985 en 1995) rechtstreeks kon worden toegewezen aan de screening³⁵.

5.3.4.3 *Behandeling van de DCIS*

Aangezien men onmogelijk met zekerheid het risico van transformatie van een DCIS in een invasieve tumor kan bepalen, worden de opgespoorde laesies behandeld.

In het Verenigd Koninkrijk is het aantal vrouwen dat een DCIS had en een mastectomie onderging gestegen van 500 in 1998/99 naar 900 in 2007/8. Bovendien bleef het percentage conserverende chirurgie in deze groep 30%³⁷.

In de Verenigde Staten is het percentage van alle gevallen van DCIS behandeld met mastectomie van 71 naar 48% gegaan tussen 1983 et 1992, terwijl de behandeling door verwijdering van alleen de tumor gestegen is van 25,6% naar 53,3%. Echter, gezien de stijging van het totaal aantal DCIS is het totaal aantal mastectomieën in absolute aantallen gestegen ondanks een toename van de conserverende chirurgie. In de leeftijdscategorie van 40-49 jaar werd 45% van de DCIS behandeld door mastectomie³⁶.

Kernboodschappen betreffende overdiagnose en overbehandeling

Op basis van de theoretische modellen brengt de screening een overdiagnose met zich mee die minimum 10 % bedraagt.

De rol van de DCIS in de overbehandeling op basis van de waargenomen gegevens:

- **Het aantal DCIS is meer dan verdubbeld sinds de invoering van de screening;**
- **69% van deze verhoging zou kunnen worden toegeschreven aan de screening;**
- **De DCIS vertegenwoordigen 28% van de opgespoorde kankers bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar in de Verenigde Staten;**
- **Het totaal aantal gevallen van DCIS behandeld door mastectomie is in absolute aantallen gestegen in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk;**
- **Een stijging van het aantal mastectomieën is ook gerapporteerd bij jong vrouwen.**
- **Er zijn geen gegevens in België over de behandeling van DCIS.**

6 DE BELGISCHE SITUATIE: GEGEVENS EN EEN SCHATTING VAN DE EVENTELE EFFECTEN VAN DE SCREENING

6.1 INCIDENTIE ET STERFTE

6.1.1 Bronnen

De gegevens die gepresenteerd worden voor Europa zijn afkomstig van de gegevensbank van het Europees kankerobservatorium (European Cancer Observatory)⁴⁰ betrokken uit een publicatie van Héry⁴¹.

De gegevens gepresenteerd voor België

zijn afkomstig van het Kankerregister (<http://www.registreducancer.be>) en het RIZIV. Het Kankerregister heeft als missie de gegevens over de nieuwe gevallen van kanker in België te verzamelen (Wet 39 van 13 december 2006). De verstrekte gegevens werden specifiek bij het register aangevraagd. De eerste gegevens gepubliceerd door de Vlaamse Liga tegen Kanker dateren van 1999 en beperken zich logischerwijs tot Vlaanderen. Aangezien de gegevens van de Franse gemeenschap en de Brussels regio onvolledig zijn werd beslist zich op de gegevens van de Vlaamse gemeenschap te concentreren. Die keuze laat toe om over voldoende opvolgingsjaren te beschikken om veranderingen in de incidentie of sterfte te evalueren. Een Poisson regressie werd toegepast op de gegevens om die evolutie te modelleren onafhankelijk van jaarlijkse fluctuaties.

6.1.2 Incidentie

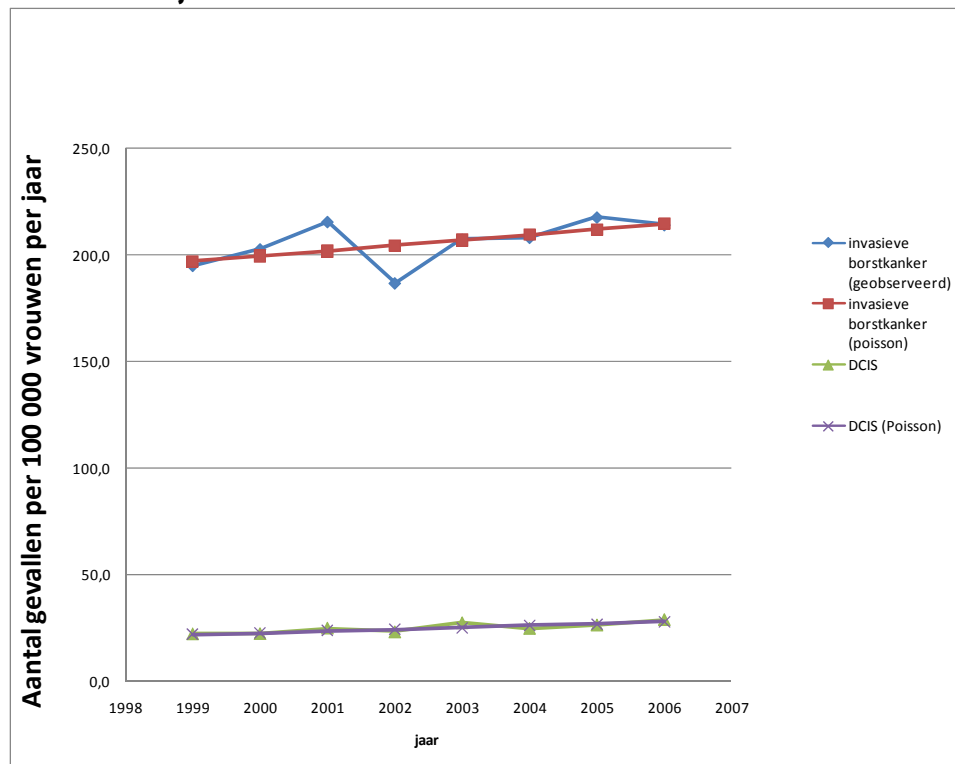
6.1.2.1 *Europa*

Héry vergeleek de incidentie van borstkanker bij vrouwen tussen 35 en 49 jaar op het einde van de XXste eeuw. Die varieert van 130,1/100 000 in Frankrijk (1997) tot 123,3/100 000 in Nederland (2003) en 112,5/100 000 in Duitsland (2000). In alle landen kon tussen 1990 en 2000 een stijging worden waargenomen van de incidentie, 9,8% voor Frankrijk, 16,9% voor Nederland en 16,9% voor Duitsland⁴¹.

6.1.2.2 *België*

Grafiek I toont de jaarlijkse incidentie per 100 000 vrouwen van de invasieve Kankers en de DCIS van 1999 tot 2006 (de basisgegevens staan in annex 4). De Belgische cijfers voor incidentie en mortaliteit lijken hoger vergeleken met de Europese gegevens⁴¹ omdat in de Europese gegevens ook de leeftijdsgroep 35-40 is opgenomen waar de incidentie en mortaliteit voor borstkanker zeer laag zijn.

Grafiek 1: Incidentie van borstkanker en DCIS van 1999 tot 2006 bij vrouwen van 40 tot 49 jaar in Vlaanderen.



Op basis van de gegevens van de Vlaamse Gemeenschap ziet men een relatieve stijging van de borstkankerincidentie van 1 % per jaar (Rate Ratio 1,012 [IC95%] (1,002 – 1,022), $p < 0,017$) en van 9% voor de ganse periode. De relatieve stijging van de DCIS is 3 % per jaar (Rate ratio 1,034 [IC95%] (1,005-1,064), $p < 0.21$) en 26 % over de ganse periode.

6.1.3 Sterfte

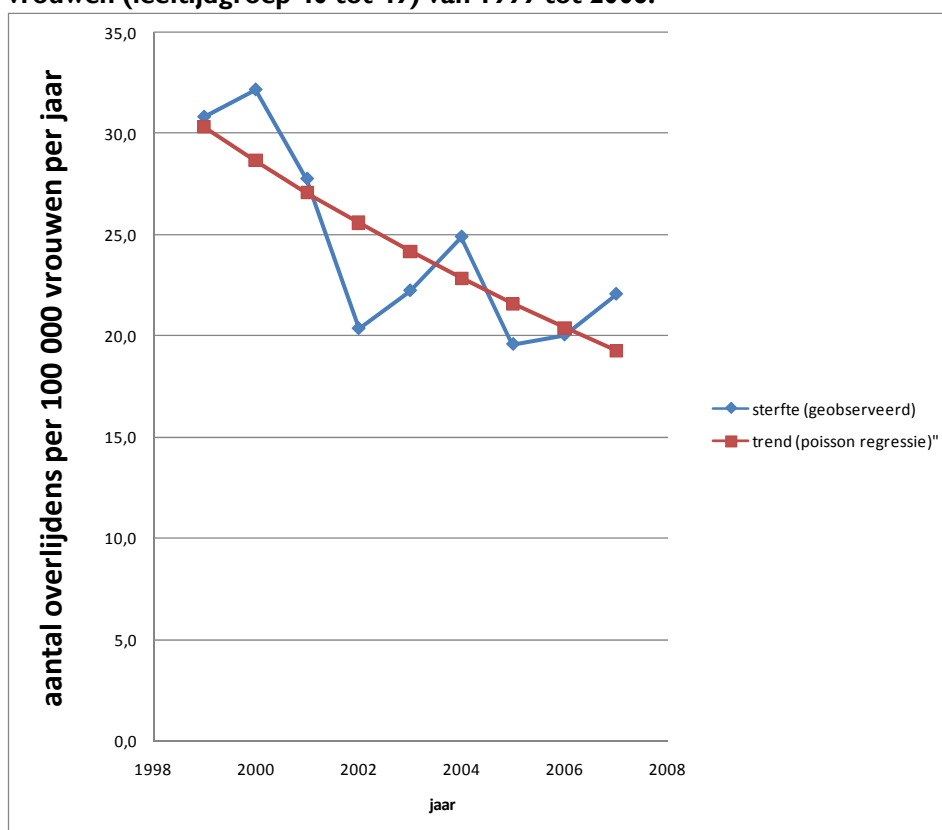
6.1.3.1 Europa

Parallel aan de stijging van de incidentie kenden de buurlanden van 1990 tot 2000 een daling van de sterfte te wijten aan borstkanker bij vrouwen van 35 tot 49 jaar. De specifieke sterfte daalde van 20,8 naar 18,4/100 000 in Frankrijk (-8,6%), van 26,6 à 23,2/100. 000 (-18,6%) in Nederland en van 24,7 naar 16/100 000 (-36%) in Duitsland⁴¹.

6.1.3.2 België

We zien in ons land een daling van de jaarlijkse specifieke sterfte te wijten aan borstkanker van 22% tussen 1990 en 1997 (van 28,6 naar 23,8/100 000) voor vrouwen in de leeftijdsgroep 35 tot 49 jaar⁴¹. Grafiek 2 toont de jaarlijkse specifieke sterfte te wijten aan borstkanker per 100. 000 vrouwen van 1999 tot 2006 (basisgegevens Annex 4).

Grafiek 2: jaarlijkse specifieke sterfte te wijten aan borstkanker per 100.000 vrouwen (leeftijdsgroep 40 tot 49) van 1999 tot 2006.



Op basis van de gegevens van de Vlaamse Gemeenschap ziet men een relatieve vermindering van de sterfte te wijten aan borstkanker van 5 % (Rate Ratio 0,945 ([IC95%] 0,922- 0,968)) en van 30 % voor de ganse periode.

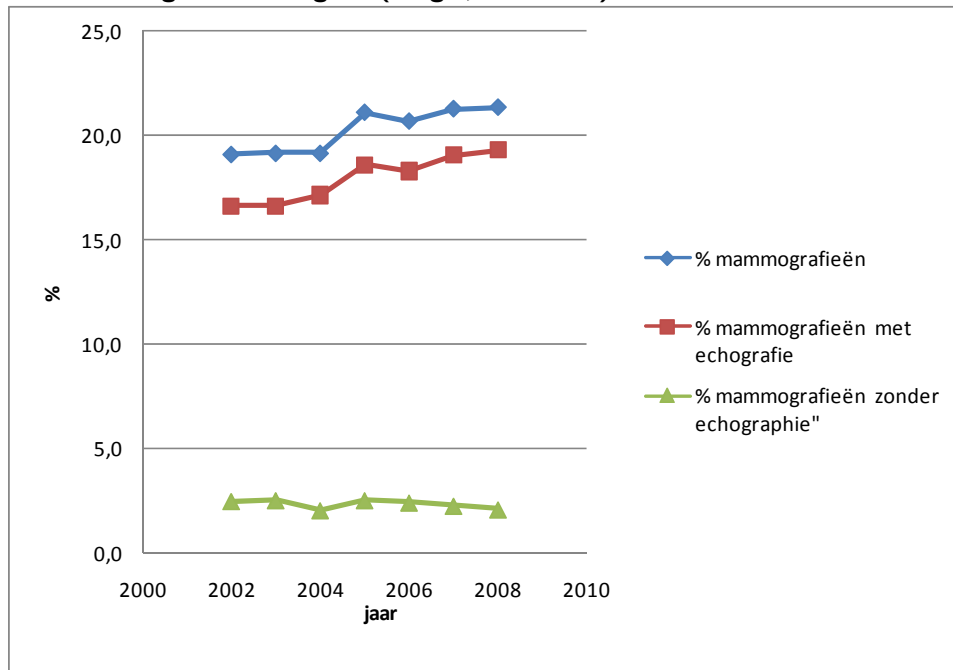
6.2 ZORGGEBRUIK

Er wordt voor het moment geen enkele opsporing georganiseerd voor de leeftijd van 50 jaar in België. Desondanks is het een publiek geheim dat de nomenclatuurcode met de titel 'diagnostische mammografie' ook gebruikt wordt voor opportunistische opsporing. Men moet deze bijzondere situatie in België in gedachten houden want men moet zeer voorzichtig zijn met het interpreteren van de gegevens over het gebruik. De gegevens die hieronder getoond worden komen van de permanente steekproef beheerd door het RIZIV en betreffen de jaren 2002 tot 2008. Die steekproef, die op individuele basis is genomen, brengt de anoniem gemaakte administratieve gegevens samen van 1 op 40 mensen minder dan 65 jaar en van 1 op 20 mensen meer dan 65 jaar.

6.2.1 Mammografie en echografie

Gemiddeld genomen, per jaar en voor gans het land, 20% van de vrouwen tussen 40 en 49 jaar ondergaan een mammografie. Dit aantal is gestegen van 18,9% tot 21,6% in 7 jaar (van 2002 tot 2008), hetzij een absolute stijging van 3% en een relatieve stijging van 14%. Op basis van een Poisson regressie wordt de jaarlijkse relatieve stijging geschat op 2,3 % ([IC95%] (1,6- 2,8) $p < 0,006$). In 80% van de gevallen is een mammografie geassocieerd met een echografie. De proportie mammografieën geassocieerd met een echografie stijgt per jaar met 2,8 % ([IC95%] (2,2-3,4) $p \text{ value} < 0,006$), terwijl de proportie mammografieën alleen jaarlijks daalt met 2,1 % ([IC95%] (0,5-3,8) $p \text{ value} < 0,015$). Dit wijst er op dat mammografieën steeds meer met echografieën worden geassocieerd.

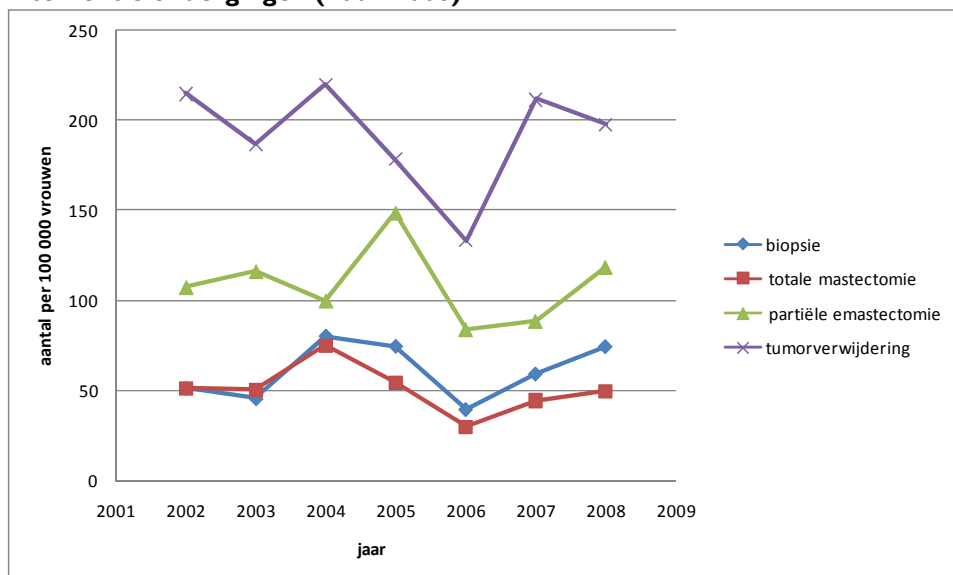
Grafiek 3 : % vrouwen tussen de 40 en 49 die een mammografie met of zonder echografie ondergaan (België,2002-2008)



6.2.2 Biopsies en behandelingen

Het aantal onderzoeken en behandelingen (biopsies waaronder naaldbiopsies, tumorverwijdering, partiële of totale mastectomie) blijft stabiel. Een Poisson regressie toont bij geen van allen een trend die statistisch significant is. Grafiek 4 toont die evolutie in functie van de tijd. Omwille van de schaal van de grafiek is het aantal naaldbiopsies, 10 maal groter dan de rest, niet weergegeven maar blijft stabiel rond 1100 per 100 000 vrouwen (de absolute aantallen en de nomenclatuurnummers staan in tabel 22 in annex 4). Gezien de nomenclatuur tot 2008 weinig specifiek was blijft de exacte verdeling van de interventies onduidelijk.

Grafiek 4: Aantal vrouwen tussen de 40 en 49 jaar die een onderzoek of interventie ondergingen (2002-2008)



6.3 INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN VOOR BELGIE

De resultaten voor België die hier getoond worden betreffen uitsluitend de vrouwen tussen de 40 en de 49 jaar. De interpretatie wordt bemoeilijkt door het feit dat het onmogelijk is om onderscheid te maken tussen mammografieën met als doel een screening (persoon met een risico of niet) of een mammografie voor diagnostische redenen. Anderzijds, de gegevens over de incidentie zijn gebaseerd op een periode van hoogstens 8 jaar en wij hebben geen gegevens over de periode voordat mammografieën regelmatig gebruikt werden. Tenslotte is de interpretatie van de gebruiksgegevens moeilijk aangezien het permanente staal te klein is om een schatting te geven van een pathologie die relatief zeldzaam is.

De analyse van de gegevens toont de volgende tendensen:

- Een constante stijging van het aantal mammografieën (+ 3% per jaar, op basis van het permanente staal)
- Een constante stijging van het aantal Kankergevallen (+ 1% per jaar voor invasieve kankers en + 3% per jaar voor DCIS, op basis van het Kankerregister)
- Een regelmatige daling van de specifieke sterfte door borstkanker (-5% per jaar, op basis van het Kankerregister).
- Invasieve interventies zoals biopsies en/of behandelingen blijven relatief stabiel in die leeftijdsgroep (op basis van de gegevens van het permanente staal).

6.4 ILLUSTRATIE VAN HET EFFECT VAN DE SCREENING IN BELGIE

Om het beslissingsproces bij te staan is het nuttig om overwegingen die voortvloeien uit de literatuur studie te illustreren aan de hand van de Belgische gegevens die beschikbaar zijn. Deze oefening is desondanks beperkt door de onvolledigheid van de informatie over incidentie, specifieke sterfte en het feit dat de schatting van de sterftereductie voortkomt uit relatief oude studies en moeilijk te extrapoleren zijn naar de Belgische realiteit. Hoewel dit deel niet kan beschouwd worden als een formele beslissingsanalyse op zich kan een gekwantificeerde bijdrage leveren aan de discussie. Het schema en de uitleg over hoe de verschillende parameters geschat zijn bevindt zich in annex 4, tabel 23.

Op basis van de ruwe gegevens die beschikbaar zijn voor België en de gegevens uit de literatuur schat men dat om 3 (van 1 tot 6) levens te redden, het nodig is om aan 100 000 vrouwen de opsporing aan te bieden, 45 000 mammografieën te doen, 2080 biopsies (naaldbiopsies of incisies) gevolgd door 20 tot 100 mastectomieën gerelateerd aan het probleem van overdiagnose en een moeilijk te schatten aantal behandelingen voor DCIS. De opsporing kan bovendien nog 2 extra overlijdens veroorzaken door straling en 5 extra gevallen van kanker.

Balans voordelen en risico's voor 100 000 vrouwen uitgenodigd voor de screening.

<p>Voordelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 tot 6 overlijdens worden vermeden per jaar. • Vermindering van de totale sterfte niet statistisch significant. 	<p>Risico's</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 extra overlijdens en 5 extra gevallen van kanker veroorzaakt door de straling
<p>Om dit te bereiken is zijn nodig :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45.000 mammografieën • 2.080 biopsies • een onbekend aantal behandelingen voor DCIS • 20 tot 100 mastectomieën gelieerd aan de overdiagnose al dan niet gevolgd door chemo- of radiotherapie 	

7 **BESPREKING**

Het probleem van de screening aansnijden is een conceptuele uitdaging van de clinici aangezien dit hen oplegt om van paradigma te veranderen. In de curatieve geneeskunde hebbende clinici een verplichting tot middelen, op gebied van screening hebben ze een verplichting tot resultaat. Screening legt gezonde mensen eisen op die slechts kunnen worden gerechtvaardigd indien ter compensatie hun gezondheid verbetert⁴². In de curatieve geneeskunde anderzijds behandelen clinici patiënten met klachten of symptomen; op dat moment is een diagnose erg waarschijnlijk. Screening daarentegen richt zich op een populatie die zich in goede gezondheid bevindt; het volstaat om in deze populatie de kans te minimaliseren op vals-positieven die een persoon in goede gezondheid gedurende onbepaalde tijd als ziek kunnen laten beschouwen. Het is dus essentieel om ervoor te zorgen dat de voordelen die door de mammografie worden geboden de mogelijk negatieve effecten overtreffen.

Het eerste en belangrijkste voordeel dat kan worden verwacht van een screening is een daling van de sterfte die specifiek samenhangt met de opgespoorde ziekte. De voornaamste auteurs^{6, 7, 9} zijn het ermee eens om de daling van de sterfte tot 15 % te evalueren, maar er blijft twijfel bestaan over het voordeel voor de totale sterfte (all-cause mortality). Het is niet mogelijk gebleken om deze twijfel weg te nemen, gezien de omvang van de primaire studies niet was berekend om dit verschil te kunnen meten.

De risico's verbonden aan de deelname aan de screening zijn tweërlei: nl. het risico om vrouwen in goede gezondheid op te nemen in een cyclus van angstwekkende⁶, tot zelfs invasieve (biopsie), diagnostische onderzoeken, en het risico om hun gezondheid in gevaar te brengen.

Het risico van het vernemen van een vals-positief resultaat van een onderzoek varieert van 8 tot 13% per onderzoek, het gecumuleerde risico voor de ganse screeningcyclus kan hoger zijn dan een op twee³⁰ al naargelang het land, de min of meer defensieve houding van de clinici en de kenmerken van de vrouwen. Op basis van de gegevens uit het kankerregister van de Verenigde Staten bedraagt het risico van het ondergaan van een biopsie 1 op duizend vrouwen die eenmaal aan de screening deelnemen⁹.

De ongemakken die samenhangen met de moeilijkheden bij de interpretatie van mammografieën zijn zeker angstwekkend, maar bieden het onweerlegbare voordeel dat ze van voorbijgaande aard zijn, hetgeen niet het geval is ingeval van het probleem van overdiagnose. Het voornaamste probleem van deze overdiagnose is dat de aangetroffen letsels bestaan uit kankercellen waarvan het invasief vermogen niet bekend is. Het is momenteel niet mogelijk om te bepalen welke van deze letsels op een dag klinisch waarneembaar zullen zijn en eventueel zouden kunnen lijden tot het overlijden van de persoon. Een andere parameter waarmee rekening moet worden gehouden is dat noch de snelheid van de ontwikkeling van het letsel, noch het risico van overlijden van de persoon aan een andere aandoening, bekend zijn. Er bestaat een sterke consensus om toe te geven dat een zekere mater van overdiagnose onvermijdelijk is bij het opsporen van kanker³². De raming van de omvang van dit fenomeen berust op verschillende theoretische modellen die bovendien ook nog worden toegepast op populaties waarvan de kenmerken verschillend zijn (populaties opgenomen in gerandomiseerde studies of deelnemers aan screening). De resultaten van deze ramingen variëren enorm van 7%¹⁰ tot > 50%⁶. Ondanks dat Biesheuvel zelf een overdiagnose aanvaardt van minimum 10% vormen deze theoretische ramingen het onderwerp van hevige debatten^{10, 11}. Het is misschien verstandiger om zich te concentreren op de gevolgen van deze overdiagnose, met name overbehandeling. Deze overbehandeling wordt met name toegeschreven aan de toename van de incidentie van de DCIS die in dertig jaar in de Verenigde Staten praktisch verzesvoudigd is. Aangezien de evolutie van de DCIS onbekend is, worden ze altijd behandeld. Dit leidt tot een verhoging van het totale aantal mastectomieën, ondanks een toename van het aantal DCIS die met conserverende chirurgie worden behandeld. Dit is een paradoxaal resultaat in de zin dat het verminderen van het aantal borstamputaties juist een van de argumenten is die wordt ingeroepen om de screening uit te voeren.

De laatste jaren ziet men trouwens een bewustwording van de negatieve effecten die worden veroorzaakt door de ioniserende straling die tijdens radiologische onderzoeken wordt toegediend. Al naargelang de bronnen kan men zich aan 4 bijkomende, door straling geïnduceerde, overlijdens verwachten per tienduizend vrouwen die deelnemen aan een jaarlijkse screening vanaf 40 jaar tot 49 jaar⁷, of aan 1 geïnduceerde kanker per ongeveer 25 opgespoorde kankers tussen 45 en 49 jaar²⁷. Ondanks dat het moeilijk zal zijn om zich uit te spreken over deze ramingen die afkomstig zijn uit modellen, zijn de auteurs het ermee eens dat het probleem wel degelijk bestaat en dat hiermee zeker rekening moet worden gehouden.

Ter conclusie, de exacte becijfering van de voordelen en nadelen van de screening blijft het voorwerp van onzekerheid. In ieder geval, de schattingen komende van de literatuur en de Belgische gegevens doen uitschijnen dat de negatieve gevolgen van de screening belangrijk zijn in vergelijking met een relatief lage winst in termen van mortaliteit. Deze overwegingen hebben het USPTSF er toe gebracht om hun aanbevelingen ten aanzien van de Verenigde Staten te herzien, de screening voor deze leeftijdsgroep wordt daar niet meer aanbevolen is.

Eveneens hebben Belgische experts geconcludeerd dat een georganiseerde screening door middel van mammografie bij asymptomatische vrouwen van 40 tot 49 jaar oud en die niet tot een groep behoort met een hoog risico is niet is aanbevolen.

8 APPENDICES

APPENDIX I : LITERATURE REVIEW

SEARCH FOR EVIDENCE

Systematic reviews (SR) and meta analyses (MA)

Sources

A broad search of electronic databases (Medline, EMBASE, CDSR and CRD) was conducted in April 2010.

Table I: Search for SR and MA

Search questions	Benefit and harms of mammography screening (40-49 y)	
Note	Specific search for systematic reviews and meta-analysis	
Date	19/04/2010	
Keywords	Breast neoplasms (MESH) and mass screening (or early detection) (MESH) and mammography (MESH)	
Medline (OVID): Filter SR or M-A	1 meta-analysis.pt,ti,ab,sh. (34320) 2 1 or (meta anal\$ or metaanal\$).ti,ab,sh. (43943) 3 (methodol\$ or systematic\$ or quantitativ\$).ti,ab,sh. (587986) 4 ((methodol\$ or systematic\$ or quantitativ\$) adj (review\$ or overview\$ or survey\$)).ti,ab,sh. (26974) 5 (medline or embase or index medicus).ti,ab. (35113) 6 ((pool\$ or combined or combining) adj (data or trials or studies or results)).ti,ab. (9902) 7 6 or 4 or 3 or 5 (617772) 8 7 and review.pt,sh. (89857) 9 8 or 2 (123211) 10 Case report.tw. (155782) 11 Letter.pt. (688298) 12 Historical article.pt. (263201) 13 Review of reported cases.pt. (0) 14 Review,multicase.pt. (0) 15 or/10-14 (1098097) 16 9 not 15 (120194) 17 Breast/ or Breast Diseases/ (30692) 18 Neoplasms/ (216515) 19 17 and 18 (535) 20 exp Breast Neoplasms/ (171445) 21 (breast\$ adj5 neoplas\$).tw. (2552) 22 (breast\$ adj5 cancer\$).tw. (135552) 23 (breast\$ adj5 carcin\$).tw. (31765) 24 (breast\$ adj5 tumo\$).tw. (23421) 25 (breast\$ adj5 metasta\$).tw. (16572) 26 (breast\$ adj5 malig\$).tw. (7358) 27 exp Carcinoma, Ductal, Breast/ (8447) 28 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (207098) 29 mammography.mp. (23584) 30 screening.mp. (273992) 31 16 and 28 and 29 and 30 (221) 32 limit 31 to (yr="2004 - 2010" and "all adult (19 plus years)" and (dutch or english or french)) (28) 33 from 32 keep 1-28 (28)	27 (1 duplicate)
Embase	'cancer screening'/exp/mj OR 'cancer screening'/exp AND ('breast cancer'/exp/mj OR 'breast cancer'/exp) AND ('mammography'/exp/mj OR 'mammography'/exp) AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [review]/lim AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR	6

	[french]/lim) AND [female]/lim AND [adult]/lim AND [2004-2010]/py	
CDSR	Breast neoplasms (MESH) and early detection (MESH) and mammography (MESH) and limit 2004-2010	7
CRD (DARE) and (HTA)	Breast neoplasms (MESH) and mass screening (MESH) and mammography (MESH) and limit 2004-2010	DARE : 13 HTA : 17

In- and exclusion criteria

This report is a update of previous KCE report (search made in 2004), thus we used a date restriction (2004 – 2010) and a language restriction (English, Dutch, and French). Exclusion criteria used for selection based on title, abstract or full text were : wrong population, wrong intervention, wrong outcome, wrong design, wrong key question, wrong age of population, wrong publication and duplicates. Sixty four articles were found . After a first selection based on title and abstract, 23 were selected and 41 excluded . After a second selection based on full text, 9 were selected and 14 excluded .

Critical Appraisal

KEY QUESTION 1: MORTALITY REDUCTION

We found four SR: one published by Baker^{2, 3}, one by ANAES , one by Armstrong⁵ one by Götzsche, and one HTA written by Deck for ETMIS . One RCT published by Moss⁸ was also found. This RCT published in 2006 and including 160.000 is the (seule) RCT focused on women between 40-49. Unfortunately, Baker, ANAES and Armstrong did not include this RCT, but the update of Baker made for USPTSF and written by Nelson⁹ did it. We selected finally the two SR and the HTA including Moss for critical appraisal.

KEY QUESTION 2: HARMS

We found reviews focused on overdiagnosis written by Biesheuvel¹⁰ and Jorgensen¹¹.

OTHER QUESTIONS

Two papers published by Holmberg¹² and Freedman¹³ and discussing the interpretation of evidence were found.

Additional evidence

For each question, the evidence – identified through the included SRs – was updated by searching Medline and CENTRAL after the search date of the SR. A combination of appropriate MeSH terms and free text words was used. The identified articles were selected based on the title and the abstract. For all eligible studies, the full-text was retrieved. In case no full-text was available, the study was not taken into account for the final recommendations. The quality of the retrieved RCTs was assessed by using the checklists of the Dutch Cochrane Centre (www.cochrane.nl).

Key question 1 : mortality reduction**Table 2: Search for additional RCTs**

Search questions	Benefit and harms of mammography screening (40-49 y)	
Note	Specific search for RCT's	
Date	27/04/2010	
Keywords	Breast neoplasms (MESH), mass screening (or early detection) (MESH), mammography (MESH)	
Medline (OVID): Filter RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1 Randomized controlled trials/ (66083) 2 Randomized controlled trial.pt. (289038) 3 Random allocation/ (67885) 4 Double blind method/ (105956) 5 Single blind method/ (13834) 6 Clinical trial.pt. (460563) 7 exp clinical trial/ (606505) 8 or/1-7 (718664) 9 (clinic\$ adj trial\$).tw. (146686) 10 ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. (105209) 11 Placebos/ (28712) 12 Placebo\$.tw. (125428) 13 Randomly allocated.tw. (12231) 14 (allocated adj2 random).tw. (654) 15 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (312732) 16 8 or 15 (842155) 17 Case report.tw. (155883) 18 Letter.pt. (688664) 19 Historical article.pt. (263287) 20 Review of reported cases.pt. (0) 21 Review,multicase.pt. (0) 22 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (1098644) 23 16 not 22 (822810) 24 Breast/ or Breast Diseases/ (30717) 25 Neoplasms/ (216644) 26 24 and 25 (535) 27 (breast\$ adj5 neoplasm\$).tw. (1588) 28 (breast\$ adj5 cancer\$).tw. (135654) 29 (breast\$ adj5 carcin\$).tw. (31778) 30 (breast\$ adj5 tumo\$).tw. (23438) 31 (breast\$ adj5 metasta\$).tw. (16580) 32 (breast\$ adj5 malig\$).tw. (7361) 33 exp Breast Neoplasms/ (171606) 34 exp Carcinoma, Ductal, Breast/ (8460) 35 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 (207174) 36 mammography.mp. (23598) 37 screening.mp. (274211) 38 36 or 37 (288429) 39 23 and 35 and 38 (2326) 40 limit 39 to (yr="2008 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (dutch or english or french)) (241) 41 from 40 keep 1-241 (241) 42 from 41 keep 1-241 (241) 	Medline (OVID): Filter RCT
CENTRAL	Breast neoplasms (MESH) and early detection (MESH) or mammography (MESH) (manual limit 2008-2010) in title , abstracts or key words	61
CENTRAL	Breast neoplasms (MESH) and mass screening (MESH) or mammography (MESH) in title , abstracts or key words ,(manual limit 2008-2010)	50 (7 not included in previous search)
Update	Total without duplicates	245

IN- AND EXCLUSION CRITERIA

We used the same criteria as described above. After a first selection based on title and abstract, 4 trials⁴³⁻⁴⁶ were selected and 241 excluded. After a second selection based on full text, none was selected.

Key question 2: harms**Table 3: Update of evidence found in SR and HTA**

Search questions	Radiation harms of mammography screening (40-49 y)
Note	Update of HTA (ETMIS)
Date	03/05/2010
Keywords	Breast neoplasms, mammography/ adverse effects, mass screening/ adverse effects
Medline (OVID): Filter RCT	Case report.tw. (156081) 2 Letter.pt. (689184) 3 Historical article.pt. (263481) 4 Review of reported cases.pt. (0) 5 Review,multicase.pt. (0) 6 or/1-5 (1099551) 7 Breast/ or Breast Diseases/ (30731) 8 Neoplasms/ (216844) 9 7 and 8 (536) 10 exp Breast Neoplasms/ (171800) 11 (breast\$ adj5 neoplas\$.tw. (2557) 12 (breast\$ adj5 cancer\$.tw. (135752) 13 (breast\$ adj5 carcin\$.tw. (31777) 14 (breast\$ adj5 tumo\$.tw. (23441) 15 (breast\$ adj5 metasta\$.tw. (16582) 16 (breast\$ adj5 malig\$.tw. (7361) 17 exp Carcinoma, Ductal, Breast/ (8472) 18 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (207367) 19 Mammography/ae [Adverse Effects] (517) 20 Mass Screening/ae [Adverse Effects] (325) 21 19 or 20 (763) 22 18 and 21 (443) 23 22 not 6 (379) 24 limit 23 to (yr="2005 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (dutch or english or french)) (44) 25 from 24 keep 1-44 (44)

IN- AND EXCLUSION CRITERIA

We used the same criteria as described above. After a first selection based on title and abstract, five papers^{26, 27, 47-49} were selected and 39 excluded. After a second selection based on full text, two papers were retained^{26, 27}. Two others papers from Heyes were found by reference searching^{25, 50}.

QUALITY APPRAISAL OF SELECTED SR OR MA

Table 4: Quality appraisal of selected SR or MA

Reference of review		Nelson (USPTSF) ⁹				Götsche (Cochrane) ⁶				Deck (ETMIS) ⁷			
Interventie	mammography screening	Search : Dec 2008				Search : Nov 2008				?			
Controle behandeling	no mammog screening												
Name of appraiser	FRM												
		Ja	Nee	±	?	Ja	Nee	±	?	Ja	Nee	±	?
Methoden													
1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?		x				x				x			
2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?		x				x				x			
1. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat 2. uitgevoerd?		x				x				x			
4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?					x	x					x		
3. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft 4. plaatsgevonden?		x				x							
5. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke 6. onderzoeken beschreven?					x	x							
7. Is meta-analyse op een correcte manier uitgevoerd?						x							
Algemeen oordeel													
7. Zijn de resultaten van de systematische review valide 8. en toepasbaar?		x				x							
Toepasbaarheid													
9. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op 10. de Belgische situatie?		x				x							
11. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?													
Conclusie													
12. Conclusie met betrekking tot de systematische review													
RCT's of good or fair quality were included						excellente qualité méthodologique , résultats présentés en fonction de la qualité des études de base				Description de la SR attendue , doute sur qualité car Edinbourg inclus			

QUALITY APPRAISAL OF SELECTED HTA

Table 5: Quality appraisal of HTA review⁷

	Item	Yes	Partly	No
Preliminary				
1	Appropriate contact details for further information?	x		
2	Authors identified?	x		
3	Statement regarding conflict of interest?	x		
4	Statement on whether report externally reviewed?	x		
5	Short summary in non-technical language?	x		
Why?				
6	Reference to the question that is addressed and context of the assessment?	x		
7	Scope of the assessment specified?	x		
8	Description of the health technology?		x	
How?				
9	Details on sources of information?	x		
10	Information on selection of material for assessment?	x		
11	Information on basis for interpretation of selected data?		x	
What?				
12	Results of assessment clearly presented?	x		
13	Interpretation of the assessment results included?	x		
What then?				
14	Findings of the assessment discussed?	x		
15	Medico-legal implications considered?			x
16	Conclusions from assessment clearly stated?	x		
17	Suggestions for further action?	x		

RCTs included in MA

Quality appraisal of RCT's included in M-A is based on classification of Cochrane SR⁶. Götzsche classified RCT's as adequately randomised , suboptimally randomised or likely to be biased . As seen below, Götzsche and Nelson included the same studies, although Deck included the Edinburgh trial.

Table 6: Trials included in meta-analyses

SR	New York/ HIP 1963	Malmö I 1976	Malmö II 1978 (Nyström 2002)	Two county Kopparberg and Stergland	Edinburgh trial	Canada 1980 a (CNBSS)	Canada 1980 b	Stockholm trial (1981)	Göteborg 1982a	UK age Trial 1991 (Moss)
Götzsche 2009 ⁶	S.R	AR	SR	S.R.	Not AR and biased, OUT	AR	AR	SR	SR	A.R
Nelson 2009 ⁹	IN	IN	IN	IN	OUT	IN	IN	IN	IN	IN
Deck 2009 ⁷	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN

A.R = Adequately randomised , S.R = Suboptimally randomised,

APPENDIX 2 : EVIDENCE TABLES

KEY QUESTION 1 : BENEFIT

Key question 1a : specific mortality reduction for woman between 40-49y

Table 7: Evidence form systematic reviews and meta analysis (breast cancer mortality reduction in intervention group)

Study ID	Ref	Population	Intervention	Results of meta-analysis	Comments	Level of evidence
Nelson (Lit Search: Dec 2008)	⁹	Screening of 600 830 women from 40 until 49 y	Routine care	Follow up from 11y until 20y : RR: 0.85 (0.75, 0.96)	Based on 8 RCT's of fair quality (New York 1963, Malmo I and II, Two County 1978, Canada 1980, Stockholm 1980, Göteborg 1982, UK AGE trial 1991)	High
Götzsche (Lit Search: Nov 2008)	⁶	Screening of 600 830 women from 40 until 49Y	Routine care	Follow up 7 y : AR : RR: 0.94 (0.78, 1.14) SubR:RR: 0.81(0.63, 1.05) All : RR: 0.89(0.77, 1.04) Follow up 13 y : AR :RR: 0.87 (0.73, 1.03) Sub.R :RR: 0.80 (0.64, 0.98) All :RR: 0.84(0.73, 0.96)	Based on 8 RCT's ; 4 adequately randomised (A.R) : Canada 1980 a, Malmo and UK AGE trial 1991, 5 of 6 suboptimally randomised (Sub.R) : New York 1963, Kopparberg, Malm II, , Stockholm 1980, Göteborg 1982 , Stergtland	High

Adequately randomised = A.R, Suboptimally randomised = S.R

Table 8: Evidence form HTA review : Breast cancer screening among women aged 40 – 49 Relative risks (intention to treat) with confidence reported for each study together with the results of a stepwise meta-analysis and cumulative CI

Study ID	Relative risk	Confidence interval	Cumulative RR	Cumulative CI
UK Age Trial (UK)	0,83	(0,66-1,04)	0,83	(0,66-1,04)
NBSS-I (Canada)	0,97	(0,74-1,27)	0,89	(0,75-1,06)
Malmö (Sweden)		(0,58-1,77)	0,9	(0,76-1,06)
Stockholm (Sweden)	1,08	(0,54-2,17)	0,91	(0,77-1,07)
Göteborg (Sweden)	0,65	(0,40-1,05)	0,87	(0,75-1,02)
HIP (USA)	0,75	(0,50-1,11)	0,86	(0,74-0,99)
TCS (Sweden)	0,93	(0,63-1,36)	0,86	(0,75-0,99)
Edinburgh (UK)	0,75	(0,48-1,18)	0,85	(0,75-0,97)

Key question 1b : specific mortality reduction for woman participating between 40-49y

Table 9: Evidence form HTA review : Breast cancer screening among women aged 40 – 49 Crude RR and and RR adjusted following Cuzick (1997)²¹

Study ID	Relative risk (crude, intention to treat)	Results of adjusted RR following the method of Cuzick	study
UK Age Trial (UK)	0,83	0,76	Moss et al., 2006
NBSS-1 (Canada)	0,97	n.d.	
Malmö (Sweden)	0,96	0,92	Andersson et al., 1988
Stockholm (Sweden)	1,08	n.d.	
Göteborg (Sweden)	0,65	0,56	Bjurstam et al., 2003
HIP (USA)	0,75	n.d.	
TCS (Sweden)	0,93	0,68	Cuzick et al., 1997
Edinburgh (UK)	0,75	n.d.	

Key question 1c : overall mortality reduction for woman between 40-49y

Table 10: Overall mortality reduction for woman between 40-49y (KCE table)

study ID	journal	patient characteristics	outcome	intervention	comparison intervention	rate outcome in intervention group	rate outcome in comparison group	relative effect	95% CI relative effect	sample size	n studies	based on studies
Gotzche & Nielsen	Cochrane review	Women < 50 years old	overall mortality	Breast cancer screening with mammography	no intervention	413/25214	413/25216	1.00	0.87, - 1.14	219324	3 studies	UK Age Trial (UK)
						176/3987	170/4067	1.06	0.86, - 1.30			NBSS-1 (Canada)
						960/53884	1975/106956	0.96	0.89, - 1.04			Malmö (Sweden)
							POOLED	0.98	0.92, - 1.04			

Key question 1d : overall mortality reduction for woman between 45-49y

Table 11: Specific mortality reduction for woman between 45-49y (KCE table)

study ID	journal	patient characteristics	outcome	intervention	comparison intervention		rate outcome in intervention group	rate outcome in comparison group	relative effect	95% CI relative effect		sample size	n studies	based on studies	comments
nystrom 2002	lancet	Women enrole at age 45-49	overall mortality	Breast cancer screening with mammography	no intervention	evaluation model	85/377 000	98/338 000	0,78	0-59	1-04	combined 75000 women years	5	Malmo 1	only data for the relevant agegroup are reported
						follow up model	135/377 001	128/338 001	0-95	0-75	1-21			Malmo 2	
											Östergötland				
													Stockholm		
													Göteborg		

KEY QUESTION 2: HARMS

Key question 2a :Radiation

Table 12: Mortality induced by radiation (source: Deck 2009)⁷

Décès dus à la radiation : dépistage annuel de 1 000 femmes pendant 10 ans à partir de l'âge de 40 ans									
SOURCE	ESTIMATION PUBLIÉE	DÉCÈS VS DIAGNOSTICS	COHORTE	CLICHÉS PAR SEIN	MGY/CLICHÉ	INTERVALLE (ANS)	FACTEUR DE RÉDUCTION DE DOSE	DÉCÈS PAR 1 000 FEMMES	SOURCE DES DONNÉES SUR LE MODÈLE DE RADIATION
Régime standard	<i>Y original</i>	1	1 000	2	2,25	1	1	<i>Y ajusté</i>	Voir la note.
Law, 1995	31,6	0,5	1 000 000	1	1	3	2	0,43	NRPB
Andersson et Janzon, 1997	1	1	10 000	2	2	2	1	0,23	n.d.
Feig et Hendrick, 1997	8	1	100 000	1,6	2,5	1	1	0,09	LSS, Can. Tuberculosis Study; BEIR V
Mattsson <i>et al.</i> , 2000 (1)	5	1	100 000	1,5	1,5	1,5	1	0,15	Massachusetts Fluoroscopy Study
Mattsson <i>et al.</i> , 2000 (2)	24	1	100 000	1,5	1,5	1,5	1	0,72	Benign Breast Disease Study
Jung, 2001	13,3	1	100 000	2	2	1,67	1	0,25	BEIR V
Säbel <i>et al.</i> , 2001	0,009	0,3	100	2	1	10	1	0,61	Basé sur Jung, 1998
Law et Faulkner, 2001	116	0,5	1 000 000	2	1,825	10	1	0,72	Law, 1995; tableau 3, p. 40-44 + 45-49; NRPB
NHSBSP, 2003	15	0,3	1 000 000	1	1	10	2	0,41	NRPB, 1993; tableau 1, âge 45 ans
Berrington de Gonzalez et Reeves, 2005	0,5	1	1 000	2	2,25	1	1	0,50	Preston, 2002 (3 cohortes); tableau 1

Abréviations : BEIR: [Committee on the] Biological Effects of Ionizing Radiation (États-Unis); LSS: *LifeSpan Study* (Hiroshima); NHSBSP: National Health Service Breast Screening Programme; NRPB: National Radiation Protection Board (Royaume-Uni).

Note : Pour chaque étude, $Y_{ajusté} = Y_{original} \times$ le produit des rapports entre les facteurs de l'étude et le facteur correspondant du régime de dépistage standard.

Table 13: Evidence form HTA review

Study ID	Ref	Population	Intervention	Results	Comments	Level of evidence
Deck 2009	7	Annual screening between 40-49y; 2 views/breast, 2.225 mGY per view	Routine care	Risk of death for 1.000 women : Vary between 0.09 to 0.72 , mean : 0.41	Based on 10 study : Law 1995, Andersson 1997, Feig 1997, Mattson 2000 (1), Mattson 2000(2), Jung 2001, Säble 2001, Law 2001, NHSBSP 2003, Berrington 2005	Low ?

Table 14: Update of SR and HTA review

Study ID	Ref	Population	Intervention	Outcome	Comments
Law 2007	²⁷	NHSBSP	Estimation of DIR following age	Age : 40-44 DIR : 16-13 (EAR : 25, EER : 13) Age : 45-49 DIR : 27-24 (EAR : 56, EER : 25)	
Heyes 2004	²⁵	Cells in vitro, immortalized human cell line (CGLI)	Comparison of : (a) an atomic bomb simulation spectrum and (b) 2.2 MeV electrons from a strontium-90/yttrium-90 (90Sr/90Y) radioactive source comparable to mammography irradiation	Relative biological effectiveness (RBE(M)) of 4.42 +/- 2.02 was observed for neoplastic transformation by mammography.	
Heyes 2006	²⁶	NHSBSP, number of breast cancer induced is based on Law 2002	Estimation of DIR following some RBE values	If RBE = 1 , DIR <100 only for women < 55 y (Law) If RBE = 2, DIR <100 only for women < 65 y If RBE > 2, all values of DIR <100	

Key question 2b: False positive and negative results

Table 15: False positive and false negative mammography results (KCE table)

Review	Study	Type of study	Findings	Range
Nelson 2009	Mushlin et al, 1998	meta- analysis	probability of false positive screening per screening	0,9 % to 6,5 %
	Olivotto et al, 1998 Hofvind et al, 2004 Elmore et al, 1998	observational	cumulative probability of false positive screening result for women in general over 10 years of screening	21 % to 49 %
	Elmore et al, 1998	observational	cumulative probability of false positive screening result for women aged 40-49	up to 56 %
	BCSC*	routine data	probability per screening round of false positive screening result for women aged 40-49	9.78 %
			probability per screening round that additional imaging is needed for women aged 40-49	8,66%
probability per screening round of a False-negative mammography result for women aged 40-49			0,10%	
Probability that biopsy is needed for women aged 40-49			0,93%	
Patients undergoing mammography to diagnose 1 case of invasive breast cancer for women aged 40-49	556			
Patients undergoing additional imaging to diagnose 1 case of invasive breast cancer for women aged 40-49	47			
Patients undergoing biopsy to diagnose 1 case of invasive breast cancer for women aged 40-49	5			
Gotzsche & Nielsen	Elmore et al, 1998	observational	cumulative probability of false positive screening result for women in general over 10 years of screening	49%
			cumulative probability of a bioptie for women in general over 10 years of screening	19%
			increase in false positive rates in one screening round over a 7 years period	from 4 % to 7 %
	Smith - Bindtman 2003	observational	probability per screening round of false positive screening result for women aged 50-54 in USA	13 to 14 %
		probability per screening round of false positive screening result for women aged 50-54 in UK	8%	
	Hofvind et al, 2004	observational	cumulative probability of false positive screening result for women in general over 10 years of screening	21%

*BCSC breast cancer surveillance consortium (USA)

Key question 2c: Overdiagnosis and overtreatment

Table 16: Overdiagnosis and overtreatment : conclusions of the 3 reviews (KCE table)

Review	Study	Type of study	Findings	Range	Remarks
Nelson 2009	Moss, 2005	review of RCT	the absolute excess cumulative incidence of invasive and in situ breast cancer attributed to overdiagnosis among women randomly assigned to screening mammography	0.07 to 0.73 per 1000 woman-years	
	Paci et al, 2006 Olsen et al, 2006 Duffy et al, 2005	Modelled estimations	Rates of overdiagnosis'	less than 1%	The author probably means proportion.
	Zahl et al, 2004	Modelled estimations	Rates of overdiagnosis'	30%	
	De Koning et al, 2006	Modelled estimations	Rates of overdiagnosis'	Between 1 and 10 %	
Shapiro 1977; Shapiro 1982; Shapiro 1989).	Review	The level of overdiagnosis and overtreatment in the trials that did not introduce early screening in the control group, a	30%		
Gotzsche & Nielsen	(Barratt 2005; Douek 2003; Fletcher 2003; Gøtzsche 2004; Jonsson 2005; Ries 2002; WHO 2002, Zahl 2004	Observational studies	Incidence increases of reported for Australia, Finland, Norway, Sweden, UK and USA	40% to 60%	
	Paci et al, 2004	?	Proportion of overdiagnosed cases	5%	
	Olsen et al, 2003	?	no overdiagnosis		
	jorgensen 2009	systematic review	overdiagnosis, adjusted for decreases in incidence for invasive cancer	35%	
			overdiagnosis, adjusted for decreases in incidence for invasive cancer, with carcinoma in situ included	52%	
Deck. 2009 (ETMIS)	Zackrisson et al., 2006 Biesheuvel et al., 2007		Proportion of overdiagnosed cases for invasive cancer	5 - 50 %	Unclear where Deck bases the estimations, labeled 'reasonable on
			Proportion of overdiagnosed cases for invasive cancer, in the less biased studies	10 - 20 %	
	Zackrisson et al., 2006 Gotzsche, 2006		Proportion of overdiagnosed cases for cancers in situ	10%	
			Proportion of overdiagnosed cases for cancers in situ	30%	
	Deck		estimated anual incidence of overdiagnosis in women between 40 - 49 in Quebec	3.7 per 1000 women years.	

Table 17 a and b: Overdiagnosis and overtreatment: reviews made by Jørgensen and Biesheuvel^{10, 11} (KCE table)

jorgensen & Gotzsche 2009	systematic review of observational studies, metaanalysis + modelling	modelled risk ratios		I2 was 59%, this may reflect more the large sample sizes in the individual studies.
		England and Wales	1.57 (1.53 to 1.61)	
		Manitoba, Canada	1.44 (1.25 to 1.65)	
		New South Wales, Australia	1.53 (1.44 to 1.63)	
		Sweden	1.46 (1.40 to 1.52)	
		Norway	1.52 (1.36 to 1.70)	
Overall (pooled analysis)	1.52 (1.46 to 1.58)			

Type of study	Study	agegroup	estimations of overdetetection as reported by primary authors (CI)	recalculated by reviewer as %	Remarks	
estimates of overdetetection in included studies using the cumulative-incidence method						
RCT	Malmö (Moss)	45-69	ARD: 0.50 (0.18-0.81) per 1000 women years	23.6	ARD: absolute risk difference	
RCT	Malmö (Göttsche)	45-69	RR: 1.32 (1.17-1.49)	32.0	RR: relative risk	
RCT	Canada 1 (Moss)	40-49		7.1	considered by reviewer as least biased estimate	
RCT	Canada 1 (Göttsche)	40-49	RR: 1.30 (1.13-1.50)	30.0	Different calculations in the review of Moss, 2005 or Göttsche, 2004	
RCT	Canada 2 (Moss)	50-59	ARD: 0.04 (-0.22 to 0.31) per 1000 women years	1.7		
RCT	Canada 2 (Göttsche)	50-59	RR: 1.26 (1.10-1.44)	25.9		
RCT	Stockholm (Moss)	40-64	ARD: -0.04 (-0.18-0.10) per 1000 women years	-4.7		
RCT	Stockholm (Göttsche)	40-64	RR: 1.49 (1.23-1.80)	49.0		
RCT	Gothenburg (Moss)	39-59	ARD: -0.17 (-0.42 to -0.08) per 1000 women years	-10.0		
RCT	Gothenburg (Göttsche)	39-49	RR: 1.13 (0.90-1.41)	13.0		
RCT	Two County(Moss)	40-74	ARD: -0.13 (-0.29 to 0.04) per 1000 women years	-5.1		
RCT	Two County (Göttsche)	40-74	RR: 1.33 (1.22-1.45)	32.8		
RCT	Health Insurance Plan (Moss)	40-64	ARD: 0.09 (-0.24 to 0.39) per 1000 women years	4.6		
RCT	Edinburgh(Moss)	45-64	ARD: 0.11 (-0.15 to 0.38) per 1000 women years	5.7		
RCT	Zackrisson et al (Sweden)	45-54 55-69 45-69	RR: 1.08 (0.99-1.17) RR: 1.07 (0.96-1.18) RR: 1.07 (0.99-1.17)	8.0 7.0 7.0		considered by reviewer as least biased estimate
RCT	Peeters et al (Netherlands)	35-44 45-54 55-64 >65 ≥35	RR: 1.08 RR: 1.41 RR: 1.19 RR: 0.87 RR: 1.11	8.0 41.0 19.0 -13.0 11.0		
population based programme	Paci et al (Italy)	50-84	RR: 1.02 (0.98-1.06)	2.0		period 1990-1999
population based programme	Paci et al (Italy)	50-54 55-59 60-64 65-69 70-74 50-74	RR: 107.4% (102-1.3) RR: 99.4% (94-105) RR: 100.7% (96-106) RR: 105.7% (101-111) RR: 109.7% (105-115) RR: 104.6% (102-107)	7.4 -0.6 0.7 5.7 9.7 4.6		period 1990-1999
estimates of overdetetection in included studies using the incidence rate method						
	Zahl et al (Sweden)	50-69 70-74 75-78	1.45 (1.41-1.49) 1.01 (0.96-1.05) 0.88 (0.84-0.92)	45 1 -12		
	Zahl et al (Norway)	50-69 70-74	1.56 (1.42-1.73) 0.89 (0.70-1.12)	56 -11		
	Jonsson et al (Sweden)	40-49 50-59 60-69 70-74	1.22 (0.99-1.51) 1.54 (1.34-1.78) 1.62 (1.43-1.84) 1.84 (1.50-2.24)	22 54 62 84		
	Jonsson et al (Sweden)	40-49 50-59 60-69 70-74	0.96 (0.77-1.21) 1.54 (1.33-1.79) 1.21 (1.04-1.41) 1.03 (0.82-1.30)	-4 54 21 3	considered by reviewer as least biased estimate	

APPENDIX 3: DESCRIPTION OF METHODS

Method of Cuzick

This method of analysis is used for estimating the magnitude of a treatment effect among compliers in a clinical trial which is asymptotically unbiased and respects the randomization. The approach is valid even when compliers have a different baseline risk than non-compliers. Adjustments for contamination (use of the treatment by individuals in the control arm) are also developed. When the baseline failure rates in non-compliers and contaminators are the same as those who accept their allocated treatment, the method produces larger treatment effects than an 'intent-to-treat' analysis, but the confidence limits are also wider, and (even without this assumption) asymptotically the efficiencies are the same. In addition to providing a better estimate of the true effect of a treatment in compliers, the method also provides a more realistic confidence interval, which can be especially important for trials aimed at showing the equivalence of two treatments. In this case the intent-to-treat analysis can give unrealistically narrow confidence intervals if substantial numbers of patients elect to have the treatment they were not randomized to receive²¹.

Limits of the method: Cuzick adjusted the RR using the mortality rate in the non responders. No statistical inference around this adjusted RR's is done, but uncertainty around the estimate is high due to the fact that the mortality rate in the non responders is based on limited data. Treating this simulations as point estimates is therefore misleading.

Length time bias

The **length time bias** is a bias in medical studies associated with how long a tumor takes to grow. Faster-growing tumors are more likely to be missed than slower ones, and have a poorer prognosis. Since slower-growing tumors are more likely to be detected, this presents a bias in the resulting data that estimates a better prognosis than the actual prognosis.

Lead time bias

Lead time is the length of time between the detection of a disease (usually based on new, experimental criteria) and its usual clinical presentation and diagnosis (based on traditional criteria).

Lead time bias is the bias that occurs when two tests for a disease are compared, and one test (the new, experimental one) diagnoses the disease earlier, but there is no effect on the outcome of the disease-- it may appear that the test prolonged survival, when in fact it only resulted in earlier diagnosis when compared to traditional methods. It is an important factor when evaluating the effectiveness of a specific test.

Cumulative-incidence method

In this method the cumulative incidence among a group of women who are screened, for example, from age 50 years to 68 years is compared with the cumulative incidence in an unscreened group over the same time period. Because the incidence rate of breast cancer dips in the several years after screening stops due to the lead-time effect of screening, the surveillance of breast cancers in both groups should continue for at least several years after screening ends. If there is no overdetection, the cumulative incidence after this time will be identical in the two groups. If there is overdetection due to screening there will be an excess of cases of breast cancer in the screened group compared with the unscreened group after this time. As with the incidence-rate method, the cumulative incidence in the unscreened population can be observed or estimated. This method will include any overdetection associated with both prevalent cancers (in initial screening rounds) and incident cancers (in subsequent rounds). For this reason the cumulative-incidence method is theoretically a more robust method for the estimation of overdetection than the incidence-rate method¹⁰.

Incidence-rate method

Investigators can compare the average annual incidence of breast cancer in a specified age group over a certain period in screened women with that in unscreened women of the same age. When over-detection is not present there will be no difference in incidence (apart from a difference due to lead time, see below). However, increased incidence in the screened group after adjustment for lead time shows over-detection. The incidence in screened women is simply observed in the screened population. The incidence rate in unscreened women can be observed, as in the control group of a randomised trial, or it can be estimated on the basis of the incidence before screening or in other populations not offered screening ¹⁰.

APPENDIX 4: BELGIAN DATA

Table 20: Invasive breast cancer and in situ breast cancer amongst women aged 40-49, observed and estimated incidence rate / 100.000 women per year in Flanders (Belgium) (1999-2006)

Year	Invasive breast cancer		DCIS	
	observed	estimated (poisson)	observed	estimated (poisson)
1999	194,9	197,3	22,1	22,1
2000	202,6	199,7	22,2	22,8
2001	215,6	202,1	24,8	23,6
2002	186,6	204,6	23,0	24,4
2003	207,2	207,0	27,3	25,3
2004	208,1	209,6	24,7	26,1
2005	217,7	212,1	26,2	27,0
2006	214,1	214,7	28,8	28,0

Breast cancer (age group 40 - 49): observed and estimated specific mortality rate / 100 000 women per year in Flanders (Belgium) (1999-2006)

Year	observed	estimated (poisson)
1999	30,8	30,3
2000	32,2	28,6
2001	27,8	27,1
2002	20,4	25,6
2003	22,2	24,2
2004	24,9	22,9
2005	19,6	21,6
2006	20,0	20,4
2007	22,1	19,3

Table 21: Evolution of mammography alone and in combination with echography in time amongst women 40 - 49 (Belgium) (%) (2002-2008)

year	% mammography	% mammography + echography	% mammography alone
2002	19,1	16,6	2,5
2003	19,2	16,6	2,5
2004	19,2	17,1	2,0
2005	21,1	18,6	2,5
2006	20,7	18,3	2,4
2007	21,3	19,1	2,2
2008	21,4	19,3	2,1

450096	Mammography	mammografie
450100	Mammography	mammografie
460132	Echography	echografie
460143	Echography	echografie

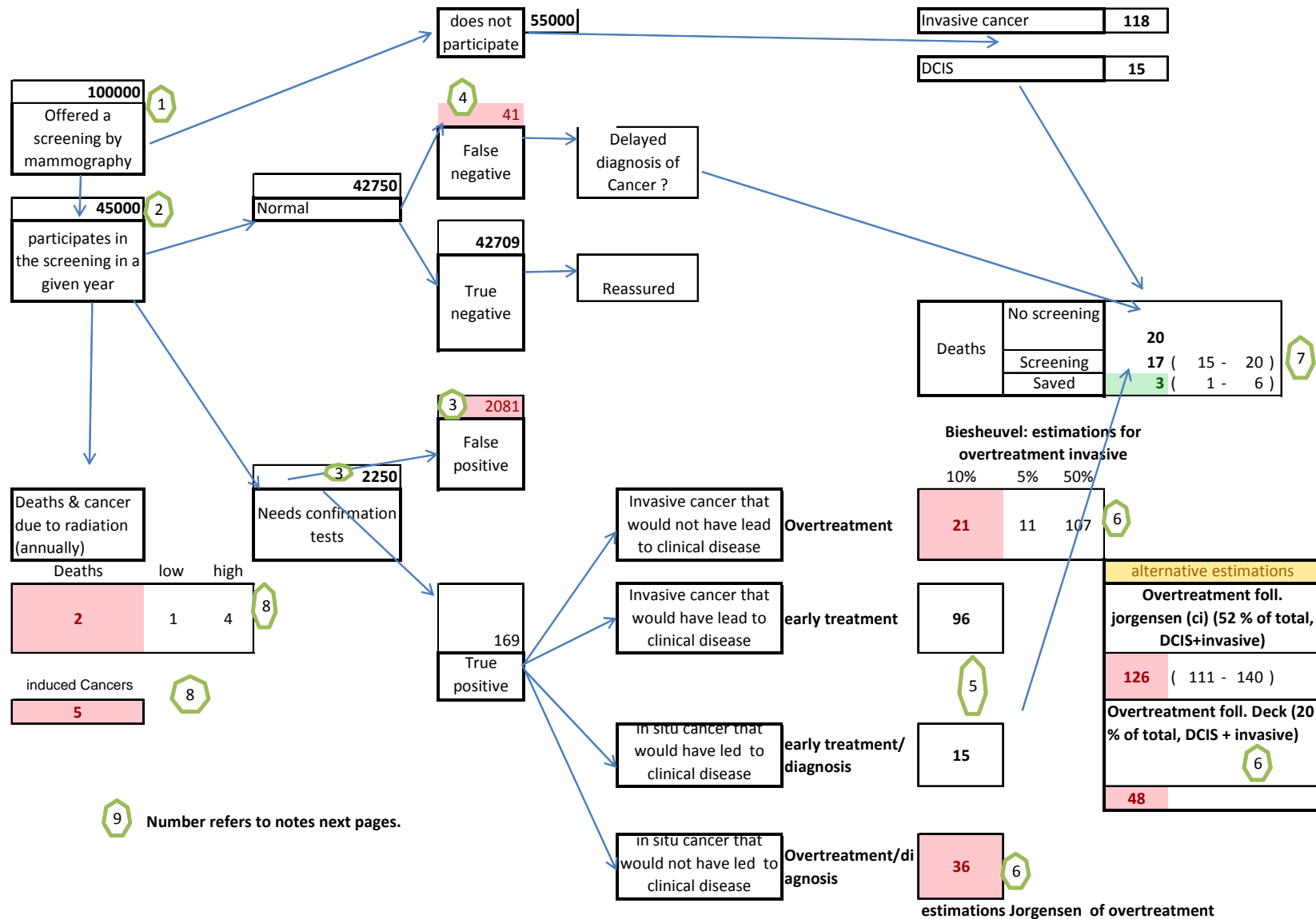
Table 22: Evolution of interventions in time amongst women 40 - 49 (Belgium) per 100 000 women (2002-2008).

Row Labels	Biopsy	Fine needle aspiration	Halsted	mastectomy	partial mastectomy	tumor removal
2002	51	1094	20	31	107	215
2003	45	1111	15	35	116	187
2004	80	1204	25	50	100	220
2005	74	1085	5	50	149	178
2006	40	1077	15	15	84	133
2007	59	1270	20	25	89	212
2008	74	1161	20	30	119	198

227091	Biopsy	Biopsie
227102	Biopsy	Biopsie
355670	Fine needle aspiration	Ponctions+cytologie
355681	Fine needle aspiration	Ponctions+cytologie
226973	Halsted/Pathey	
226984	Halsted/Pathey	
227010	mastectomy	
227021	mastectomy	
227032	tumor removal	
227043	tumor removal	
227054	partial mammectomy	
227065	partial mammectomy	
227091	biopsy incision	
227102	biopsy incision	
355670	punction	
355681	punction	

355681	Ponction de la glande mammaire pour examen cytologique ou injection
226951	Ingreep volgens Urban
226962	Ingreep volgens Urban
226973	Ingreep volgens Halsted of Pattey met ex tempore pathologisch-anatomisch onderzoek
226984	Ingreep volgens Halsted of Pattey met ex tempore pathologisch-anatomisch onderzoek
227010	Verwijderen van een gezwel uit de weke weefsels boven de spierfascia maar met volledige resectie van het orgaan waarin het gezwel is gelegen
227021	Verwijderen van een gezwel uit de weke weefsels boven de spierfascia maar met volledige resectie van het orgaan waarin het gezwel is gelegen
227032	Verwijderen van een gezwel of cyste uit de borstklier
227043	Verwijderen van een gezwel of cyste uit de borstklier
227054	Gedeeltelijke mamnectomie of tumorectomie, geassocieerd met een curage van de okselklieren
227065	Gedeeltelijke mamnectomie of tumorectomie, geassocieerd met een curage van de okselklieren
227091	Incisie voor biopsie van de borstklier
227102	Incisie voor biopsie van de borstklier
355670	Punctie van de borstklier voor cytologisch onderzoek of inspuiting
355681	Punctie van de borstklier voor cytologisch onderzoek of inspuiting

Table 23: Simulation of the effects of offering screening for Belgium



1	100 000 women offered screening	
2	Proportion of women that partipates in the screening	
	Moss et al. 2006	45%
3	Proportion false positives	
	european norms for mammography screening	5%
4	proportion false negatives	
	expert opinion	sensitivity 70%
5	Estimated incidences for belgium in 2006	
	DCIS	28/100000
	invasive cancer	214/100000
6	Overdiagnosis	
	<u>Invasive cancer</u>	
	Zackrisson et al., 2006	5 - 50 %
	Biesheuvel et al., 2007	10 - 20 %
	<u>In situ cancer</u>	
	Jorgensen	17%
	<u>ALL (in situ + invasive)</u>	
	Jorgensen	1.52 (1.46 to 1.58) meaning 52 % overdiagnosis
	Deck	1.2 meaning 20 % overdiagnosis
7	Program effect	
	Mortality (Belgium)	20,4/100000
	Götzsche	RR 0,84 (ci 0,73 - 0,96)
8	Radiation	
	<u>Deaths</u>	
	Deck	41/100000 over 10 years (range : 9 to 72)
	<u>Induced cancers</u>	
	Law	116/1000000 over 10 years

All figures are reported for one round, there were information was reported in the literature over a 10 year period effects were adjusted accordingly assuming that risks were spread evenly over the 10 years. We discuss the different assumptions used in the simulation.



The numbers correspond to the numbers in the green boxes such as this one

1. 100 000 women offered screening.
2. In the UK AGE trial Moss et al reported an average of 4.5 screenings done over a period of 10 women years. Based on this we assume that 45 % will participate each year.
3. Proportion of women with a positive screening result needing some form of confirmation test. After discussion with experts it became clear that it is difficult to know what the exact burden of this is in Belgium, given the fact that in the reported statistics in Belgium no distinction is made between screening mammography and other. It also not clear what confirmation tests are typically done in a screening context in Belgium. Therefore we choose the European norm of 5 %, knowing that this is more a target than a reality. The highest estimations (e.g. Nelson, 9.8, see table) are overestimations in the Belgian context given the fact that the total proportion of women needing confirmation is lower (screening and symptomatic-). This may be partly due to the fact that in Belgium mammography and echography is done in parallel. To estimate the number of false positives we simply subtracted the estimation of the number of confirmed cases from the number of women with a positive screening result.
4. False negatives. This is very difficult to estimate due to the large variation in the literature. It may be lower in Belgium due to the systematic use of echography in parallel. We used the estimation after discussin with experts of 70 %. This is consistent with the estimations put forward in the review Humphrey et al, (the review of Nelson et al. is an update of this review), ranging from 70 to 95 % for all agegroups but stating that sensitivity is lower in the agegroup 40 - 49.
5. Baseline incidences: we spread the incident cancers proportionally out between participating and non participating women
 - a. Invasive cancers. We used the estimation (Poisson interpolation) for 2006 based on the data of the cancer registry. Part of these would not be found however by the screening, as participation is typically only around 45 %
 - b. In situ cancer. We used the estimation (Poisson interpolation) for 2006 based on the data of the cancer registry. However, it is difficult to know what proportion would actually have evolved. Part of these would not be found however by the screening, as participation is typically only around 45 %.
6. Overdiagnosis: as it is one of the most important parameters in the discussion we put different scenarios.
 - a. the most conservative estimation is put forward by Biesheuvel et al at 10 %. So we assume in this scenario that 10 % of the observed invasive cancers would be added and would be overdiagnosed. However, this needs to be complemented by the overdiagnosis due to DCIS, as these are not included. For this we used the estimation of Jorgensen of 17 %. The estimation for DCIS is not very robust, moreover, it is not clear how DCIS is typically managed in Belgium and therefore what the consequences are.
 - b. Jorgensen put forward a global figure of 52 % and Deck of 20 % global overdiagnosis, DCIS + invasive. We put these estimations in a separate box.

7. Impact of the program on specific mortality. All reviewers and the UK AGE study put forward a similar reduction, we choose the estimation from Götzsche with its CI. We used a Poisson interpolation of the specific mortality figures coming from the cancer registry for 2006, the last available, as base for the reduction. There is already some opportunistic screening ongoing in that year, but this was also the case in most studies where the estimation of the reduction was based on.
8. We used the estimations of Deck to estimate the number of deaths related to radiation and the estimations of law 2001 to estimate the number of cancers related radiation. Uncertainty about this two parameters is extremely high however and it is unclear in what degree radiation related deaths are taken into account in the estimations of reductions in mortality based on RCT's, as there cancers may occur late and fall outside the typical follow up period of the RCT's. They may at least partly offset the gains of the program.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Report. Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE); 2005 Avril. KCE reports 11B (D/2005/10.273/06) Available from: <http://kce.fgov.be/Download.aspx?ID=98>
2. Baker S, Wall M, Bloomfield A. Breast cancer screening for women aged 40 to 49 years--what does the evidence mean for New Zealand? *N Z Med J.* 2005;118(1221):U1628.
3. Baker S, Wall M, Bloomfield A. What does the evidence mean for New Zealand? *New Zealand Med. J.* 2005;118(1221).
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans : actualisation. Paris: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES); 2004. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272309/opportunité-detendre-le-programme-national-de-depistage-du-cancer-du-sein-aux-femmes-agees-de-40-a-49-ans
5. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146(7):516-26.
6. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD001877.
7. Deck W. Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans : mise à jour. Report. Québec: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS); 2009. Vol. 5 : No 8 Available from: http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/phpwcms_filestorage/9206a8b1789823fdb3c9c163d94e388c.pdf
8. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9552):2053-60.
9. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine.* 2009;151(10):727-37.
10. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2007;8(12):1129-38.
11. Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *Bmj.* 2009;339.
12. Holmberg L, Duffy SW, Yen AMF, Tabar L, Vitak B, Nystrom L, et al. Differences in endpoints between the Swedish W-E (two county) trial of mammographic screening and the Swedish overview: methodological consequences. *J Med Screen.* 2009;16(2):73-80.
13. Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol.* 2004;33(1):43-55.
14. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997(22):27-30.
15. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ.* 1988;297(6654):943-8.
16. Tabar L, Dean PB, Kaufman CS, Duffy SW, Chen HH. A new era in the diagnosis of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2000;9(2):233-77.
17. Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabar L, et al. Updated overview of the Swedish Randomized Trials on Breast Cancer Screening with Mammography: age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997(22):57-61.
18. Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nystrom L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer.* 2003;97(10):2387-96.

19. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 Part 1):305-12.
20. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet.* 1999;353(9168):1903-8.
21. Cuzick J, Edwards R, Segnan N. Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med.* 1997;16(9):1017-29.
22. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet.* 2002;359(9310):909-19.
23. Amis ES, Jr., Butler PF, Applegate KE, Birnbaum SB, Brateman LF, Hevezi JM, et al. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol.* 2007;4(5):272-84.
24. Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer.* 2005;93(5):590-6.
25. Heyes GJ, Mill AJ. The neoplastic transformation potential of mammography X rays and atomic bomb spectrum radiation. *Radiat Res.* 2004;162(2):120-7.
26. Heyes GJ, Mill AJ, Charles MW. Enhanced biological effectiveness of low energy X-rays and implications for the UK breast screening programme. *Br J Radiol.* 2006;79(939):195-200.
27. Law J, Faulkner K, Young KC. Risk factors for induction of breast cancer by X-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol.* 2007;80(952):261-6.
28. Law J, Faulkner K. Concerning the relationship between benefit and radiation risk, and cancers detected and induced, in a breast screening programme. *Br J Radiol.* 2002;75(896):678-84.
29. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 Part 1):347-60.
30. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med.* 1998;338(16):1089-96.
31. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ.* 2006;332(7543):689-92.
32. Cancer IAfRo. Breast cancer screening. Oxford. UK: 2002. Oxford University Press
33. Moss S. Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):230-4.
34. Zahl P-H, Jorgensen KJ, Maehlen J, Gotzsche PC. Biases in estimates of overdiagnosis due to mammography screening. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):199-201; author reply -2.
35. Barchielli A, Paci E, Giorgi D. Recent trends of in situ carcinoma of the breast and mammographic screening in the Florence area, Italy. *Cancer Causes Control.* 1999;10(4):313-7.
36. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA.* 1996;275(12):913-8.
37. Dixon JM. Breast screening has increased the number of mastectomies. *Breast Cancer Res.* 2009;11 Suppl 3:S19.
38. Maass N, Alkasi O, Bauer M, Jonat W, Souchon R, Meinhold-Heerlein I. Actual management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(5):699-705.
39. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(20):1546-54.
40. ECO/OEC Lyon;c 2009 [cited 05/25/2010]. Database of European Cancer Observatory Observatoire Européen du Cancer

41. Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1187-94.
42. Tubiana M. [Benefits and limitations of mass screening. The natural history of breast cancer]. *Bull Acad Natl Med.* 1998;182(8):1593-610; discussion 610-1.
43. Berg WA. Benefits of screening mammography. *JAMA.* 2010;303(2):168-9.
44. Hiatt RA, Pasick RJ, Stewart S, Bloom J, Davis P, Gardiner P, et al. Cancer screening for underserved women: The breast and cervical cancer intervention study. 2008;American Association for Cancer Research Inc.. 17(8):1945-9.
45. Kalager M, Haldorsen T, Bretthauer M, Hoff G, Thoresen SO, Adami HO. Improved breast cancer survival following introduction of an organized mammography screening program among both screened and unscreened women: a population-based cohort study. 2009;11(4):R44.
46. Perez-Fidalgo JA, Miranda J, Chirivella I, Ibanez J, Bermejo B, Pons C, et al. Impact of a mammography screening programme on the breast cancer population of the Region of Valencia (Spain). *Clin Transl Oncol.* 2008;10(11):745-52.
47. Golubicic I, Borojevic N, Pavlovic T. Risk factors for breast cancer: is ionizing radiation among them? *J.* 2008;13(4):487-94.
48. Harris R. Effectiveness: the next question for breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1021-3.
49. Law J, Faulkner K. Radiation benefit and risk at the assessment stage of the UK Breast Screening Programme. *Br J Radiol.* 2006;79(942):479-82.
50. Heyes GJ, Mill AJ, Charles MW. Mammography-oncogenecity at low doses. *J Radiol Prot.* 2009;29(2A):A123-32.

This page is left intentionally blank.

Wettelijk depot : D/2010/10.273/28

KCE reports

1. Effectiviteit en kosten-effectiviteit van behandelingen voor rookstop. D/2004/10.273/1.
2. Studie naar de mogelijke kosten van een eventuele wijziging van de rechtsregels inzake medische aansprakelijkheid (fase I). D/2004/10.273/2.
3. Antibioticagebruik in ziekenhuizen bij acute pyelonefritis. D/2004/10.273/5.
4. Leukoreductie. Een mogelijke maatregel in het kader van een nationaal beleid voor bloedtransfusieveiligheid. D/2004/10.273/7.
5. Het preoperatief onderzoek. D/2004/10.273/9.
6. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. D/2004/10.273/13.
7. Validatie van het rapport van de Onderzoekscommissie over de onderfinanciering van de ziekenhuizen. D/2004/10.273/11.
8. Financieringssystemen van ziekenhuisgeneesmiddelen: een beschrijvende studie van een aantal Europese landen en Canada. D/2004/10.273/15.
9. Feedback: onderzoek naar de impact en barrières bij implementatie – Onderzoeksrapport: deel I. D/2005/10.273/01.
10. De kost van tandprothesen. D/2005/10.273/03.
11. Borstkankerscreening. D/2005/10.273/05.
12. Studie naar een alternatieve financiering van bloed en labiele bloederivaten in de ziekenhuizen. D/2005/10.273/07.
13. Endovasculaire behandeling van Carotisstenose. D/2005/10.273/09.
14. Variaties in de ziekenhuispraktijk bij acuut myocardinfarct in België. D/2005/10.273/11.
15. Evolutie van de uitgaven voor gezondheidszorg. D/2005/10.273/13.
16. Studie naar de mogelijke kosten van een eventuele wijziging van de rechtsregels inzake medische aansprakelijkheid. Fase II : ontwikkeling van een actuariael model en eerste schattingen. D/2005/10.273/15.
17. Evaluatie van de referentiebedragen. D/2005/10.273/17.
18. Prospectief bepalen van de honoraria van ziekenhuisartsen op basis van klinische paden en guidelines: makkelijker gezegd dan gedaan.. D/2005/10.273/19.
19. Evaluatie van forfaitaire persoonlijk bijdrage op het gebruik van spoedgevallendienst. D/2005/10.273/21.
20. HTA Moleculaire Diagnostiek in België. D/2005/10.273/23, D/2005/10.273/25.
21. HTA Stomamateriaal in België. D/2005/10.273/27.
22. HTA Positronen Emissie Tomografie in België. D/2005/10.273/29.
23. HTA De electieve endovasculaire behandeling van het abdominale aorta aneurysma (AAA). D/2005/10.273/32.
24. Het gebruik van natriuretische peptides in de diagnostische aanpak van patiënten met vermoeden van hartfalen. D/2005/10.273/34.
25. Capsule endoscopie. D/2006/10.273/01.
26. Medico-legal aspecten van klinische praktijkrichtlijnen. D2006/10.273/05.
27. De kwaliteit en de organisatie van type 2 diabeteszorg. D2006/10.273/07.
28. Voorlopige richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek in België. D2006/10.273/10.
29. Nationale Richtlijnen College voor Oncologie: A. algemeen kader oncologisch kwaliteitshandboek B. wetenschappelijke basis voor klinische paden voor diagnose en behandeling colorectale kanker en testiskanker. D2006/10.273/12.
30. Inventaris van databanken gezondheidszorg. D2006/10.273/14.
31. Health Technology Assessment prostate-specific-antigen (PSA) voor prostaatkankerscreening. D2006/10.273/17.
32. Feedback : onderzoek naar de impact en barrières bij implementatie – Onderzoeksrapport : deel II. D/2006/10.273/19.
33. Effecten en kosten van de vaccinatie van Belgische kinderen met geconjugerd pneumokokkenvaccin. D/2006/10.273/21.
34. Trastuzumab bij vroegtijdige stadia van borstkanker. D/2006/10.273/23.
35. Studie naar de mogelijke kosten van een eventuele wijziging van de rechtsregels inzake medische aansprakelijkheid (fase III)- precisering van de kostenraming. D/2006/10.273/26.
36. Farmacologische en chirurgische behandeling van obesitas. Residentiële zorg voor ernstig obese kinderen in België. D/2006/10.273/28.

37. HTA Magnetische Resonantie Beeldvorming. D/2006/10.273/32.
38. Baarmoederhalskankerscreening en testen op Human Papillomavirus (HPV). D/2006/10.273/35
39. Rapid assessment van nieuwe wervelzuil technologieën : totale discusprothese en vertebro/ballon kyfoplastie. D/2006/10.273/38.
40. Functioneel bilan van de patiënt als mogelijke basis voor nomenclatuur van kinesitherapie in België? D/2006/10.273/40.
41. Klinische kwaliteitsindicatoren. D/2006/10.273/43.
42. Studie naar praktijkverschillen bij electieve chirurgische ingrepen in België. D/2006/10.273/45.
43. Herziening bestaande praktijkrichtlijnen. D/2006/10.273/48.
44. Een procedure voor de beoordeling van nieuwe medische hulpmiddelen. D/2006/10.273/50.
45. HTA Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. D/2006/10.273/53.
46. Health Technology Assessment. Polysomnografie en thuismonitoring van zuigelingen voor de preventie van wiegendood. D/2006/10.273/59.
47. Geneesmiddelengebruik in de belgische rusthuizen en rust- en verzorgingstehuizen. D/2006/10.273/61
48. Chronische lage rugpijn. D/2006/10.273/63.
49. Antivirale middelen bij seizoensgriep en griepdemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. D/2006/10.273/65.
50. Eigen betalingen in de Belgische gezondheidszorg. De impact van supplementen. D/2006/10.273/68.
51. Chronische zorgbehoeften bij personen met een niet- aangeboren hersenletsel (NAH) tussen 18 en 65 jaar. D/2007/10.273/01.
52. Rapid Assessment: Cardiovasculaire Primaire Preventie in de Belgische Huisartspraktijk. D/2007/10.273/03.
53. Financiering van verpleegkundige zorg in ziekenhuizen. D/2007/10 273/06
54. Kosten-effectiviteitsanalyse van rotavirus vaccinatie van zuigelingen in België
55. Evidence-based inhoud van geschreven informatie vanuit de farmaceutische industrie aan huisartsen. D/2007/10.273/12.
56. Orthopedisch Materiaal in België: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/14.
57. Organisatie en Financiering van Musculoskeletale en Neurologische Revalidatie in België. D/2007/10.273/18.
58. De Implanteerbare Defibrillator: een Health Technology Assessment. D/2007/10.273/21.
59. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. D2007/10.273/24.
60. Longfunctie testen bij volwassenen. D/2007/10.273/27.
61. Vacuümgeassisteerde Wondbehandeling: een Rapid Assessment. D/2007/10.273/30
62. Intensiteitsgemoduleerde Radiotherapie (IMRT). D/2007/10.273/32.
63. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van borstkanker. D/2007/10.273/35.
64. HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/41.
65. Organisatie en financiering van genetische diagnostiek in België. D/2007/10.273/44.
66. Health Technology Assessment: Drug-Eluting Stents in België. D/2007/10.273/47
67. Hadrontherapie. D/2007/10.273/50.
68. Vergoeding van schade als gevolg van gezondheidszorg – Fase IV : Verdeelsleutel tussen het Fonds en de verzekeraars. D/2007/10.273/52.
69. Kwaliteit van rectale kankerzorg – Fase I: een praktijkrichtlijn voor rectale kanker D/2007/10.273/54.
70. Vergelijkende studie van ziekenhuisaccrediterings-programma's in Europa D/2008/10.273/57.
71. Aanbevelingen voor het gebruik van vijf oftalmologische testen in de klinische praktijk .D/2008/10.273/04
72. Het aanbod van artsen in België. Huidige toestand en toekomstige uitdagingen. D/2008/10.273/07

73. Financiering van het zorgprogramma voor de geriatrische patiënt in algemene ziekenhuizen: definitie en evaluatie van een geriatrische patiënt, definitie van de interne liaisongeriatrie en evaluatie van de middelen voor een goede financiering. D/2008/10.273/11
74. Hyperbare Zuurstoftherapie: Rapid Assessment. D/2008/10.273/13.
75. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker. D/2008/10.273/16.
76. Kwaliteitsbevordering in de huisartsenpraktijk in België: status quo of quo vadis? D/2008/10.273/18.
77. Orthodontie bij kinderen en adolescenten. D/2008/10.273/20.
78. Richtlijnen voor farmaco-economische evaluaties in België. D/2008/10.273/23.
79. Terugbetaling van radioisotopen in België. D/2008/10.273/26
80. Evaluatie van de effecten van de maximumfactuur op de consumptie en financiële toegankelijkheid van gezondheidszorg. D/2008/10.273/35.
81. Kwaliteit van rectale kankerzorg – phase 2: ontwikkeling en test van een set van kwaliteitsindicatoren. D/2008/10.273/38
82. 64-Slice computertomografie van de kransslagaders bij patiënten met vermoeden van coronaire hartziekte. D/2008/10.273/40
83. Internationale vergelijking van terugbetalingsregels en juridische aspecten van plastische heekunde. D/2008/10.273/43
84. Langverblijvende psychiatrische patiënten in T-bedden. D/2008/10.273/46
85. Vergelijking van twee financieringssystemen voor de eerstelijnszorg in België. D/2008/10.273/49.
86. Functiedifferentiatie in de verpleegkundige zorg: mogelijkheden en beperkingen. D/2008/10.273/52.
87. Het gebruik van kinesitherapie en van fysieke geneeskunde en revalidatie in België. D/2008/10.273/54.
88. Chronisch Vermoeidheidssyndroom: diagnose, behandeling en zorgorganisatie. D/2008/10.273/58.
89. Rapid assessment van enkele nieuwe behandelingen voor prostaatkanker en goedaardige prostaathypertrofie. D/2008/10.273/61
90. Huisartsgeneeskunde: aantrekkingskracht en beroepstrouw bevorderen. D/2008/10.273/63
91. Hoorapparaten in België: health technology assessment. D/2008/10.273/67
92. Nosocomiale infecties in België, deel I: nationale prevalentiestudie. D/2008/10.273/70.
93. Detectie van adverse events in administratieve databanken. D/2008/10.273/73.
94. Intensieve maternale verzorging (Maternal Intensive Care) in België. D/2008/10.273/77
95. Percutane hartklep implantatie bij congenitale en degeneratieve klepletsels: A rapid Health Technology Assessment. D/2008/10.273/79
96. Het opstellen van een medische index voor private ziekteverzekeringsovereenkomsten. D/2008/10.273/82
97. NOK/PSY revalidatiecentra: doelgroepen, wetenschappelijke evidentie en zorgorganisatie. D/2009/10.273/84
98. Evaluatie van universele en doelgroep hepatitis A vaccinatie opties in België. D/2008/10.273/88
99. Financiering van het geriatrisch dagziekenhuis. D/2008/10.273/90
100. Drempelwaarden voor kosteneffectiviteit in de gezondheidszorg. D/2008/10.273/94
101. Videoregistratie van endoscopische chirurgische interventies: rapid assessment. D/2008/10.273/97
102. Nosocomiale Infecties in België: Deel II, Impact op Mortaliteit en Kosten. D/2009/10.273/99
103. Hervormingen in de geestelijke gezondheidszorg: evaluatieonderzoek 'therapeutische projecten' - eerste tussentijds rapport. D/2009/10.273/04.
104. Robotgeassisteerde chirurgie: health technology assessment. D/2009/10.273/07
105. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van pancreaskanker. D/2009/10.273/10
106. Magnetische Resonantie Beeldvorming: kostenstudie. D/2009/10.273/14
107. Vergoeding van schade ten gevolge van gezondheidszorg – Fase V: Budgettaire impact van de omzetting van het Franse systeem in België. D/2009/10.273/16

108. Tiotropium in de behandeling van Chronisch Obstructief Longlijden (COPD): Health Technology Assessment. D/2009/10.273/18
109. De waarde van EEG en geëvokeerde potentialen in de klinische praktijk.3 D/2009/10.273/21
110. Positron Emissie Tomografie: een update. D/2009/10.273/24
111. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment. D/2009/10.273/27
112. Beleid voor weesziekten en weesgeneesmiddelen. D/2009/10.273/30.
113. Het volume van chirurgische ingrepen en de impact ervan op de uitkomst: haalbaarheidsstudie op basis van Belgische gegevens. D/2009/10.273/33.
114. Endobronchiale kleppen bij de behandeling van ernstig longemfyseem Een "rapid" Health Technology Assessment. D/2009/10.273/37.
115. Organisatie van palliatieve zorg in België. D/2009/10.273/40
116. Rapid assessment van interspinale implantaten en pedikelschroeven voor dynamische stabilisatie van de lumbale wervelkolom. D/2009/10.273/44
117. Gebruik van point-of care systemen bij patiënten met orale anticoagulatie: een Health Technology Assesment. D/2009/10.273/47
118. Voordelen, nadelen en haalbaarheid van het invoeren van 'Pay for Quality' programma's in België. D/2009/10.273/50.
119. Aspecifieke nekpijn: diagnose en behandeling. D/2009/10.273/54.
120. Hoe zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten voor België verzekeren? D/2009/10.273/57.
121. Haalbaarheidsstudie voor de invoering van een "all-in" pathologiefinanciering voor Belgische ziekenhuizen. D/2010/10.273/01
122. Financiering van de thuisverpleging in België. D/2010/10.273/05
123. Hervormingen in de geestelijke gezondheidszorg: evaluatieonderzoek 'therapeutische projecten' - tweede tussentijds rapport. D/2010/10.273/08
124. Organisatie en financiering van chronische dialyse in België. D/2010/10.273/11
125. Invloed van onafhankelijke artsenbezoekers op de praktijk van artsen in de eerste lijn. D/2010/10.273/14
126. Het referentieprijssysteem en socio-economische verschillen bij het gebruik van goedkopere geneesmiddelen. D/2010/10.273/18
127. Kosteneffectiviteit van antivirale behandeling voor chronische hepatitis B in België. Deel I: Literatuuroverzicht en resultaten van een nationale studie.. D/2010/10.273/22.
128. Een eerste stap naar het meten van de performantie van het Belgische gezondheidszorgsysteem. D/2010/10.273/25.
129. Opsporing van borstkanker tussen 40 en 49 jaar. D/2010/10.273/28.

