

Borstkankerscreening

KCE reports vol. I / A

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 met binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

Raad van Bestuur

Effectieve leden : Gillet Pierre (Président), Cuypers Dirk (Vice-Président), Avontroodt Yolande, Beeckmans Jan, Bovy Laurence, De Cock Jo (Vice-Président), Demaeseneer Jan, Dercq Jean-Paul, Ferette Daniel, Gailly Jean-Paul, Goyens Floris, Keirse Manu, Kesteloot Katrien, Maes Jef, Mariage Olivier, Mertens Pascal, Mertens Raf, Moens Marc, Ponce Annick, Smiets Pierre, Van Ermen Lieve, Van Massenhove Frank, Vandermeeren Philippe, Verertbruggen Patrick, Vranckx Charles

Vervangers : Baland Brigitte, Boonen Carine, Cuypers Rita, De Ridder Henri, Decoster Christiaan, Deman Esther, Désir Daniel, Heyerick Paul, Kips Johan, Legrand Jean, Lemye Roland, Lombaerts Rita, Maes André, Palsterman Paul, Pirlot Viviane, Praet François, Praet Jean-Claude, Remacle Anne, Schoonjans Chris, Servotte Joseph, Van Emelen Jan, Vanderstappen Anne

Regeringscommissaris : Roger Yves

Directie

Algemeen Directeur : Dirk Ramaekers

Algemeen Directeur adjunct : Jean-Pierre Closon

Borstkankerscreening

KCE reports vol. I / A

PAULUS DOMINIQUE
MAMBOURG FRANCOISE
BONNEUX LUC

*Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
2005*

KCE reports vol IIA

Titel : Borstkankerscreening

Auteurs : Paulus Dominique, Mambourg Françoise, Bonneux Luc

Externe experts : Dr Luc Bleyen, Dr Jacques Degève, Dr Bart Garmijn, André-Robert Grivegnée, Vandenbulcke Pieter, Dr Anne Vandenbroucke, Dr Joost Weyler

Externe validatoren : Dr Geert Page, Dr Alicia Framarin, Dr Jan-Willem Coebergh

Conflict of interest : none declared

Layout : Dimitri Bogaerts, Nadia Bonnouh, Patrice Chalon

Brussel, 2005 April

MeSH : Breast Neoplasms ; Mass Screening

NLM classification : WP 870

Taal : nederlands

Format : Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot : D/2005/10.273/05

Elke gedeeltelijke reproductie van dit document is toegestaan mits bronvermelding.
Dit document is beschikbaar vanop de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

Hoe refereren naar dit document?

Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Borstkankerscreening. Brussel : Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) ; 2005 April. KCE Reports vol. IIA. Ref. D/2005/10.273/05.

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg - Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.

Résidence Palace (10de verdieping-10ème étage)

Wetstraat 155 Rue de la Loi

B-1040 Brussel-Bruxelles

Belgium

Tel: +32 [0]2 287 33 88

Fax: +32 [0]2 287 33 85

Email : info@kenniscentrum.fgov.be , info@centredexpertise.fgov.be

Web : <http://www.kenniscentrum.fgov.be> , <http://www.centredexpertise.fgov.be>

VOORWOORD

Borstkanker is de meest frequente kanker bij de vrouw. Met de huidige levensverwachting van 82 jaar zal één vrouw op elf tijdens haar leven met borstkanker geconfronteerd worden, en zal één vrouw op 25 aan borstkanker overlijden¹. Een snelle, vroegtijdige opsporing van deze potentieel fatale aandoening om de borstkankersterfte te doen dalen leek dan ook een bijzonder aantrekkelijk idee. Vanaf de jaren '80-'90 kwam de niet-georganiseerde kankerscreening op in België, met testen zoals mammografie of op sommige plaatsen mammografie in combinatie met echografie van de borsten². Bij het begin van de XXIste eeuw werd de organisatie van borstkankerscreening, in navolging van enkele lokale initiatieven, een politieke prioriteit voor de Ministers van Volksgezondheid en van Sociale Zaken. De federale staat, de gemeenschappen en de gewesten ondertekenden een protocolakkoord voor het opzetten van een georganiseerde systematische screening volgens de Europese kwaliteitscriteria. Het programma startte in Vlaanderen sinds 2001 en in Brussel en Wallonië sinds 2002. Niettemin bleef de nietgeorganiseerde screening in 2002 nog sterk aanwezig in ons land³.

De Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie heeft dit onderwerp als één van haar prioriteiten voor 2005 gekozen. Het voorliggend rapport heeft als doelstelling om op basis van een grondig overzicht van de literatuur, een nauwkeurige en actuele visie op de voor- en nadelen van borstkankerscreening te bieden. Het biedt een antwoord op de vragen over de doeltreffendheid van een dergelijk programma en over de potentiële nadelen. Zorgverleners vinden er de informatie om een gesprek te voeren met een vrouw met vragen over borstkankerscreening en om een aantal misverstanden over welke onderzoeken geschikt zijn voor screening uit de wereld te helpen.

Het was onmogelijk geweest om dit rapport te schrijven zonder de constructieve inbreng van meerdere experts. Wij danken de deelnemende experts van de Gemeenschappen en de epidemiologen.

We hopen dat dankzij een goed georganiseerde systematische borstkankerscreening een aantal vrouwen een overlijden aan borstkanker kan bespaard worden. We hopen tegelijkertijd dat de nadelen van dit programma beperkt blijven. De kwaliteit en de keuze van het screeningsonderzoek is cruciaal, om te voorkomen dat veel vals positieve testresultaten leiden tot bijkomende onderzoeken en nodeloze ongerustheid bij de vrouw of, anderszins, vals negatieve testen leiden tot een valse geruststelling.

Jean-Pierre CLOSON
Adjunct Algemeen Directeur

Dirk RAMAEKERS
Algemeen Directeur

Samenvatting van het rapport

Inleiding

Gebruikers

Dit document richt zich in de eerste plaats tot huisartsen en gynaecologen. Het is tevens bestemd voor radiologen die mammografieën uitvoeren.

Doel van dit rapport

Het doel van dit rapport is een overzicht te bieden van de huidige wetenschappelijke stand van zaken van borstkankerscreening. Deze actualisering is het resultaat van een uitgebreid literatuuroverzicht (Hoofdstuk 2) dat de huidige stand van zaken samenvat.

Dit rapport brengt ook de uitdagingen en de grenzen van borstkankerscreening in herinnering om de artsen toe te staan hun patiënten helder voor te lichten over alle voor- en nadelen. Het rapport dient ook als een referentiekader voor het interpreteren van het aantal verrichte onderzoeken (al dan niet voorgeschreven). Individuele cijfers over de onderzoeken en de gevolgde piste (opportunistische screening versus systematische screening) worden door middel van feedback door de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie verstrekt en kunnen dienen ter bespreking in de LOKs.

Gehanteerde definities

Ons land kent twee soorten screening : systematisch screening en opportunistische screening. De term « systematische screening » die in dit document wordt gebruikt, komt overeen met een programma dat beantwoordt aan nauw omschreven criteria opgesteld door de Europese Commissie in 2001 ^{4, 5}:

- organisatie van een screening programma op regionale of nationale schaal,
- definitie van een doelbevolking en screening intervals,
- definitie van de kwaliteitscriteria van het programma,
- bestaan van een structuur verantwoordelijk voor inplanting, kwaliteit en evaluatie van het programma,
- monitoring van het programma en registratie van de kankerincidentie.

De « opportunistische screening » gebeurt na voorstel van de arts aan de patiënt of na aanvraag van de patiënt aan de arts. Vaak gebeurt dit in de context van een consultatie om een andere reden.

Deze opportunistische screening biedt niet altijd dezelfde garanties qua kwaliteit. Bovendien leidt niet systematische opportunistische screening tot weinig eerlijke en weinig efficiënte verdelingen. De doelbevolking wordt onvoldoende bestreken; doorgaans leidt opportunistische screening tot overconsumptie in het ene deel van de bevolking en onderconsumptie in het andere deel.

Doelgroep

Dit rapport gaat alleen over asymptomatische vrouwen zonder enige specifieke indicatie voor een borstonderzoek: patiënten met risicofactoren, die een mogelijk probleem in een borst ontdekken of bij wie een arts een afwijking ontdekt vormen geen onderwerp van dit rapport.

Risicofactoren : sommige risicofactoren zoals hieronder vermeld, vormen een indicatie voor een specifieke borstkankerscreening ⁶⁻⁸ :

- familiale antecedenten van borst- of ovariumkanker bij verwanten in eerste (of tweede) graad, in het bijzonder indien deze minder dan vijftig jaar oud waren,
- persoonlijke antecedenten van borstkanker (inclusief carcinomata in situ),
- een genetische predispositie (BRCA 1 en 2 genen),
- persoonlijke antecedenten van een Hodgkin-lymfoom of een andere oncologische pathologie in de kindertijd.

Kernboodschap

- Dit rapport biedt een overzicht van de huidige wetenschappelijke stand van zaken van systematische borstkankerscreening bij asymptomatische vrouwen zonder enige specifieke klinische indicatie voor een borstonderzoek.

Methodologie

Ontwikkelingsproces

Een systematisch literatuuroverzicht werd uitgevoerd om de volgende punten te actualiseren:

- de voordelen en nadelen van systematische screening,
- de voorwaarden voor een optimale screening bij vrouwen van 50 tot 69 jaar,
- de wenselijkheid van een systematische screening bij vrouwen van 40 tot 49 jaar,
- de bovenste leeftijdsgrens voor borstkankerscreening,
- de eventuele bijdrage van andere diagnostische technieken in borstkankerscreening.

Dit literatuuroverzicht werd uitgevoerd door de eerste twee auteurs en voorgelegd voor validatie aan KCE experts. Vervolgens werd dit eerste document besproken in een multidisciplinaire werkgroep bestaande uit externe experts om het overzicht van de vakliteratuur te valideren. In een tweede tijd leek het zinvol om de resultaten van de vakliteratuur te interpreteren in functie van het potentieel gebruik ervan door de zorgverleners en door de betrokken vrouwen. Daarbij werd bijzondere aandacht besteed aan de voorlichting van de vrouwen en aan de mogelijke gevolgen van de screening. Ook dit onderdeel werd van commentaar voorzien door de experts van de werkgroep. Het einddocument werd ter validatie voorgelegd aan drie bijkomende experts, één Belg en twee buitenlanders.

Methodologie van de literatuurstudie (details: zie bijlage I)

Op de eerste plaats werden de guidelines opgenomen in het National Guidelines Clearinghouse bestudeerd.⁹ Op deze site is een specifieke synthese van 7 praktijkrichtlijnen over borstkankerscreening beschikbaar. Alle richtlijnen werden aan de hand van AGREE^a geanalyseerd (resultaten daarvan zijn beschikbaar in bijlage 2). Dit werd nog aangevuld met een onderzoek van andere relevante sites zoals de Nederlandse NHG standaarden en die van het Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES, Frankrijk).

De zoektocht naar systematische reviews en meta-analyses vond plaats in de volgende databases: de Cochrane library, DARE (Database of Abstracts and REviews) en de HTA-database (Health Technology Assessment Database). Systematische reviews van de literatuur werden geëvalueerd aan de hand van de checklists ontwikkeld door o.a. de Dutch Cochrane Collaboration (bijlage 2)¹⁰.

Deze resultaten werden aangevuld door een zoektocht in Medline en EMBASE naar ook specifieke gerandomiseerde gecontroleerde studies en observationele studies. De meest gebruikte keywords 'Breast neoplasms', 'carcinoma, ductal, breast', 'mass screening' en 'mammography'. Specifieke termen en limieten werden daarna gebruikt om het zoeken toe te spitsen op specifieke leeftijdsgroepen of andere testen dan mammografie.

Het systematische literatuuroverzicht werd uitgevoerd voor de jaren 2000 tot 2004. Meerdere originele artikels vermeld in de guidelines en systematische reviews werden geanalyseerd, alsook artikels die na de publicatie van deze documenten zijn verschenen.

Ten slotte verwijst dit werk vaak naar een belangrijk wetenschappelijk literatuuroverzicht, opgesteld door het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek en gepubliceerd door het WHO⁴.

^a www.agreecollaboration.org

Resultaten van de zoektocht in de literatuur

Voordelen en nadelen van de systematische screening

Voordelen

Kernboodschappen

- De ontwikkeling van borstkankerscreeningsprogramma's steunt op twee argumenten:
 - de behandeling van de tumor in een vroeg stadium vergt een minder zware behandeling en biedt een betere prognose,
 - de vrouwen voor wie de uitslag negatief is zijn gerustgesteld.
- De eerste veronderstelling moet afgewogen te worden tegenover het hoge aantal vrouwen die aan een screeningsprogramma dienen deel te nemen om een effect op de sterfte vast te stellen: ongeveer duizend vrouwen van 39 tot 74 jaar moeten worden gescreend om één overlijden wegens borstkanker te vermijden in een interval van 13 tot 20 jaar [NNS : numbers needed to screen = 1008 (95% betrouwbaarheidsintervallen, 531 tot 2128)].
- De tweede veronderstelling, geruststelling bij negatief resultaat, kan gevaarlijk zijn voor patiënten waarbij borstkanker zich manifesteert tussen twee onderzoeken in (zogenaamde "intervalkankers").

Negatieve effecten van systematische borstkankerscreening

Kernboodschap

- De voordelen van borstkankerscreening moeten worden afgewogen tegen de nadelen. Vals positieve testresultaten veroorzaken bijkomende (nutteloze en dure) onderzoeken en ernstige ongerustheid. Vals negatieve testresultaten leiden tot valse geruststelling. Andere nadelige effecten zijn niet-noodzakelijke behandelingen en stralingsgebonden risico's ten gevolge van de screeningsmammografie.

Voorwaarden voor een optimale screening bij vrouwen van 50 tot 69 jaar

Kernboodschappen

- De organisatie van systematische screeningsprogramma's wordt gemotiveerd door de minder invasieve ingrepen en de verbeterde prognose, en door de betere bewaking van de kwaliteit van de screeningsmammografie. De screeningsmammografie heeft een sensitiviteit van rond de 90% bij vrouwen van 50 tot 69 jaar.
- In België wordt de doeltreffendheid van systematische screening in principe verzekerd door de Europese kwaliteitscriteria waaraan erkende borstkankerscreeningcentra moeten voldoen.
- Bij de interpretatie van studies die borstkankerscreening evalueren is voorzichtigheid geboden. Een daling van de borstkankersterfte kan veroorzaakt worden door andere factoren. Tevens is de overleving van kankerpatiënten steeds toegenomen na screening, omdat de diagnose eerder gesteld werd. Ondanks de toegenomen overlevingsduur, kan de vrouw op exact dezelfde dag aan dezelfde borstkanker overlijden.

Systematische screening bij vrouwen van 40 tot 49 jaar

Kernboodschappen

- Geen enkele studie van hoge kwaliteit kan aantonen dat borstkankerscreening van vrouwen van 40 tot 49 jaar voordelig is.
- De nadelen van borstkankerscreening van deze jongere groep zijn groter.

De bovenste leeftijdsgrens voor systematische borstkankerscreening

Kernboodschappen

- Momenteel zijn er geen klinische studies die aantonen dat een systematische borstkankerscreening boven de leeftijd van 69 jaar nog doeltreffend is. De wetenschappelijke publicaties besluiten wel unaniem dat de chronologische leeftijd niet volstaat om deelname aan screening stop te zetten. Op hogere leeftijd spelen de lagere levensverwachting en de hogere comorbiditeit een belangrijke rol in deze beslissing, want de gunstige effecten van screening tonen zich pas na tien jaar.
- Gezien de hoge levensverwachting van vrouwen wordt vaak een bovenste leeftijdsgrens van 74 jaar voorgesteld voor een vrouw zonder ernstige comorbiditeit.

Eventuele bijdrage van andere diagnostische technieken in borstkankerscreening

Klinisch onderzoek

Kernboodschappen

- Er zijn onvoldoende gegevens die aantonen dat klinisch borstonderzoek toegevoegd aan mammografische borstkankerscreening doeltreffend is omdat:
 - gegevens over het effect op de specifieke borstkankersterfte ontbreken,
 - de predictief positieve waarde ondermaats is, in het bijzonder bij jongere vrouwen,
 - een systematische opsporing door middel van klinisch onderzoek voor borstkankerscreening vereist de inzet van aanzienlijke middelen voor een verwaarloosbaar voordeel in vergelijking met screeningsmammografie alleen.

Zelfonderzoek van de borsten

Kernboodschappen

- Alle richtlijnen en literatuuroverzichten moedigen wel vrouwen aan om op consultatie te komen zodra zij zelf een afwijking ontdekken.
- De wetenschappelijke gegevens over zelfonderzoek van de borsten voor borstkankerscreening tonen niet aan dat dit onderzoek doeltreffend is. Bovendien heeft het zelfonderzoek niet te verwaarlozen neveneffecten wegens het hoge aantal vals positieve resultaten.

Echografie

Kernboodschappen

- Geen enkele richtlijn beveelt echografie aan als aanvullend onderzoek op een screeningsmammografie, zelfs niet bij dense borsten.
- De wetenschappelijke gegevens over echografie voor borstkankerscreening tonen niet aan dat dit onderzoek doeltreffend is. Deze techniek telt een hoog aantal vals positieve resultaten en wordt eventueel gevolgd door meer invasieve onderzoeken. Echografie is verder technisch slecht bruikbaar voor systematische borstkankerscreening.

Thermografie

Kernboodschap

- De wetenschappelijke gegevens over thermografie voor borstkankerscreening tonen niet aan dat dit onderzoek doeltreffend is.

Magnetische resonantie

Kernboodschap

- Geen enkele richtlijn of wetenschappelijke studie beveelt NMR aan voor borstkankerscreening bij de algemene bevolking omwille van technische problemen (valse positieven) en hoge kosten.

SAMENVATTING VAN DE LITERATUUR

- Dit literatuuroverzicht geeft onvoldoende argumenten om het screeningsprogramma op borstkanker door mammografie bij vrouwen van 50 tot 69 jaar in vraag te stellen.
- De slaagkansen van een borstkankerscreeningsprogramma hangen af van participatiegraad en de kwaliteit van het onderzoek: de screeningsmammografie die in screeningscentra wordt uitgevoerd biedt de beste kwaliteitsgaranties omdat zij beantwoordt aan de Europese normen.
- Uitbreiding van dit programma naar andere leeftijdsgroepen is problematisch. Een screeningsprogramma kan alleen worden opgezet als de positieve effecten groter zijn dan de schade die wordt toegebracht aan een bevolking die a priori in goede gezondheid verkeert. Bij vrouwen van 40 tot 49 jaar is de doeltreffendheid van de screening op de specifieke sterfte niet aangetoond terwijl er wel duidelijk negatieve effecten worden vastgesteld. Tussen 70 en 74 jaar is mammografie effectief, maar de beslissing tot screenen zal mede afhangen van de levensverwachting en de co-morbiditeit van de betrokken persoon.
- Op grond van de momenteel beschikbare wetenschappelijke gegevens kunnen geen andere screeningstechnieken dan mammografie (volgens de kwaliteitsnormen met dubbele lezing) worden aanbevolen. Het klinisch onderzoek, zelfonderzoek van de borsten, echografie van de borsten en NMR hebben geen plaats in het kader van systematisch bevolkingsonderzoek.

Conclusies en implicaties voor vrouwen en zorgverleners in België

De resultaten van de wetenschappelijke literatuur dienen tegen het licht van de Belgische realiteit te worden gezien. We bespreken achtereenvolgens de volgende punten:

- Doodsoorzaken voor de Belgische vrouwen
- Plaats van borstkankerscreening ten opzichte van preventieve maatregelen
- Systematische screening in België
- Verwachte voordelen van een systematisch screeningsprogramma
- Grenzen en negatieve effecten van systematische screening
- Informatie aan vrouwen en potentiële gevolgen van onvoldoende informatie
- Conclusies voor België

Doodsoorzaken voor de Belgische vrouwen

Oorzaken	50-54 jaar	54-59 jaar	60-64 jaar	65 -69 jaar	70-75 jaar
Cardiovasculair	17%	17%	23%	31%	37%
Borstkanker	18%	18%	13%	9%	6%

Kernboodschap

- Tussen 50 en 70 jaar is kankersterfte (alle kankers) hoger dan sterfte aan hart- en vaatziekten. Van 50 tot 59 jaar is de sterfte aan borstkanker hoger dan de totale sterfte aan hart- en vaatziekten. Na 60 jaar is het omgekeerd.

Plaats van borstkankerscreening ten opzichte van andere preventieve maatregelen

Absoluut risico om te sterven aan borstkanker binnen 10 jaar

Leeftijd	risico
45	0,54 %
50	0,79 %
55	0,91 %
60	1,00 %
65	1,11 %
70	1,21 %
75	1,41 %

Kernboodschap

- Het risico om aan borstkanker te sterven varieert in functie van de leeftijd en moet tegen andere overlijdensrisico's worden afgewogen. Andere preventieve maatregelen die hun efficiëntie hebben bewezen, zoals stoppen met roken, kunnen belangrijker zijn in preventie.

Systematische screening in België

Kernboodschappen

- De systematische screening door radiologen of erkende centra voor borstkankeropsporing in België voldoet in principe aan de Europese kwaliteitsnormen. De screeningsmammografie voorziet namelijk een dubbele lezing en een kwaliteitscontrole. Bovendien wordt systematische screening aan de hele doelgroep aangeboden.
- Het gebruik van andere diagnostische technieken voor borstkankerscreening, zoals een diagnostische mammografie zonder dubbele lezing of een echografie van de borsten, is geen "good clinical practice".

Verwachte voordelen van een systematisch screeningsprogramma

Kernboodschappen

- Volgens de Zweedse gerandomiseerde screeningsstudies wordt het gecumuleerde voordeel op de totale specifieke sterfte van een systematisch screeningsprogramma vier jaar na de invoering van het programma zichtbaar om een maximaal effect te bereiken na twaalf jaar.
- De sterfte-reductie is leeftijdsafhankelijk. Hoe jonger de vrouwen met screening starten hoe minder statistisch betrouwbaar deze sterftedaling is – een gevolg van minder grote aantallen door een minder frequente aandoening en een blijkbaar geringere sterftedaling (14% tot 20%, afhankelijk van de leeftijd). Het grootste effect wordt bereikt bij vrouwen van 60 tot 69 jaar (33%).
- Voor België ontbreken soortgelijke cijfers.

Grenzen en negatieve gevolgen van screening

Kernboodschappen

- Borstkankerscreening biedt voor- en nadelen. Om de borstkankersterfte van enkele vrouwen terug te dringen moeten duizenden andere vrouwen nutteloze onderzoeken ondergaan: mammografieën en aanvullende, mogelijks invasieve, onderzoeken.
- Bovendien zullen bepaalde vrouwen worden behandeld voor kleine locale letsels waarvan de natuurlijke evolutie onbekend is, zoals het intraductaal carcinoma in situ (DCIS). Ondanks borstkankerscreening blijven intervalekankers optreden.
- Om optimaal gebruik te kunnen maken van de voordelen van borstkankerscreening moet de kwaliteit van de behandeling van de nieuw gedetecteerde borstkankerpatiënte bewaakt worden.

Informatie aan de vrouwen en potentiële gevolgen van onvoldoende informatie

Kernboodschappen

- Vrouwen die zich voornamelijk verlaten op de media zijn slecht geïnformeerd over de begrenzingen en de nadelen van kankerscreening, waardoor ze te hoge verwachtingen hebben.
- De verklarende brochures die bij de uitnodiging voor screening zijn gevoegd zijn schaars met informatie over mogelijke nadelen.
- De gebrekkige informatie over de risico's en de grenzen van screening leidt tot misverstanden die tot rechtszaken kunnen leiden.

Conclusies en perspectieven

Kernboodschappen

- Voor systematische screening levert een screeningsmammografie een betere kwaliteit dan andere vormen van borstkankerscreening.
- Er is dringend behoefte aan een meer genuanceerde, begrijpelijke en objectieve informatie over borstkankerscreening. Daartoe moeten alle mogelijke kanalen gebruikt worden.
- De behandelende arts is de geprivilegieerde partner om vrouwen degelijk te informeren over de voor- én nadelen van borstkankerscreening.
- Het is aan te bevelen dat richtlijnen over de oncologische behandeling van vroege door screening opgespoorde borstkankerletsels worden ontwikkeld en goed opgevolgd.
- Meer onderzoek is noodzakelijk om de beste behandeling van dergelijke vroege letsels te identificeren.

Inhoudstafel

1.	INLEIDING.....	1
1.1.	GEBRUIKERS.....	1
1.2.	DOEL VAN DIT RAPPORT.....	1
1.3.	HISTORIEK.....	1
1.4.	GEHANTEERDE DEFINITIES.....	1
2.	METHODOLOGIE.....	3
2.1.	ONTWIKKELINGSPROCES.....	3
2.2.	METHODOLOGIE VAN DE LITERATUURSTUDIE.....	3
3.	RESULTATEN VAN DE ZOEKTOCHT IN DE LITERATUUR.....	5
3.1.	VOORDELEN EN NADELEN VAN DE SYSTEMATISCHE SCREENING.....	5
3.1.1.	Voordelen van een systematische borstkankerscreening.....	5
3.1.2.	Negatieve effecten van systematische borstkankerscreening.....	7
3.2.	VOORWAARDEN VOOR EEN OPTIMALE SCREENING BIJ VROUWEN VAN 50 TOT 69 JAAR.....	9
3.2.1.	De mammografie als systematische screeningtest.....	9
3.2.2.	Organisatie van de screeningsprogramma's.....	10
3.3.	SYSTEMATISCHE SCREENING BIJ VROUWEN VAN 40 TOT 49 JAAR.....	11
3.4.	DE BOVENSTE LEEFTIJDGRENSEN VOOR SYSTEMATISCHE BORSTKANKERSCREENING.....	12
3.5.	EVENTUELE BIJDRAGE VAN ANDERE DIAGNOSTISCHE TECHNIKEN IN BORSTKANKERSCREENING.....	13
3.5.1.	Klinisch onderzoek.....	13
3.5.2.	Zelfonderzoek van de borsten.....	14
3.5.3.	Echografie.....	14
3.5.4.	Thermografie.....	15
3.5.5.	Magnetische resonantie.....	16
3.6.	SAMENVATTING VAN DE LITERATUUR.....	16
4.	CONCLUSIES EN IMPLICATIES VOOR VROUWEN EN ZORGVERLENERS IN BELGIË	17
4.1.	STERFTE EN VERLOREN LEVENSJAREN VOOR DE BELGISCHE VROUWEN.....	17
4.2.	PLAATS VAN BORSTKANKERSCREENING TEN OPZICHTE VAN ANDERE PREVENTIEVE MAATREGELEN.....	19
4.3.	SYSTEMATISCHE SCREENING IN BELGIË.....	19
4.4.	VERWACHTTE VOORDELEN VAN EEN SYSTEMATISCH SCREENINGSPROGRAMMA.....	21
4.5.	GRENZEN EN NEGATIEVE GEVOLGEN VAN SCREENING.....	21
4.5.1.	Grenzen.....	21
4.5.2.	Negatieve gevolgen.....	22
4.6.	INFORMATIE VAN DE VROUWEN EN POTENTIËLE GEVOLGEN VAN ONVOLDOENDE INFORMATIE.....	23
4.7.	CONCLUSIES EN PERSPECTIEVEN.....	24
5.	REFERENTIES.....	25
6.	BIJLAGEN.....	31

I. INLEIDING

I.1. GEBRUIKERS

Dit document richt zich op de eerste plaats tot huisartsen en gynaecologen. Het is tevens bestemd voor radiologen die mammografieën uitvoeren.

I.2. DOEL VAN DIT RAPPORT

Het doel van dit rapport is het samenvatten van de huidige wetenschappelijke stand van zaken over borstkankerscreening op basis van een systematisch literatuuroverzicht (Hoofdstuk 2).

Dit rapport vat ook de uitdagingen en de beperkingen van borstkankerscreening samen, om artsen toe te staan hun patiënten helder voor te lichten over alle voor- en nadelen. Het rapport dient als een referentiekader voor het interpreteren van het aantal verrichte onderzoeken (al dan niet voorgeschreven). Individuele cijfers over de onderzoeken en de gevolgde piste (opportunistische screening versus systematische screening) worden door middel van feedback door de NRKP verstrekt en kunnen ter bespreking worden voorgesteld aan de LOKs.

I.3. HISTORIEK

In de jaren '80-'90 kwam in België een « niet georganiseerde » screening met mammografie of mammografie + echografie op ². Vervolgens werd het organiseren van systematische borstkankeropsporing, die reeds het voorwerp uitmaakte van lokale acties, door de Belgische Ministers van Volksgezondheid en Sociale Zaken als een prioriteit erkend. De federale staat, de gemeenschappen en de gewesten ondertekenden een protocolakkoord voor het opzetten van dergelijke georganiseerde systematische screening volgens de criteria van Europa tegen Kanker. Deze systematische opsporing houdt in dat de mammografieën in erkende mammografie-eenheden worden uitgevoerd die aan de kwaliteitscriteria voldoen (waaronder de criteria die door de Europese Unie bepaald zijn). Het programma startte in Vlaanderen in 2001, in Brussel en Wallonië in 2002. Niettemin bleef de nietgeorganiseerde screening in 2002 nog sterk aanwezig in ons land ³.

I.4. GEHANTEERDE DEFINITIES

Dit rapport gaat alleen over asymptomatische vrouwen zonder enige specifieke indicatie voor een borstonderzoek: patiënten met risicofactoren, die een mogelijk probleem in een borst ontdekken of bij wie een arts een afwijking ontdekt vormen geen onderwerp van dit rapport.

Risicofactoren : sommige risicofactoren vormen een indicatie voor een specifieke borstkanker screening ^{6, 7, 8}. Deze zijn:

- familiale antecedenten van borst- of ovariumkanker bij verwanten in eerste (of tweede) graad, in het bijzonder indien deze minder dan vijftig jaar oud,
- persoonlijke antecedenten van borstkanker (inclusief carcinomen in situ),
- een genetische predispositie (BRCA 1 en 2 genen),
- persoonlijke antecedenten van een Hodgkin-lymfoom of een andere oncologische pathologie in de kindertijd.

Ons land kent twee soorten screening : systematisch bevolkingsonderzoek en opportunistische screening. De term « systematische screening » die in dit document wordt gebruikt voor systematisch bevolkingsonderzoek komt overeen met een programma dat beantwoordt aan nauw omschreven criteria opgesteld door de Europese Commissie, 2001 ^{4,5}:

- organisatie van een screeningsprogramma op regionale of nationale schaal,
- definitie van een doelbevolking en screening intervals,
- definitie van de kwaliteitscriteria van het programma,
- bestaan van een structuur verantwoordelijk voor inplanting, kwaliteit en evaluatie van het programma,
- monitoring van het programma en registratie van de kankerincidentie.

De « opportunistische screening » gebeurt na voorstel van de arts aan de patiënt of na aanvraag van de patiënt aan de arts. Vaak gebeurt dit in de context van een consultatie om een andere reden.

Deze opportunistische screening biedt niet dezelfde garanties qua kwaliteit. Bovendien leidt nietsystematische opportunistische screening tot weinig eerlijke en weinig efficiënte verdelingen. De doelbevolking wordt onvoldoende bestreken; doorgaans leidt opportunistische screening tot overconsumptie in het ene deel van de bevolking en onderconsumptie in het andere deel.

Mammografie : Mammografie wordt zowel voor screening als voor diagnostische doeleinden gebruikt ; we herinneren eraan dat screeningsmammografie gericht is op vrouwen zonder enige specifieke indicatie voor een borstonderzoek terwijl diagnostische mammografie een element is in de diagnostische exploratie van een klinische afwijking ².

Kernboodschap

- Dit rapport biedt een overzicht van de huidige wetenschappelijke stand van zaken van systematisch borstkankerscreening bij asymptomatische vrouwen zonder enige specifieke indicatie voor een borstonderzoek.

2. METHODOLOGIE

2.1. ONTWIKKELINGSPROCES

Dit werk is bedoeld als leidraad voor artsen die beslissingen moeten nemen over borstkankerscreening en hun patiënten objectieve informatie willen meegeven. Een systematisch literatuuroverzicht werd uitgevoerd om de volgende punten te actualiseren:

- de voordelen en nadelen van systematische screening,
- de voorwaarden voor een optimale screening bij vrouwen van 50 tot 69 jaar,
- de opportuniteit van een systematische screening bij vrouwen van 40 tot 49 jaar,
- de bovenste leeftijdsgrens voor borstkankerscreening,
- de eventuele bijdrage van andere diagnostische technieken in borstkankerscreening.

Dit literatuuroverzicht werd uitgevoerd door de eerste twee auteurs en mede gevalideerd door experts van het KCE. Vervolgens werd dit eerste document besproken in een multidisciplinaire werkgroep bestaande uit externe experts, teneinde het overzicht van de vakliteratuur te valideren. In een tweede tijd leek het zinvol om de resultaten van de vakliteratuur te interpreteren in functie van hun potentieel gebruik door zorgverleners en door de betrokken vrouwen. Daarbij werd bijzondere aandacht besteed aan de voorlichting van de vrouwen en aan de mogelijke gevolgen van de screening. Ook dit hoofdstuk is van commentaar voorzien door de experts van de werkgroep. Het einddocument werd ter validatie voorgelegd aan drie bijkomende experts, één Belg en twee buitenlanders.

2.2. METHODOLOGIE VAN DE LITERATUURSTUDIE

Details: zie bijlage I

Op de eerste plaats werden de guidelines opgenomen in het National Guidelines Clearinghouse bestudeerd.⁹ Op deze site is een specifieke synthese van 7 praktijkrichtlijnen over borstkankerscreening beschikbaar. Alle richtlijnen werden aan de hand van AGREE^b geanalyseerd (resultaten daarvan zijn beschikbaar in bijlage 2). De guidelines van Nieuw-Zeeland, Canada en van de US Preventive Task Force hadden een hoge kwaliteitsscore^{7, 11-13}. Dit werd nog aangevuld met een onderzoek van andere relevante bronnen zoals de Nederlandse NHG standaarden en die van het Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

De zoektocht naar systematische reviews en meta-analyses vond plaats in de volgende data-bases: de Cochrane library, DARE (Database of Abstracts and REviews) en de HTA-database (Health Technology Assessment Database). Systematische reviews van de literatuur werden geëvalueerd aan de hand van de checklists ontwikkeld door o.a. de Dutch Cochrane Collaboration (bijlage 2)¹⁰.

Deze resultaten werden aangevuld door een zoektocht in Medline en EMBASE naar specifieke gerandomiseerde gecontroleerde studies en observationele studies. De meest gebruikte sleutelwoorden waren 'breast neoplasms', 'carcinoma, ductal, breast', 'mass screening', 'mammography'. Specifieke termen en limieten werden daarna gebruikt om het zoeken toe te spitsen op specifieke leeftijdsgroepen of andere testen dan mammografie.

Het systematische literatuuroverzicht werd uitgevoerd voor de jaren 2000 tot 2004. Meerdere originele artikels vermeld in de guidelines en systematische reviews werden geanalyseerd, alsook artikels die na de opstelling van deze documenten zijn verschenen.

^b www.agreecollaboration.org

Ten slotte verwijst dit werk vaak naar een belangrijk wetenschappelijk literatuuroverzicht, opgesteld door het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek en gepubliceerd door het WHO ⁴.

3. RESULTATEN VAN DE ZOEKTOCHT IN DE LITERATUUR

3.1. VOORDELEN EN NADELEN VAN DE SYSTEMATISCHE SCREENING

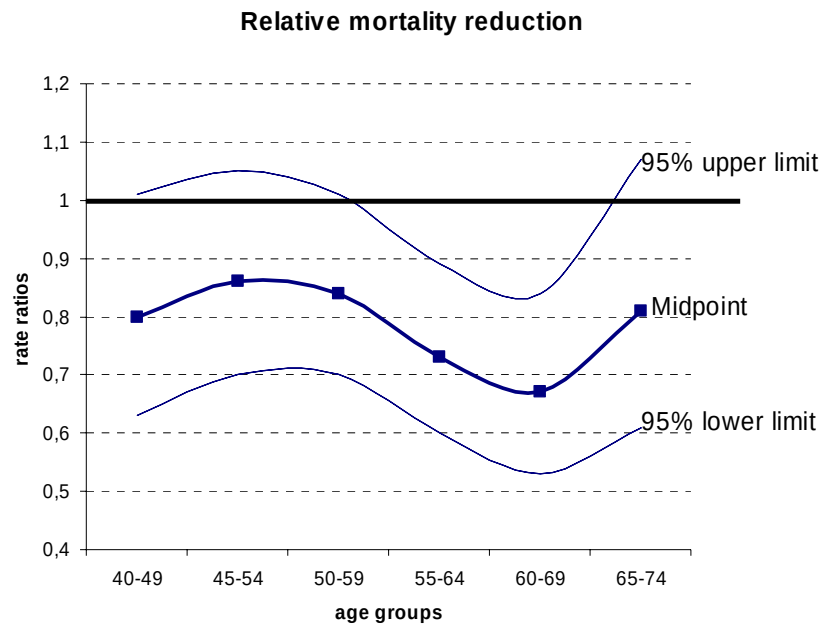
Vooraleer men aan gezonde klachtenvrije vrouwen een borstkankerscreeningsprogramma aanbiedt, moet men er redelijk zeker van zijn dat de voordelen van screening groter zijn dan de potentiële nadelen. Om de zinvolheid van een veralgemeend screeningsprogramma te beoordelen, zijn er meerdere criteria voorgesteld: prevalentie van de aandoening, aanwezigheid van een pre-detecteerbare klinische fase en voordeel van de behandeling in een vroegtijdig stadium, karakteristieken van de test en de gevolgen voor de volksgezondheid (o.a. kosten-baten analyse) ^{14, 15}.

3.1.1. Voordelen van een systematische borstkankerscreening

Behandeling van een tumor in een vroegtijdig stadium, met als gevolg een minder zware behandeling en een betere prognose.

De systematische borstkankerscreening is gebaseerd op het principe dat een opsporing gevolgd door een behandeling van de tumor in een vroeg stadium (vóór er metastasen optreden) de slaagkansen van de behandeling en de overlevingskansen verhoogt. Mammografisch ontdekte kankers worden minder vaak geassocieerd met positieve klieren dan tumoren die door klinisch onderzoek worden gedetecteerd ¹⁶. Dit argument moet worden afgewogen tegen het soort tumor dat de screening aantoonst. De ontdekte tumoren zijn over het algemeen minder agressief dan tumoren die zich al klinisch manifesteren (dit noemt men ook 'length time bias') ¹⁴. Overigens is er tot dusver geen studie bekend die een afwachtende houding (watchful waiting) heeft vergeleken met interventie.

De behandeling van tumoren in een vroeg stadium zou gedeeltelijk verantwoordelijk zijn voor de sterftedaling die na het invoeren van screeningsprogramma's wordt waargenomen. Een recente meta-analyse, gebaseerd op de gegevens van Zweedse klinische studies, schatte de specifieke sterftedaling na screening van vrouwen tussen 40 en 79 jaar op 21% ¹⁷. Volgens deze meta-analyse begint het effect van screening op de specifieke borstkankergerateerde sterfte vanaf 4 jaar na het starten van een screeningsprogramma. Het effect blijft toenemen tot 12 jaar na starten om dan te stabiliseren ¹⁷. Dit effect is leeftijdsafhankelijk. Borstkankerscreening bleek beduidend meer de borstkankersterfte te verlagen bij vrouwen die boven de 55 jaar waren bij het begin van het screeningsprogramma (27-33%) (zie ook grafiek). Bij vrouwen die bij aanvang jonger waren dan 55 jaar was het effect kleiner en statistisch niet-significant (14 – 20%). Omdat ook de absolute risico's op borstkankersterfte lager zijn op jongere leeftijd, zijn er minder voordelen verbonden aan screenen op jongere leeftijd.



Bijschrift: Relatieve sterfte-reductie naar leeftijdsgroep, met betrouwbaarheidslimieten, overgenomen uit de Zweedse meta-analyse.¹⁷ De leeftijdsgroepen overlappen om minder variabiliteit door grotere aantallen te verkrijgen. Onder de leeftijd van 55 jaar is borstkankerscreening beduidend minder effectief.

Het aantal vrouwen dat voor screening moet worden opgeroepen gedurende een bepaalde tijdsperiode om één overlijden te vermijden varieert volgens de karakteristieken van de bestudeerde populaties. Volgens een Amerikaans literatuuroverzicht zouden 1008 vrouwen van 39 tot 74 jaar moeten worden gescreend om één overlijden wegens borstkanker te vermijden in een interval van 13 tot 20 jaar na randomisering¹⁸.

De daling van borstkankersterfte dankzij screening werd in vraag gesteld door een systematische review van de Cochrane Collaboration^{19, 20}. De methodologie van deze meta-analyse zelf heeft talrijke controverses en publicaties uitgelokt. De belangstellende lezer verwijzen we naar een rapport van ANAES²¹ en andere kritische artikels²²⁻²⁶. De hogergenoemde meta-analyse van Nyström is daarna verschenen. Zij is beter gedocumenteerd wat de gegevens van de Zweedse studies betreft. Helaas blijft deze studie in gebreke wat betreft de evaluatie van de negatieve effecten (o.a. toegenomen aantallen kankerbehandelingen) van deze screeningsprogramma's.

Geruststelling van de vrouwen bij wie het onderzoek negatief is

De geruststelling van de vrouw die een negatieve uitslag heeft gekregen is een vaak gehoord argument van de guidelines die borstkankerscreening aanbevelen ⁹.

Dit argument is evenwel een gevaarlijk argument voor vrouwen met een vals negatief resultaat. Onterecht gerustgestelde vrouwen zullen niet zo vlug op medische consultatie komen bij alarmerende symptomen (zie verder).

Kernboodschappen

- De ontwikkeling van borstkankerscreeningsprogramma's steunt op twee argumenten:
 - de behandeling van de tumor in een vroeg stadium vergt een minder zware behandeling en biedt een betere prognose,
 - de vrouwen voor wie de uitslag negatief is zijn gerustgesteld.
- De eerste veronderstelling moet afgewogen te worden tegenover het hoge aantal vrouwen die aan een screeningsprogramma dienen deel te nemen om een effect op de sterfte vast te stellen: ongeveer duizend vrouwen van 39 tot 74 jaar moeten worden gescreend om één overlijden wegens borstkanker te vermijden in een interval van 13 tot 20 jaar [NNS : numbers needed to screen = 1008 (95% betrouwbaarheidsintervallen, 531 tot 2128)].
- De tweede veronderstelling, geruststelling bij negatief resultaat, kan gevaarlijk zijn voor patiënten waarbij borstkanker zich manifesteert tussen twee onderzoeken in (zogenaamde "intervalkankers").

3.1.2. Negatieve effecten van systematische borstkankerscreening

Vals positieve mammografieën en de daaropvolgende bijkomende onderzoeken

Bij screeningsprogramma's heeft 3 tot 7% van de gescreende vrouwen een vals positief testresultaat ⁴. Na een positief testresultaat wordt de vrouw terug opgeroepen voor verder onderzoek, dat de diagnose borstkanker moet bevestigen of verwerpen, verder 'rappel' genoemd. Het aantal rappels na de screeningsmammografie bereikt zelfs 12 % in de Franstalige Gemeenschap (rapporten van provinciale coördinatiecentra, niet gepubliceerde gegevens). Ter vergelijking, in Nederland werd het rappelpercentage geraamd op 1,3% in 2002 ²⁷. Een internationale vergelijking tussen de rappelpercentages gaat van 1,4% voor Nederland tot 15,1% voor de Verenigde Staten ²⁸. Dit is een gevolg van defensieve geneeskunde: wie het aantal vals negatieve testresultaten zo laag mogelijk houdt, doet dit ten koste van het aantal vals positieve testresultaten. In alle bestudeerde landen vermindert dit percentage met de leeftijd en met opeenvolgende onderzoeken bij dezelfde persoon. De Europese Commissie gaat als prestatie-indicator uit van een maximum rappelpercentage van 7% voor de leeftijdsgroep 50 tot 69 jaar ²⁹.

Deze vals positieve testen hebben zware gevolgen voor de vrouwen die een reeks aanvullende onderzoeken moeten ondergaan zoals nieuwe mammografieën, echografieën en meer invasieve onderzoeken zoals biopsieën. Een vrouw die geen kanker heeft, zou na tien opeenvolgende mammografieën één kans op twee hebben op een vals positieve mammografie. Met deze resultaten heeft zij 22% kans om een biopsie te ondergaan ^{30, 31}. Meer bescheiden ramingen baseren zich op de screeningsdatabase in Noorwegen. Een vrouw van 50-51 jaar die gedurende 20 jaar tweejaarlijks onderzocht wordt, zou een cumulatief risico hebben van 20,8% om wegens vals positieve resultaten

te worden teruggeroepen. Dezelfde resultaten liggen aan de oorsprong van cytologische onderzoeken door aspiratie en biopsie (respectievelijke risico's na twintig jaar: 1,5% en 0,9%)³². Volgens de Nieuw-Zeelandse gegevens zou 34% van de vrouwen een vals positieve uitslag hebben na twintig jaar tweejaarlijkse screening (van 50 tot 69 jaar)⁷.

Vals positieve resultaten kunnen vrouwen in goede gezondheid nodeloos ongerust maken. De resultaten van studies hieromtrent zijn dubbelzinnig: de angst die wordt veroorzaakt door een abnormaal resultaat is zelden goed gedocumenteerd¹⁸. Het is ook niet duidelijk of de angst bij de vrouw al dan niet verder blijft bestaan na het uitsluiten van de diagnose van kanker.

Vals negatieven en valse geruststelling

De sensitiviteit van de screeningsmammografie varieert van 70 tot 94% naargelang de studie⁴. Een groot aantal vrouwen wordt dus onterecht gerustgesteld. Deze vals negatieve onderzoeken kunnen de diagnose vertragen: de vals gerustgestelde vrouw zal bij alarmerende symptomen niet zo vlug geneigd zijn om op consultatie te komen.

Volgens de meest recente schattingen, zouden één derde van de kankers in een periode van tweejaarlijkse screening over 10 jaar voorkomen in het interval tussen twee screeningsonderzoeken³³. De evaluatie van het Nederlandse programma schatte de frequentie van deze intervalkankers op 1,05 per duizend vrouwjaren (van 50 tot 69 jaar)²⁷.

Vermijdbare behandelingen

Sommige kankers blijven asymptomatisch als er niet gescreend wordt. Een recente studie analyseerde de evolutie van de borstkankerincidentie in Noorwegen en Zweden sinds de screening is ingevoerd. In de leeftijdsgroep 50-69 jaar waren deze incidenties met resp. 54 % en 45% toegenomen in deze twee landen³⁴.

Deze verhoogde incidentie wordt verklaard door de ontdekking van tumoren die zonder screening verborgen zouden zijn gebleven. Autopsieën tonen immers de aanwezigheid van occulte borstkanker bij 4 tot 14% van aan andere oorzaken overleden vrouwen⁴.

Een deel van deze tumoren bestaat uit « Ductal Carcinoma In Situ » (DCIS), waarvan de natuurlijke evolutie zonder behandeling nog onzeker blijft^{5, 35}.

Testgebonden risico's

Het risico op een stralingsgeïnduceerd carcinoom is tegenwoordig vermoedelijk relatief klein wegens de verbeterde radiologische technieken. Men schat het op 10 à 15 overlijdens per miljoen vrouwen die sinds hun vijftigste worden gescreend (met tien tot twintig onderzoeken)⁴. Dit stralingsrisico neemt fors toe naarmate het screeningsprogramma vroeger begint: men verwacht 100 à 200 overlijdens per miljoen vrouwen die sinds hun veertigste jaarlijks worden gescreend. Deze cijfers moeten uiteraard worden vergeleken met de sterfte van borstkanker zonder screening.

Kernboodschap

- De voordelen van borstkankerscreening moeten worden afgewogen tegen de nadelen.
Vals positieve testresultaten veroorzaken bijkomende (nutteloze en dure) onderzoeken en ernstige ongerustheid. Vals negatieve testresultaten leiden tot valse geruststelling.
Andere nadelige effecten zijn niet-noodzakelijke behandelingen en stralingsgebondenrisico's ten gevolge van de screeningsmammografie.

3.2. VOORWAARDEN VOOR EEN OPTIMALE SCREENING BIJ VROUWEN VAN 50 TOT 69 JAAR

3.2.1. De mammografie als systematische screeningtest

De in punt 3.1.1 beschreven voordelen hangen direct af van de karakteristieken van de screeningsmammografie die in het kader van de screening wordt gebruikt. Een effect op de sterfte wordt pas waargenomen in aanwezigheid van een zeer hoge sensitiviteit. Bijgevolg moet de mammografie van uitstekende kwaliteit zijn, zodat een hoge sensitiviteit (weinig vals-negatieve mammografieën) en specificiteit (weinig vals-positieve mammografieën) worden bereikt.

Naargelang de publicaties varieert de sensitiviteit van de mammografie van 71% tot 95% voor alle vrouwen van 40 tot 75 jaar ^{9, 18, 36}. In het bijzonder een studie (CNBSS2) van beide klinische testen die werden geselecteerd door de meta-analyse van de Cochrane Collaboration ¹⁹, schatte de sensitiviteit van de mammografie bij vrouwen van 50 tot 59 jaar bij de eerste screening op 88%. Studies die verschillende leeftijdsgroepen hebben geanalyseerd wijzen op een verhoging van deze sensitiviteit met de leeftijd ^{7, 18}.

De sensitiviteit van de test zou ook worden beïnvloed door een hormonale therapie, chirurgische antecedenten, de body mass index en de dichtheid van de borsten ^{37, 38}. Uiteraard zijn ook de ervaring van de radioloog en de technische kwaliteiten van het centrum bepalend voor de sensitiviteit en de specificiteit van de test^{39, 40}. De Europese aanbevelingen wijzen op het belang van deze hoge vereisten voor menselijke competentie en technische kwaliteit in het uitvoeren van een screeningsmammografie. ^{29, 41}

De positieve predictieve waarde van de mammografie verschilt erg naargelang de studie en het land. Zij wordt bepaald door de specificiteit en de prevalentie van de aandoening. Hoe defensiever de geneeskunde, hoe lager de positieve predictieve waarde. Een internationale vergelijkende studie vond predictieve waarden van 5% in de VS tot 37,5% in Nederland. In de meeste bestudeerde landen steeg de waarde ook met de leeftijd ²⁸. Een Californische studie berekende die op 1-4%, 4-9%, 10-19% en 18-20% in de leeftijdsgroepen van resp. 40-49 jaar, 50-59 jaar, 60-69 jaar en > 70 jaar ⁴².

De argumenten m.b.t. de effectiviteit van de mammografie berusten op verschillende soorten epidemiologische studies:

Studies van de sterfte voor en na invoering van de screeningsprogramma's

Auteurs hebben onlangs de effectiviteit van de Zweedse en Deense screeningsprogramma's bevestigd door analyse van de dalende sterftescurves tengevolge van borstkanker ^{43, 44}. Een causaal verband tussen sterftedaling en screening aantonen wordt echter bemoeilijkt door een aantal factoren zoals sensibilisatie van de vrouw voor alarmsymptomen, evolutie van diagnosetechnieken, veranderingen in doodsoorzakenregistratie, variatie in de samenstelling van de gescreende populatie, een niet neutrale selectie van vrouwen die deelnemen aan de screening. Ook de verbeterde behandeling speelt een rol in de daling van de waargenomen sterfte.

Klinische studies over de overlevingswinst na de screening

De doeltreffendheid van een screeningsprogramma wordt soms afgeleid uit de verlenging van de overleving van personen die een interventie (screening) ondergingen in klinische studies. Dergelijke redeneringen houden evenwel meerdere risico's in op ernstige vertekeningen ^{4, 14}:

- Ten eerste verhoogt het screeningonderzoek de overleving na ontdekken van een tumor, omdat deze tumor eerder ontdekt werd (lead time bias). De diagnosevoorsprong door screeningsmammografie wordt geschat op 2,1 jaar ten opzichte van screening door een geïsoleerd klinisch onderzoek ¹⁶. Als de gescreende vrouw geen dag later overlijdt, is haar overleving na een kankerdiagnose toch 2,1 jaar langer.
- Ten tweede, kankers die bij een screening worden gediagnosticeerd hebben karakteristieken die verschillen van tumoren die bij een klinisch onderzoek of bij latere testen worden ontdekt. Een screening toont de prevalentie van alle tumoren, inclusief de langzaam of niet groeiende tumoren (length bias). Hun prognose is de facto verschillend van tumoren die bij acute symptomen of bij een latere screening worden ontdekt. Het is dus niet correct om de evolutie van deze tumoren te vergelijken omdat ze verschillende prognostische karakteristieken hebben.
- Ten derde zouden bepaalde vroegtijdige of in situ kankers asymptomatisch gebleven zijn zonder screening, met name bij oudere vrouwen. In deze situatie verlengt de toegediende behandeling de overleving niet en verslechtert ze zelfs de levenskwaliteit.
- Ten slotte is het profiel van vrouwen die zich voor screening aandienen verschillend van het profiel van niet-participerende vrouwen.

Bij lezing van de studies en van hun besluiten moet dus rekening houden met de verschillende vertekeningen, hoe deze zo klein mogelijk te houden en hoe ze te verrekenen in de meetmethodes en de interpretatie van de resultaten.

3.2.2. Organisatie van de screeningsprogramma's

De Europese Commissie heeft aanbevelingen geformuleerd inzake het opzetten van georganiseerde borstkankerscreeningsprogramma's voor vrouwen van 50 tot 69 jaar. ^{41, 45}. Andere Europese aanbevelingen definiëren de kwaliteitscriteria voor de screeningsmammografie ²⁹.

Het effect van de screening op de sterfte in de bevolking hangt af van vele factoren : de testkarakteristieken, de testfrequentie, de participatie van de uitgenodigde doelgroep, en de kwaliteit van verdere diagnose en behandeling na doorverwijzing wegens een positieve screeningstest ⁴¹. De organisatoren van de borstkankerscreening in België houden rekening met deze aspecten. Enerzijds optimaliseert het programma de participatiegraad door een persoonlijke uitnodiging in samenwerking met de betrokken gezondheidswerkers ⁴⁶. Anderzijds gebeuren de mammografieën in het kader van het Belgische screeningsprogramma in erkende mammografische eenheden die voldoen aan de kwaliteitscriteria die door de Europese aanbevelingen zijn gedefinieerd.

De in de vakliteratuur voorgestelde screeningintervallen variëren van één tot drie jaar ^{4, 36}. Geen enkele studie heeft de impact van verschillende screeningintervallen op de sterfte geanalyseerd. Een Britse gerandomiseerde gecontroleerde studie heeft de prognose vergeleken van tumoren die na drie jaarlijkse screening zijn gedetecteerd met tumoren die na één screening na drie jaar zijn gedetecteerd ⁴⁷. Volgens deze auteurs zouden de verschillen in prognostische criteria van tumoren die met jaarlijkse of driejaarlijkse screening zijn ontdekt, geen impact hebben op de sterfte als gevolg van deze tumoren.

Andere auteurs stellen voor het screeninginterval aan te passen in functie van de leeftijd of de dichtheid van de borsten, om rekening te houden met de invloed van deze factoren op de karakteristieken van de mammografie ^{38, 48}.

Bij gebrek aan harde gegevens stellen internationale aanbevelingen hier een interval voor van één tot twee jaar ⁹.

De aanbevelingen van de Europese Unie voorzien een interval van twee à drie jaar ⁴¹.

Kernboodschappen

- De organisatie van systematische screeningsprogramma's wordt gemotiveerd door de minder invasieve ingrepen en de verbeterde prognose, en door de betere bewaking van de kwaliteit van de screeningsmammografie. De screeningsmammografie heeft een sensitiviteit van rond de 90% bij vrouwen van 50 tot 69 jaar.
- In België wordt de doeltreffendheid van systematische screening in principe verzekerd door de Europese kwaliteitscriteria waaraan erkende borstkankerscreeningcentra moeten voldoen.
- Bij de interpretatie van studies die borstkankerscreening evalueren is voorzichtigheid geboden. Een daling van de borstkankersterfte kan veroorzaakt worden door andere factoren. Tevens is de overleving van kankerpatiënten steeds toegenomen na screening, omdat de diagnose eerder gesteld werd. Ondanks de toegenomen overlevingsduur, kan de vrouw op exact dezelfde dag aan dezelfde borstkanker overlijden.

3.3. SYSTEMATISCHE SCREENING BIJ VROUWEN VAN 40 TOT 49 JAAR

De argumenten voor systematische borstkankerscreening in de leeftijdsgroep van 40 tot 49 jaar zijn dezelfde als voor screening van vrouwen na hun 50ste : detectie van de tumor in een vroeger stadium, minder invasieve chirurgie, minder sequellen en geruststelling van ongeruste vrouwen.

Helaas is borstkanker bij jongere vrouwen niet noodzakelijk hetzelfde. Borstkankerscreening bij vrouwen onder de 50 jaar mist een empirische basis. Een enkele studie bestudeerde vrouwen van 40 tot 49 jaar en vrijwilligers ^{49, 50}. De andere studies analyseerden a posteriori het effect van de systematische screening in deze jongere leeftijdsgroep. Ze konden geen statistisch significantie aantonen ¹².

Een rapport van ANAES en Canadese guidelines vatten de gegevens hieromtrent samen. Zij concluderen dat screening in deze leeftijdsgroep geen invloed heeft op de sterfte tengevolge borstkanker ^{12, 51}. Andere auteurs hadden eerder berekend dat men minstens 1428 vrouwen tweejaarlijks gedurende dertien jaar moet onderzoeken om één overlijden wegens borstkanker te vermijden ⁷.

Systematische screening verhoogt de incidentie van kankerdiagnosen bij jonge vrouwen ³⁴. De negatieve effecten van screening zijn ook sterker bij vrouwen van 40 tot 49 jaar, met name door het hoger aantal valse positieven:

- vele aanvullende mammografieën (meer dan de helft van de patiënten in een Amerikaanse studie) ³⁰,
- een hogere detectie van in situ carcinomen (DCIS),
- vele biopsieën voor benigne tumoren (van 1 tot 10% naargelang de studies),
- psychologische stress door bijkomend onderzoek na een verdachte screeningsmammografie,
- risico op door straling geïnduceerde kanker, in het bijzonder bij genetisch gepredisponeerde vrouwen ⁴.

De screening kan evenzeer een bron zijn van onterechte geruststelling bij een negatief resultaat. Juist in deze leeftijdsgroep is de sensitiviteit van de mammografie laag

(ongeveer 70% naargelang de studies) wegens de dichtheid van het borstweefsel ¹⁸. Vrouwen zullen minder attent zijn op alarmerende symptomen als een tumor tussen twee testen opduikt.

Bij gebrek aan harde gegevens concluderen het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en de Canadese guidelines terzake dat er onvoldoende gegevens zijn om vrouwen van 40 tot 49 jaar een screeningtest aan te bevelen. De Europese aanbevelingen versterken deze boodschap door hun voorstel om dit programma eerst te laten evalueren door gerandomiseerde studies ⁴¹. Deze aanbevelingen dringen aan op de noodzaak de vrouwen van 40 tot 49 jaar te informeren over de vele negatieve effecten van een screeningsmammografie in hun leeftijdsgroep.

Kernboodschappen

- Geen enkele studie van hoge kwaliteit kan aantonen dat borstkankerscreening van vrouwen van 40 tot 49 jaar voordelig is.
- De nadelen van borstkankerscreening van deze jongere groep zijn groter.

3.4. DE BOVENSTE LEEFTIJDGRENSEN VOOR SYSTEMATISCHE BORSTKANKERSCREENING

De leeftijd vanaf wanneer systematische borstkankerscreening niet meer wordt aanbevolen varieert volgens de guidelines, als er al een leeftijdsgrens vermeld wordt. Twee guidelines van goede kwaliteit (zie bijlage 2) vermelden de leeftijdsgrens van 74 jaar, bij afwezigheid van ernstige comorbiditeit ^{7, 13}. Een minder strenge Amerikaanse guideline raadt screening aan tot een leeftijd waarop behandeling winst kan opleveren ⁶.

De voornaamste reden van deze onzekerheid is het ontbreken van klinische studies die specifiek gericht zijn op de bevolking boven 69 jaar. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de leeftijd waarboven de voordelen van screening niet meer opwegen tegen de nadelen. De guidelines zijn gebaseerd op gegevens over de groep oudste vrouwen die in de klinische studies zijn opgenomen. Sommige initiële resultaten wezen op een potentiële winst voor vrouwen boven 69 jaar maar recentere analyses vonden geen significant effect ^{17, 52}.

Bovendien moet bij de screening van oudere vrouwen rekening gehouden worden met de volgende parameters : levensverwachting, karakteristieken van de tumoren en van de test, participatiegraad aan de screening en de gevolgen van vals positieve testuitslagen.

Levensverwachting

Het duurt zo'n vijf à tien jaar vooraleer de screening een effect heeft op de specifieke kankersterfte ^{17, 53}. Een Belgische vrouw van 70 jaar met een levensverwachting van 15 jaar zou dus nog baat hebben bij een screening ⁵⁴. Men moet echter rekening houden met comorbiditeit op deze hogere leeftijden ⁵⁵.

Een jaarlijkse screening van 10 000 vrouwen tot 79 jaar zou 17 overlijdens wegens borstkanker vermijden, hetzij 67,7 bijkomende levensjaren geven ⁵³. Bij de evaluatie van de voor- en nadelen moeten we echter ook rekening houden met de levenskwaliteit van de gewonnen jaren, en met potentiële schade door het onderzoek zelf en de gevolgen van behandeling.

Karakteristieken van de tumoren en van de mammografietest

Een hogere prevalentie gekoppeld aan een lager aantal valse posities verhoogt de positieve predictieve waarde van de mammografie ⁵³: zij wordt geschat tussen 18 en 20% voor een groep vrouwen boven 70 jaar ⁴². Het aantal vrouwen van 67 – 79 jaar dat gescreend moet worden om één geval van borstkankersterfte te voorkomen (NNS) varieert van studie tot studie. Kerlikowske et al. suggereren een NNS tussen 1064 tot 7410 vrouwen ⁵⁶.

De vraag die zich dan stelt is of de behandeling in een zeer vroeg stadium bij deze bejaarde vrouwen echt een effect zal hebben op de sterfte. Diverse anatomo-pathologische studies hebben aangetoond dat bepaalde tumoren in het preklinisch stadium blijven steken ⁴. De gevolgen van een borstkanker die in een vroeg stadium wordt ontdekt, moeten dus worden afgewogen tegen de sterfte van andere chronische aandoeningen die in deze leeftijdsgroep veel frequenter voorkomen.

Participatiegraad aan de screening

De participatiegraad aan de screening daalt met de leeftijd en verzwakt zo het potentieel positief effect van de screening ⁵⁷.

Gevolgen van vals positieve testen

De negatieve gevolgen van de detectie van vals positieve gevallen nemen toe met de leeftijd. De psychologische en lichamelijke repercussies (biopsieën) zullen hoger zijn in deze meer kwetsbare populatie.

Kernboodschappen

- Momenteel zijn er geen klinische studies die aantonen dat een systematische borstkankerscreening boven de leeftijd van 69 jaar nog doeltreffend is. De wetenschappelijke publicaties besluiten wel unaniem dat de chronologische leeftijd niet volstaat om deelname aan screening stop te zetten. Op hogere leeftijd spelen de lagere levensverwachting en de hogere comorbiditeit een belangrijke rol, want de gunstige effecten van screening komen pas na tien jaar tot uiting.
- Gezien de hoge levensverwachting van vrouwen vinden veel richtlijnen een leeftijdsgrens van 74 jaar voor een vrouw zonder ernstige comorbiditeit verdedigbaar.

3.5. EVENTUELE BIJDRAGE VAN ANDERE DIAGNOSTISCHE TECHNIEKEN IN BORSTKANKERSCREENING

3.5.1. Klinisch onderzoek

Geen enkel klinische studie heeft een geïsoleerd klinisch onderzoek vergeleken met geen interventie : alle studies voegen het klinisch onderzoek toe aan een screeningsmammografie ^{58, 59}. Naargelang de publicatie varieert de sensitiviteit van het klinisch onderzoek van 40 tot 68 %. De hoogste cijfers zijn afkomstig van studies waarin de onderzoekers specifiek zijn opgeleid en het onderzoek een tiental minuten duurt. De specificiteit van het onderzoek schommelt tussen 88 en 98%. Bij vrouwen van 40 tot 69 jaar wordt het cumulatieve risico van een vals positief jaarlijks klinisch onderzoek geschat op 22% na tien jaar ³⁰.

Een recente Canadese analyse van de screeninggegevens van 300 000 vrouwen bevestigt de geringe bijdrage van het klinisch borstonderzoek bij een systematische screening door mammografie ⁶⁰. Dezelfde studie toont het belang aan van de middelen die nodig zijn om een kwaliteitsvol systematisch klinisch onderzoek te voeren: aantal onderzoekers, opleiding, duur van de raadpleging. De studie besluit dat de meeste klinisch ontdekte tumoren waren ook door de screeningsmammografie opgespoord. Het klinisch onderzoek detecteerde 2 à 6% meer kankers dan de mammografie alleen. Concreet detecteerde het klinisch onderzoek dan 3 kankers meer per 10 000 uitgevoerde onderzoeken. Overigens lag de positieve predictieve waarde van een geïsoleerd klinisch onderzoek rond één procent.

Bij gebrek aan gegevens over de positieve en negatieve effecten van het klinisch onderzoek concluderen de kwalitatief goede (zie bijlage 2) guidelines dat er

onvoldoende gegevens zijn om dit onderzoek in het kader van een borstkankerscreening aan te bevelen of uit te sluiten ^{7, 18}.

Kernboodschappen

- Er zijn onvoldoende gegevens die aantonen dat het klinisch borstonderzoek, toegevoegd aan de screeningsmammografie, doeltreffend is omdat:
 - gegevens over het effect op de specifieke borstkankersterfte ontbreken,
 - de predictief positieve waarde ondermaats is, in het bijzonder bij jongere vrouwen,
 - een systematische opsporing door middel van klinisch onderzoek vereist de inzet van aanzienlijke middelen voor een uiteindelijk verwaarloosbaar bijkomend voordeel in vergelijking met screeningsmammografie.

3.5.2. Zelfonderzoek van de borsten

De studies over zelfonderzoek van de borsten hebben geen verschil in borstkankersterfte kunnen aantonen ^{61, 62}. De kankers die de vrouwen op deze manier detecteerden waren niet kleiner dan die bij vrouwen die geen zelfonderzoek deden.

Deze procedure, die wegens zijn onschadelijkheid wordt aanbevolen, kan toch kostbaar en schadelijk zijn. Interventiestudies wijzen op een toename van medische consultaties waarbij benigne tumoren worden ontdekt. Die veroorzaken meer bijkomende onderzoeken met alle gevolgen vandien, zoals stress, kosten en eventuele littekens. Ten slotte vergt het opzetten van voorlichtingsprogramma's voor de vrouwen ook een aanzienlijke menselijke en financiële investering.

Vandaar dat de drie beste guidelines (zie bilage 2) en een Cochrane review hebben besloten dat zelfonderzoek niet aan te bevelen is ^{7, 11, 13, 59}.

Kernboodschappen

- Alle richtlijnen en literatuuroverzichten moedigen wel vrouwen aan om op consultatie te komen zodra zij zelf een afwijking ontdekken.
- De wetenschappelijke gegevens over zelfonderzoek van de borsten voor borstkankerscreening tonen niet aan dat dit onderzoek doeltreffend is. Bovendien heeft het zelfonderzoek niet te verwaarlozen neveneffecten wegens het hoge aantal vals positieve resultaten.

3.5.3. Echografie

Er is geen enkele klinische studie over het effect van echografische screening op de sterfte aan borstkanker ⁶³. De enige publicaties over de bijdrage van echografie aan borstkankerscreening vertonen zelf grote hiaten ⁶³⁻⁶⁶. Hun grootste probleem is de afwezigheid van blinde vergelijking tussen echografie en mammografie. De echografie wordt uitgevoerd met kennis van de resultaten van de mammografie ⁶⁴. Bovendien is de geselecteerde doelgroep in deze studies niet gedefinieerd (zij omvat bijvoorbeeld een percentage vrouwen met risicofactoren ⁶⁷). Deze populaties komen dus niet overeen met de bevolking die voor screening in aanmerking komt. Ten slotte beantwoorden de technische uitvoeringsvoorwaarden voor de mammografie niet aan de criteria die voor Europa bindend zijn, en wordt echografie uitgevoerd in geselecteerde centra waardoor de resultaten makkelijk worden overschat.

Zelfs in geval van dense borsten op de mammografie, kan echografie in het kader van een systematische screening om de volgende redenen niet worden aanbevolen ⁶⁸:

- geen enkele wetenschappelijke studie heeft de invloed van dit onderzoek op de specifieke sterfte van borstkanker geanalyseerd. Het is zelfs twijfelachtig of een gerandomiseerde studie versus controle groot genoeg kan zijn om het toegevoegd nut van echografisch onderzoek aan te tonen;
- de techniek is slecht bruikbaar om technische redenen, in het bijzonder door het ontbreken van standaardisering. De resultaten hangen af van de operator en van het gebruikte materiaal. Opnames worden enkel gemaakt als er een afwijking wordt vastgesteld. Als gevolg daarvan is slechts een fractie van het onderzoek gedocumenteerd. Microcalcificaties worden niet geïdentificeerd. Voor dit onderzoek is tot op heden nog geen kwaliteitsnorm bepaald ^{6, 68, 69};
- het hoge aantal valse positieven leidt tot aanzienlijk meer biopsieën voor benigne tumoren (ongeveer 3% bijkomende biopsieën waarvan 90% negatief is) ⁶⁴. Deze vals positieve echografieën zijn een bron van onnodige paniek;
- het aantal uitsluitend echografisch ontdekte kankers wordt geschat op drie per duizend (onzichtbare tumoren op de mammografie) ^{69, 70}. De kwaliteit van de echografieën uitgevoerd voor de studies die gepubliceerd worden is vermoedelijk hoger dan het gemiddelde van de onderzoeken die door radiologen buiten specifieke studies worden uitgevoerd;
- het is niet bewezen dat vroegtijdige ontdekking door echografie van deze maligne tumoren die de mammografie heeft gemist, in fine een voordeel betekent voor de patiënte bij wie de tumor is ontdekt.

De guidelines die echografie vermelden doen dit dus uitsluitend als diagnostische techniek bij specifieke problemen: afwijkingen die tijdens de mammografie worden ontdekt, borstimplantaten, jonge vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, identificeren van palpabele tumoren die onzichtbaar zijn op de mammografie ^{6, 7, 71}.

Kernboodschappen

- Geen enkele richtlijn beveelt echografie aan als aanvullend onderzoek op een screeningsmammografie, zelfs niet bij dense borsten.
- De wetenschappelijke gegevens over echografie voor borstkankerscreening tonen niet aan dat dit onderzoek doeltreffend is. Deze techniek telt een hoog aantal vals positieve resultaten en wordt vaak gevolgd door meer invasieve onderzoeken. Echografie is verder technisch slecht bruikbaar voor systematische borstkankerscreening.

3.5.4. Thermografie

Kernboodschap

- De wetenschappelijke gegevens over thermografie voor borstkankerscreening tonen niet aan dat dit onderzoek doeltreffend is. ⁶

Deze bewering wordt ondersteund door een specifieke literatuurstudie ⁷².

3.5.5. Magnetische resonantie

Magnetische resonantie kan een nuttig bijkomend onderzoek in het verdere diagnostische proces na diagnose van borstkanker zijn, maar kan niet gebruikt worden voor screeningsdoeleinden en dit omwille van meerdere redenen ⁶⁶ :

- een nog onvoldoende standaardisering,
- het niet-detecteren van micro-calcificaties,
- een hoog aantal valse positieven,
- de hoge kosten.

Er lopen momenteel enkele studies om de plaats van magnetische resonantie in de borstkankerscreening van hoge-risicovrouwen te definiëren. Bepaalde resultaten wijzen op een bijzondere plaats voor NMR bij vrouwen met een genetische mutatie BRCA, bij wie NMR het risico op een stralingsgeïnduceerd carcinoom kan minimaliseren ⁷³. Geen enkele wetenschappelijke bron valideert of beveelt het gebruik van NMR aan in het kader van een systematische screening ^{6, 73, 74}.

Kernboodschap

- Geen enkele richtlijn of wetenschappelijke studie beveelt magnetische resonantie aan voor borstkankerscreening bij de algemene bevolking omwille van technische problemen (valse positieven) en hoge kosten.

3.6. SAMENVATTING VAN DE LITERATUUR

- Dit literatuuroverzicht geeft onvoldoende argumenten om het screeningsprogramma op borstkanker door mammografie bij vrouwen van 50 tot 69 jaar in vraag te stellen.
- De slaagkansen van een borstkankerscreeningsprogramma hangen af van participatiegraad en de kwaliteit van het onderzoek: de screeningsmammografie die in screeningscentra wordt uitgevoerd biedt de nodige kwaliteitsgaranties omdat zij beantwoordt aan de Europese normen.
- Uitbreiding van dit programma naar andere leeftijdsgroepen is problematisch. Een screeningsprogramma kan alleen worden opgezet als de positieve effecten groter zijn dan de schade die wordt toegebracht aan een bevolking die a priori in goede gezondheid verkeert. Bij vrouwen van 40 tot 49 jaar is de doeltreffendheid van de screening op de specifieke sterfte niet aangetoond terwijl er wel duidelijk negatieve effecten worden vastgesteld. Tussen 70 en 74 jaar is mammografie effectief maar de beslissing tot screenen zal mede afhangen van de levensverwachting van de betrokken persoon.
- Op grond van de momenteel beschikbare wetenschappelijke gegevens kunnen geen andere screeningstechnieken dan mammografie (volgens de kwaliteitsnormen met dubbele lezing) worden aanbevolen. Zo hebben het klinisch onderzoek, zelfonderzoek van de borsten, echografie van de borsten en NMR geen plaats in het kader van een bevolkingsscreening.

4. CONCLUSIES EN IMPLICATIES VOOR VROUWEN EN ZORGVERLENERS IN BELGIË

Het literatuuroverzicht onderzocht diverse vragen inzake borstkankerscreening: de voordelen en de negatieve effecten ervan, de voorwaarden voor een optimale screening bij vrouwen van 50 tot 69 jaar, de problematiek van de screening bij vrouwen buiten dit leeftijdsbereik en de eventuele inbreng van andere technieken dan het mammografisch radiologisch onderzoek zoals gebruikt in het kader van screening met een dubbele lezing door twee deskundige radiologen. Om die vragen optimaal te kunnen beantwoorden heeft het literatuuroverzicht zich geconcentreerd op de beschikbare en betrouwbare literatuurgegevens die bewijzen leveren voor antwoorden op deze vragen. Eén van de conclusies is zeker het gebrek aan gegevens over bepaalde aspecten hetgeen de beslissingen van de vrouwen, de zorgverleners en de beleidsmakers inzake volksgezondheid er niet gemakkelijker op maakt.

De resultaten en bewijzen uit de wetenschappelijke literatuur dienen tegen het licht van de Belgische realiteit gehouden te worden. We bespreken achtereenvolgens de volgende punten:

- Sterfte en verloren levensjaren voor de Belgische vrouwen
- Plaats van borstkankerscreening ten opzichte van preventieve maatregelen
- Systematische screening in België
- Verwachte voordelen van een systematisch screeningsprogramma
- Grenzen en negatieve effecten van systematische screening
- Informatie aan vrouwen en potentiële gevolgen van onvoldoende informatie
- Conclusies en perspectieven

4.1. STERFTE EN VERLOREN LEVENSJAREN VOOR DE BELGISCHE VROUWEN

Hart- en vaatziekten vormen één van de meest frequente doodsoorzaken: ze vertegenwoordigen 41% van de overlijdens in België ⁷⁵. Kanker komt op de tweede plaats met 23% van de overlijdens. In ons land was borstkanker in 1997 de belangrijkste oorzaak van kankersterfte⁷⁶. In totaal is borstkanker de oorzaak van 6% van de vrouwelijke overlijdens bij alle volwassenen. Als we dat uitdrukken in verloren levensjaren (overlijden voor 65 jaar), zien we dat borstkanker verantwoordelijk is voor 4.802/100.000 verloren levensjaren en hart- en vaatziekten voor 4.952/100.000 verloren levensjaren na 50 jaar.

Tussen 50 en 69 jaar zien we echter grote verschillen tussen de doodsoorzaken in functie van de leeftijd. De volgende tabellen betreffen de overlijdens van de vrouwelijke bevolking die in 1997 in België woonde ⁷⁷.

Aantal overlijdens in absolute cijfers en sterfte per 100.000 vrouwen

Oorzaken	50-54 jaar	54-59 jaar	60-64 jaar	65-69 jaar	70-75 jaar
Cardiovasculair	180 (59,22)	215 (81,78)	436 (158,28)	990 (349,94)	1.785 (684,75)
Kankers (alle)	535 (176,0)	677 (257,51)	944 (342,70)	1.321 (466,94)	1740 (667,49)
Borstkanker	198 (65,13)	227 (86,34)	250 (90,75)	308 (108,87)	307 (117,76)
Longkanker	64 (21,05)	87 (33,09)	125 (45,38)	172 (60,80)	177 (67,90)
Totaal aantal overlijdens†	1075 (353,66)	1263 (480,40)	1903 (690,85)	3219 (1137,83)	5006 (1920,37)
Populatie	303 968	262 904	275 459	282 906	260 680

† Alle oorzaken, gewelddadige dood inbegrepen

Kanker vormt de grootste overlijdensoorzaak bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar. Van 50 tot 59 jaar is de sterfte aan borstkanker iets hoger dan de totale cardiovasculaire sterfte. Na 60 jaar draait dit om.

Overlijdenspercentages volgens oorzaak

Oorzaken	50-54 jaar	54-59 jaar	60-64 jaar	65-69 jaar	70-75 jaar
Cardiovasculair	17%	17%	23%	31%	37%
Borstkanker	18%	18%	13%	9%	6%

Kernboodschap

- Tussen 50 en 70 jaar is kankersterfte (alle kankers) hoger dan sterfte aan hart- en vaatziekten. Van 50 tot 59 jaar is de sterfte aan borstkanker hoger dan de totale sterfte aan hart- en vaatziekten. Na 60 jaar is het omgekeerd.

4.2. PLAATS VAN BORSTKANKERSCREENING TEN OPZICHTE VAN ANDERE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Het risico om aan borstkanker te sterven varieert aanzienlijk in functie van de leeftijd.

Absoluut risico om te sterven aan borstkanker binnen 10 jaar

Leeftijd	Risico
45	0,54 %
50	0,79 %
55	0,91 %
60	1,00 %
65	1,11 %
70	1,21 %
75	1,41 %

We moeten dit risico afwegen tegen andere overlijdensrisico's zoals hart- en vaatziekten⁷⁸. Bovendien vormt het groeiend aantal vrouwelijke rokers sinds de jaren zestig een risicofactor die nog gevolgen heeft op lange termijn. In een aantal grote Westerse landen zoals Canada⁷⁹ en de Verenigde Staten⁸⁰ is longkanker aan het einde van de vorige eeuw de eerste oorzaak van kankersterfte geworden onder vrouwen. In België in 2004 lag het aantal vrouwelijke rokers van minder dan 65 jaar op ongeveer 25% (dit is al 20 jaar relatief stabiel)⁸¹. Vandaar dat we ook aandacht moeten hebben voor andere preventieve maatregelen die hun efficiëntie hebben bewezen, zoals stoppen met roken^{82, 83}.

Kernboodschap

- Het risico om aan borstkanker te sterven varieert in functie van de leeftijd en moet tegen andere overlijdensrisico's worden afgewogen. Andere preventieve maatregelen die hun efficiëntie hebben bewezen, zoals stoppen met roken, kunnen belangrijker zijn in preventie.

4.3. SYSTEMATISCHE SCREENING IN BELGIË

Een Amerikaanse studie heeft aangetoond dat de kwaliteit van de screening ondermeer afhangt van de ervaring van de radiologen en van het aantal verrichte onderzoeken³⁹.

Een opportunistische screening kan worden uitgevoerd door elke radioloog en omvat geen gestandaardiseerde dubbele lezing. Deze dubbele lezing maakt deel uit van de kwaliteitscriteria²⁹. Een screeningsmammografie is moeilijker te interpreteren, omdat de kans dat een letsel aanwezig is veel kleiner is dan een diagnostische mammografie. Bovendien wordt de systematische opsporing georganiseerd door een structuur die de organisatie van het programma centraliseert. Deze organisatie heeft als doel de doelgroep zo optimaal mogelijk te bereiken met als positief gevolg de gelijkaardige behandeling van de betrokken vrouwen.

De mammografieën in het kader van het Belgische screeningsprogramma worden gemaakt door radiologen in erkende centra die beantwoorden aan kwaliteitscriteria die door de Europese aanbevelingen zijn gedefinieerd. Bovendien wordt de

borskankerscreening georganiseerd door de Gemeenschappen. Deze sturen een uitnodiging aan de vrouwen tussen de 50 en 69 jaar. Daarnaast, kan de huisarts of de gynaecoloog ook een screeningsmammografie voorschrijven. Hij/zij is dan ook de aangewezen persoon om de resultaten mee te delen. In de Vlaamse Gemeenschap krijgen vrouwen hun resultaat rechtstreeks meegedeeld indien dit negatief is.

Er zijn nog enkele organisatorische verschillen tussen de Franstalige en Vlaamse gemeenschap. Zo legt de Franstalige Gemeenschap ⁴⁶ het accent op de kwaliteitscontrole van de apparaten, de controle van de positionering en de kwaliteit van het beeld en de specifieke opleiding van de radiologen en de technici. De Vlaamse Gemeenschap van haar kant organiseert een voorafgaande test voor de beeldkwaliteit (positionering, leesbaarheid). Het zijn de screeningcentra zelf (die voortaan « Centra voor borstkankeropsporing » zullen heten) die verantwoordelijk zijn voor deze test en voor de opvolging van het kwaliteitsprogramma. Bovendien veronderstelt de dubbele lezing - die verplicht is in de twee gemeenschappen - dat het protocol gestandaardiseerd is. Het resultaat van de lezing wordt geregistreerd waarna de clichés worden gelezen door een tweede radioloog die het resultaat van de eerste lezing niet kent. Het resultaat van de 2e lezing wordt geregistreerd en in geval van discordantie tussen de twee lezingen wordt een 3e lezing georganiseerd.

Het tweede rapport van het Intermutualistisch Agentschap over dit onderwerp had betrekking op de gegevens die in 2001 en 2002 zijn vergaard en concludeert dat de invoering van de screeningsmammografie ertoe heeft geleid dat de mammografiedoelgroep in Vlaanderen is gestegen van 33% tot 50% (waarvan 23% screeningstesten) ³. Ditzelfde rapport telt 50% mammografieën (over de periode van twee jaar) voor Brussel en Wallonië, zonder dat het aandeel van de screeningsmammografie daaruit kan worden gelicht aangezien die pas in juni 2002 werd georganiseerd. Een van de prestatie-indicatoren die worden aanbevolen door « Europe Against Cancer » is dat minder dan 7 % vrouwen een bijkomend onderzoek ondergaan ²⁹. Het rapport vermeldt 79% bijkomende onderzoeken voor de klassieke mammografie tegen 5% voor de screeningsmammografie. Dit grote verschil wordt verklaard door het feit dat drie vierde van de « klassieke » mammografieën gepaard gaat met een echografie. Van de « klassieke » mammografieën kan niet achterhaald worden welke voor diagnose dan wel voor screening zijn gemaakt.

Kernboodschappen

- De systematische screening door radiologen of erkende centra voor borstkankeropsporing in België voldoet in principe aan de Europese kwaliteitsnormen. De screeningsmammografie voorziet namelijk een dubbele lezing en een kwaliteitscontrole. Bovendien wordt systematische screening aan de hele bevolking aangeboden.
- Het gebruik van andere diagnostische technieken voor borstkankerscreening, zoals een diagnostische mammografie zonder dubbele lezing of een echografie van de borsten, is geen “good clinical practice”.

4.4. VERWACHTE VOORDELEN VAN EEN SYSTEMATISCH SCREENINGSPROGRAMMA

Het is verleidelijk om cijfers uit studies, zoals bijvoorbeeld de Zweedse, te gebruiken om de effecten van het Belgische screeningsprogramma te simuleren. Een directe vertaling van deze cijfers is echter onmogelijk om de volgende redenen :

- De opportunistische screening bestaat in België al meerdere jaren; de ingangssituatie is dus verre van « maagdelijk »
- De studies die zijn opgenomen in de meta-analyse van Nyström lopen hooguit tot 1996; sindsdien kunnen evoluties in de behandeling van borstkanker de sterfte hebben beïnvloed
- Er is niet vastgesteld dat de populaties vergelijkbaar zijn.

Het Belgische programma wordt nu geëvalueerd door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid.

Kernboodschappen

- Volgens de Zweedse gerandomiseerde screeningsstudies wordt het gecumuleerde voordeel op de totale specifieke sterfte van een systematisch screeningsprogramma vier jaar na de invoering van het programma zichtbaar om een maximaal effect te bereiken na twaalf jaar.
- De sterfte-reductie is leeftijdsafhankelijk. Hoe jonger de vrouwen met screening starten hoe minder statistisch betrouwbaar deze sterftedaling is – een gevolg van minder grote aantallen door een minder frequente aandoening en een blijkbaar geringere sterftedaling (14% tot 20%, afhankelijk van de leeftijd). Het grootste effect wordt bereikt bij vrouwen van 60 tot 69 jaar (33%).
- Voor België ontbreken soortgelijke cijfers.

4.5. GRENZEN EN NEGATIEVE GEVOLGEN VAN SCREENING

4.5.1. Grenzen

- Systematische screening veronderstelt nutteloze onderzoeken voor een groot aantal gezonde vrouwen. Een duizendtal vrouwen van 39 tot 74 jaar moeten worden gescreend om een overlijden wegens borstkanker te vermijden in een interval van 13 tot 20 jaar na randomisering. NNS : numbers needed to screen = 1 008 (betrouwbaarheidsinterval, 531 to 2.128) ¹⁸.
- De screening beschermt niet tegen het vóórkomen van intervalkankers. Slechts een klein aantal van deze intervalkankers kan achteraf als vals negatief worden bestempeld ⁸⁴.

4.5.2. Negatieve gevolgen

- Valse positieven: naargelang de studie zal één vrouw op vijf tot één vrouw op drie een uitnodiging ontvangen tot verder onderzoek (rappel) in de loop van de aanbevolen periode, hetzij twintig jaar ^{5, 7, 32, 84}. De valse positieven zijn een bron van ongerustheid en van nutteloze bijkomende onderzoeken ^{7, 85, 86}.
- Valse negatieven : de gevoeligheid van de screeningsmammografie varieert van 70 tot 94% naargelang de studie. ⁴ De kwaliteitsnormen zijn namelijk bedoeld om het aantal valse negatieven terug te dringen ⁸⁷. Doordat ze een valse geruststelling opwekken liggen die valse negatieven aan de oorsprong van een mogelijke laattijdige ontdekking van intervalekankers.
- Niet evolutieve kankers ("small lesions with dubious prognosis"): sommige kankers hebben geen invloed op de gezondheid van de vrouw en zouden zonder de screening onopgemerkt zijn gebleven ^{5, 35}. Dat is het geval met de meeste DCIS (Ductal Carcinoma in Situ) waarvan de natuurlijke evolutie (zonder behandeling) slechts ongunstig is in 11% ⁸⁸ tot 25% ⁸⁹ van de gevallen na tien jaar follow-up. Hun ontdekking resulteert echter evengoed in een behandeling.

Consequenties voor door screening gedetecteerde kankerpatiënten: één van de tot nog toe weinig bestudeerde problemen is het vervolgtraject, de optimale behandeling van een door screening gedetecteerde tumor. Deze tumor heeft andere karakteristieken dan een klinisch ontdekte tumor, met name een geringer malign potentieel. Het is waarschijnlijk dat de huidige oncologische behandeling van door screening gedetecteerde tumoren te intensief is. Een beter aan de prognose geadapteerde behandeling zou één van de nadelen van screening (overbehandeling van tumoren met geringe agressiviteit) kunnen milderen.

Kernboodschappen

- **Borstkankerscreening biedt voor- en nadelen. Om de borstkankersterfte van enkele vrouwen terug te dringen moeten duizenden andere vrouwen nutteloze onderzoeken ondergaan: mammografieën en aanvullende, mogelijks invasieve, onderzoeken.**
- **Bovendien zullen bepaalde vrouwen worden behandeld voor kleine locale letsels waarvan de natuurlijke evolutie onbekend is, zoals het intraductaal carcinoma in situ (DCIS).**
- **Ondanks borstkankerscreening blijven intervalekankers optreden.**
- **Om optimaal gebruik te kunnen maken van de voordelen van borstkankerscreening moet de kwaliteit van de behandeling van de nieuw gedetecteerde borstkankerpatiënte bewaakt worden.**

4.6. INFORMATIE VAN DE VROUWEN EN POTENTIËLE GEVOLGEN VAN ONVOLDOENDE INFORMATIE

Lisa Schwartz ⁹⁰ heeft de manier bestudeerd waarop de Amerikaanse media de conclusies van de consensus van het National Institute of Health (screening van vrouwen van 40 tot 49 jaar) hebben gerapporteerd. Zij kon aantonen dat de media weinig aandacht besteden aan de negatieve effecten van borstkankerscreening bij premenopausale vrouwen. De media suggereerden dat voor deze leeftijdsgroep mammografie werd aanbevolen. Uit een telefonische enquête besluit zij dat de opgeleide, blanke Amerikaanse vrouw weet heeft van het risico van valse positieven, maar dat zeer weinigen onder hen (8%) weten dat borstkankerscreening kan leiden tot een nutteloze en belastende behandeling voor de patiënt ⁹¹. De meest frequente misvattingen zijn dat screening borstkanker kan kanker voorkomen (borstkankerscreening kan sterfte voorkomen, maar verhoogt de kankerincidentie), dat iedere door screening gedetecteerde tumor een potentieel fatale borstkanker is (borstkankerscreening ontdekt veel kleine tumoren met dubieuze prognose) en dat screening het aantal invasieve behandelingen doet afnemen (dit misverstand leeft zelfs bij experts: door de toegenomen incidentie nemen de absolute aantallen invasieve behandelingen toe).

De brochure die is gewijd aan de screening door het Britse NHS (gepubliceerd in 18 talen), legt het risico op valse positieven en valse negatieven in begrijpelijke taal uit, maar het probleem van de carcinomas in situ (20% van de door screening gedetecteerde kankers) wordt niet vermeld. In Nederland heeft Hans van Maanen ⁹² de brochure bestudeerd die bij de uitnodiging tot deelname aan de screening is gevoegd. Hij merkt daarbij op dat de aangehaalde cijfers niet aan de context zijn aangepast: er is sprake van algemene sterfte en niet van de sterfte in de betrokken leeftijdscategorie. De formulering is vaag: « het percentage genezingen kan aanzienlijk verhoogd worden ». Grenzen worden niet vermeld: de brochure laat zich optimistisch uit over de toekomst van vrouwen bij wie een kanker wordt ontdekt zonder enige verwijzing naar het overlijdensrisico (één geval op vijf).

Onvoldoende voorlichting van het publiek over de grenzen van screening geeft het publiek een verkeerd beeld: alle overlijdens door de ziekte in kwestie worden gezien als « fouten » in de screening. Deze misvatting kan tot rechtszaken leiden. In de Verenigde Staten is laattijdige diagnose van borstkanker een van de voornaamste aanleidingen voor het inspannen van een medische rechtszaak ⁸⁴.

Ook in het Verenigd Koninkrijk zien we een toename van dit soort rechtszaken. Een systematisch overzicht van artikels die de gevolgen beschrijven van het vóórkomen van vals negatieven in systematische screeningsprogramma's, komt tot de conclusie dat pertinente informatie van het publiek over de risico's en grenzen van de screening een primordiale stap is om de nefaste gevolgen ervan terug te dringen ⁹³. Dit overzicht laat anderzijds zien dat een te grote nadruk op de grenzen van screening de vrouwen kan afschrikken om het programma te volgen.

Kernboodschappen

- Vrouwen die zich voornamelijk verlaten op de media zijn slecht geïnformeerd over de negatieve effecten en de grenzen van screening, waardoor ze te hoge verwachtingen hebben. De verklarende brochures die bij de uitnodiging voor screening zijn gevoegd zijn schaars met informatie over mogelijke negatieve effecten.
- De gebrekkige informatie over de risico's en de grenzen van screening leidt tot misverstanden die tot rechtszaken kunnen leiden.

4.7. CONCLUSIES EN PERSPECTIEVEN

In België zijn het de huisarts en de gynecoloog die de belangrijkste rol spelen in de informatie over preventie van borstkanker. De Gemeenschappen organiseren kankerpreventie naar Europese standaarden, maar de behandelende arts kan ook een screeningsonderzoek voorschrijven. De voorschrijvende arts moet er dan over waken dat een screeningsmammografie wordt uitgevoerd naar deze Europese kwaliteitsstandaarden.

De behandelende arts moet de vrouwen goed inlichten over het kankerscreeningsprogramma:

- het absolute risico op fatale borstkanker,
- de voordelen van systematische kankerscreening,
- de grenzen en nadelen van deze screening.

Door deze dialoog over de verschillende aspecten, kan de behandelende arts de vrouw bijstaan om zich een goed geïnformeerde mening te vormen. Het is daarbij heel belangrijk dat hij objectieve informatie geeft in een neutrale taal, waarbij hij de eigen meningen, angst of emoties tracht te relativeren ⁹⁴.

Daarbij is het ook belangrijk om het die vrouwen goed te volgen bij wie een kwaadaardige tumor ontdekt is. Het is door het screeningsprogramma dat deze gezonde vrouwen nu kankerpatiënten worden. De vrouw moet grondig geïnformeerd worden over haar nieuwe toestand, en meer bepaald moet zij de implicaties leren kennen van een dergelijke vroegtijdig opgespoorde tumor. Zij moet beseffen dat vroegtijdig opgespoorde borstkanker geen absolute garantie biedt voor overleving, maar doorgaans wel een uitstekende prognose heeft.

De beste behandeling van kleine, door screening gedetecteerde borstkankerletsels, viel buiten het bestek van dit rapport. Door screening gedetecteerde borstkanker heeft een andere, meer goedaardige, aard dan klinisch gediagnosticeerde borstkanker. De beste behandeling van zeer vroege letsels, zoals DCIS, blijkt nog onvoldoende onderzocht ⁹⁵. Dit is een belangrijke prioriteit voor verder onderzoek.

In afwachting van meer wetenschappelijke bewijzen is het belangrijk dat goede oncologische richtlijnen de huidige stand van zaken over behandeling van kleine letsels samenvatten en opgevolgd worden.

Kernboodschappen

- Voor systematische screening levert een screeningsmammografie een betere kwaliteit dan andere vormen van borstkankerscreening.
- Er is dringend behoefte aan een meer genuanceerde, begrijpelijke en objectieve informatie over borstkankerscreening. Daartoe moeten alle mogelijke kanalen gebruikt worden.
- De behandelende arts is de geprivilegieerde partner om vrouwen degelijk te informeren over de voor- én nadelen van borstkankerscreening.
- Het is aan te bevelen dat richtlijnen over de oncologische behandeling van vroege door screening opgespoorde borstkankerletsels worden ontwikkeld en goed opgevolgd.
- Meer onderzoek is noodzakelijk om de beste behandeling van dergelijke vroege letsels te identificeren.

5. REFERENTIES

1. Europa Donna Belgium [home page on the Internet]. [updated 20050110; cited February 2005]. Available from: http://www.europadonna.be/pages/accueil_fr.html
2. Grivegnée AR, Autier P. Approche économique du dépistage du cancer du sein en Belgique. *Rev Med Brux*. 2001;22(4):A277-81.
3. Agence Intermutualiste: Agence Intermutualiste; Novembre 2004. Programme de dépistage du cancer du sein - Période 1999-2002. Available from: <http://www.nic-ima.be/fr/projects/mammo/>
4. International Agency for Research on Cancer. Breast cancer screening. Press I, editor. Oxford, UK: Oxford University Press; 2002.
5. Zwahlen M, Bopp M, Probst-Hensch NM. Mammography screening in Switzerland: limited evidence from limited data. *Swiss Medical Weekly*. 2004;134(21-22):295-306.
6. American Cancer Society, Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burke W, Constanza M, et al. American Cancer Society Guidelines for breast Cancer Screening: Update 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53:141-169.
7. The Royal New Zealand college of General Practitioners: The Royal New Zealand college of General Practitioners; 1999 [cited January 2005]. Early detection of breast cancer. Available from: <http://www.rnzcgp.org.nz/breast.php>
8. Brigham and Women's Hospital: Brigham and Women's Hospital (Boston) - Hospital/Medical Center; 2001 [cited January 2005]. Breast disease: guide to prevention, diagnosis and treatment. Available from: http://www.brighamandwomens.org/medical/handbookarticles/breast_frame.asp
9. National Guidelines Clearinghouse Rockville (MD): National Guideline Clearinghouse (NGC) [website]; 1998 (revised 2004). Guideline synthesis: screening for breast Cancer. Available from: <http://www.guideline.gov/>
10. Dutch Cochrane Centre - Cochrane Collaboration Amsterdam: Dutch Cochrane Centre; 2005 [cited 4 March 2005]. Formulieren voor het beoordelen van wetenschappelijke publicaties. Available from: <http://www.cochrane.nl/index.html>
11. Baxter N. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *Cmaj*. 2001;164(13):1837-46.
12. Ringash J. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *Cmaj*. 2001;164(4):469-76.
13. US Preventive services Task Force Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002 [cited December 2004]. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/>
14. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;64(5):1263-72.
15. Meissner H, Smith R, Rimer B, Wilson K, Rakowski W, Vernon S, et al. Promoting cancer screening: Learning from experience. *Cancer*. 2004;101(5 Suppl):1107-17.
16. Miller A, Baines C, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(18):1490-9.
17. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9310):909-19.
18. 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.

19. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet*. 2001;358(9290):1340-2.
20. Olsen O, Gotzsche P. The Cochrane Database of Systematic Reviews; 2004. Screening for breast cancer with mammography. Available from: <http://www.update-software.com/publications/Cochrane/>
21. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Dépistage du cancer du sein par mammographie: évaluation de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé; 2002 Janvier. Evaluation des technologies Available from: <http://www.anaes.fr/anaes/anaesparametrage.nsf/HomePage?ReadForm>
22. Driel MV, E Vermeire. Is borstkankerscreening verantwoord? *Huisarts Nu (Minerva)*. 2001;30(4):170-173.
23. Miller AB. Is mammography screening for breast cancer really not justifiable? Recent Results in Cancer Research. 2003;163:115-28.
24. Vahabi M. Breast cancer screening methods: a review of the evidence. *Health Care for Women International*. 2003;24(9):773-93.
25. Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, Smith JP, Libby DM, Yankelevitz DF. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? *Lancet*. 2002;359(9304):404-5.
26. Bonneux L. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? *Lancet*. 2002;360(9334):720-1.
27. Landelijke Evaluatie Team voor Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Tussenrapportage LETB - Belangrijkste resultaten 2001 en 2002 bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg-Erasmus Universiteit; Mei 2004.
28. Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Renner G, Wang H, Fracheboud J, et al. International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen*. 2004;11(4):187-93.
29. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening (Third Edition). Luxembourg: European Commission; 2001.
30. Elmore JG, Barton MB, Moceris 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. Mortier M. Borstkankerscreening: vanaf 40 jaar ? *Huisarts Nu (Minerva)*. 1999;27(2):270-3.
32. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*. 2004;101(7):1501-7.
33. Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G, Houssami N. Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. *BMJ*. 2005.
34. Zahl P-H, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328(7445):921-4.
35. Yen M, Tabar L, Vitak B, Smith R, Chen H, Duffy S. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *European Journal of Cancer*. 2003;39(12):1746-54.
36. Harstall C. Mammography screening: mortality rate reduction and screening interval. HTA report. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2000. Available from: <http://www.ahfmr.ab.ca/publications.html>
37. Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, et al. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *Bmj*. 2004;329(7464):477.

38. Ciatto S, Visioli C, Paci E, Zappa M. Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening. *Br J Cancer*. 2004;90(2):393-6.
39. Smith-Bindman R, Chu P, Miglioretti D, Quale C, Rosenberg R, Cutter G, et al. Physician Predictors of mammographic accuracy. *J Ntl Cancer Inst*. 2005;97:358-367.
40. Theberge I, Hebert-Croteau N, Langlois A, Major D, Brisson J. Volume of screening mammography and performance in the Quebec population-based Breast Cancer Screening Program. *Cmaj*. 2005;172(2):195-9.
41. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union. *Eur J Cancer*. 2000;36(12):1473-8.
42. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *Jama*. 1993;270(20):2444-50.
43. Tabar L, Yen M-F, Vitak B, Chen H-HT, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*. 2003;361(9367):1405-10.
44. Olsen A, Njor HS, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen M-B, et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *Bmj*. 2005;330(7485):220.
45. Commission of the European Communities. Proposal for a Council Recommendation on cancer screening. Brussels: Commission of the European Communities; 2003. Available from: http://europa.eu.int/comm/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf
46. Vandenbroucke A. Cancer du sein-Dépistage. *Louvain Médical*. 2002;121:S2-S6.
47. Breast Screening Frequency Trial Group. The frequency of breast cancer screening: results from the UKCCCR Randomised Trial. United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Eur J Cancer*. 2002;38(11):1458-64.
48. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Gebretsadik T, Newman J. Is screening mammography effective in elderly women? *Am J Med*. 2000;108(2):112-9.
49. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: I. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Cmaj*. 1992;147(10):1459-76.
50. Miller AB, TTBCJWC. The Canadian National Breast Screening Study-I: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(5 Part 1):305-12.
51. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé - ANAES. Opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans. 2004. Available from: <http://www.anaes.fr/>
52. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*. 1993;341(8851):973-8.
53. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S. Mammography screening in elderly women: efficacy and cost-effectiveness. *Critical Reviews in Oncology-Hematology*. 2003;46(3):235-9.
54. Institut national de Statistique Bruxelles: Institut National de Statistique; 2000. Démographie mathématique - Perspectives de population. Available from: http://statbel.fgov.be/pub/home_fr.asp
55. Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, Hoerger T, Siu AL, Atkins D, et al. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2003;139(10):835-42.

56. Kerlikowske K, Salzmann P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *Jama*. 1999;282(22):2156-63.
57. Van Dijck JA, Verbeek AL, Beex LV, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, et al. Breast-cancer mortality in a non-randomized trial on mammographic screening in women over age 65. *Int J Cancer*. 1997;70(2):164-8.
58. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *Jama*. 1999;282(13):1270-80.
59. Kusters J, Gotzsche P. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. The Cochrane Collaboration; 2004. The Cochrane Database of systematic Reviews 4
60. Bancej C, Decker K, Chiarelli A, Harrison M, Turner D, Brisson J. Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. *Journal of Medical Screening*. 2003;10(1):16-21.
61. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, Migmanova NS, Seleznyov NK, Popova RT, et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol*. 1992;8(4):498-502.
62. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1445-57.
63. Kopans DB. Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *Am J Roentgenol*. 2004;182(2):489-91.
64. Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiologic Clinics of North America*. 2004;42(5):845-51.
65. Flobbe K, Nelemans PJ, Kessels AGH, Beets GL, von Meyenfeldt MF, van Engelshoven JMA. The role of ultrasonography as an adjunct to mammography in the detection of breast cancer. a systematic review. *Eur J Cancer*. 2002;38(8):1044-50.
66. Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer*. 2004;90(11):2118-22.
67. Kolb T, Lichy J, Newhouse J. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breasts US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27 825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225:165-175.
68. Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(3):431-41.
69. Buchberger W, DeKoekoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(4):921-7.
70. Kolb T, Lichy J, Newhouse J. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening ultrasound-diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*. 1998;207:191-198.
71. Mendelson EB. Problem-solving ultrasound. *Radiologic Clinics of North America*. 2004;42(5):909-18.
72. Kerr J. Review of the effectiveness of infrared thermal imaging (thermography) for population screening and diagnostic testing of breast cancer. Christchurch, NZ: New Zealand Health Technology assessment; 2004.
73. American Society of Breast Disease; 2004 [cited February 2005]. The use of Magnetic Resonance Imaging of the Breast for screening of women at high risk for breast cancer. Available from:

http://www.asbd.org/images/ASBD_Policy_Statement_MRIB_for_High-Risk_Women.pdf

74. Institute for Clinical Systems Improvement. Magnetic Resonance Imaging for the detection of breast abnormalities. HTA report. Bloomington, MN, USA: Institute for Clinical Systems Improvement; 2003. Available from: <http://www.icsi.org/knowledge/>
75. Institut national des Statistiques Bruxelles: Institut National des Statistiques; 1997. Causes de décès. Available from: http://statbel.fgov.be/pub/home_fr.asp
76. Centre for Operational Research in Public Health (CORPH) [homepage on the internet]. Brussels: Scientific Institute of Public Health (IPH); 2004 [updated November 2004; cited February 2005]. SPMA - Standardized Procedures for Mortality Analysis. Available from: <http://www.iph.fgov.be/Siteplan.asp?Lang=FR>
77. Institut Scientifique de Santé Publique (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid): Institut Scientifique de Santé Publique (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid); 2005 [cited March 2005]. Standardised procedures for Mortality analysis. Available from: <http://www.iph.fgov.be/epidemiology/spma/index.htm>
78. Phillips KA, Glendon G, Knight JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. N Engl J Med. 1999;340(2):141-4.
79. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadienne sur le cancer 2005. Rapport. Toronto. 2005 (ISSN 0835-2976) Available from: http://www.ncic.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86755361/8/14/400105690cw_stats_2005_fr.pdf
80. Centers for Disease Control and Prevention - National Center for Health Statistics [homepage on the Internet]. Hyattsville [cited February 2005]. Healthy Women: State Trends in Health and Mortality. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/healthywomen.htm>
81. Institut national de Statistique [part of a website]. Institut national de Statistique; 2004 [updated November 2004; cited February 2005]. Fumeurs quotidiens, vente de tabacs et recettes fiscales du tabac (1990-2004). Available from: http://www.statbel.fgov.be/figures/d361_fr.asp#0
82. Morrison BJ. Dépistage du cancer du sein. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination., Canada. Health Canada., editors. Guide canadien de médecine clinique préventive. [Ottawa]: Health Canada; 1994. p. Ixviii, 1009 p. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/soinsdesante/pdf/soins98/s10c65f.pdf>
83. Van Den Bruel A, Cleemput I, Linden AV, Schoefs D, Ramaekers D, Bonneux L. Efficacité et rentabilité des thérapies de sevrage tabagique. Brussels: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE); 2004. (Ref PF04-26.02B)
84. Wilson RM. Screening for breast and cervical cancer as a common cause for litigation. A false negative result may be one of an irreducible minimum of errors. Bmj. 2000;320(7246):1352-3.
85. Ong G, Austoker J. Recalling women for further investigation of breast screening: women's experiences at the clinic and afterwards. J Public Health Med. 1997;19(1):29-36.
86. Brett J, Austoker J, Ong G. Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing different breast screening result groups five months after their last breast screening appointment. J Public Health Med. 1998;20(4):396-403.
87. Blanks RG, Wallis MG, Moss SM. A comparison of cancer detection rates achieved by breast cancer screening programmes by number of readers, for one and two view mammography: results from the UK National Health Service breast screening programme. J Med Screen. 1998;5(4):195-201.

88. Eusebi V, Foschini MP, Cook MG, Berrino F, Azzopardi JG. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast with special emphasis on clinging carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 1989;6(2):165-73.
89. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer.* 1995;76(7):1197-200.
90. Schwartz LM, Woloshin S. News media coverage of screening mammography for women in their 40s and tamoxifen for primary prevention of breast cancer. *Jama.* 2002;287(23):3136-42.
91. Schwartz LM, Woloshin S, Sox HC, Fischhoff B, Welch HG. US women's attitudes to false positive mammography results and detection of ductal carcinoma in situ: cross sectional survey. *Bmj.* 2000;320(7250):1635-40.
92. van Maanen H. The biased information given to women about population screening for breast cancer makes a well considered informed choice to participate unlikely. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146(22):1026-8.
93. Petticrew M, Sowden A, Lister-Sharp D. False-negative results in screening programs. Medical, psychological, and other implications. *Int J Technol Assess Health Care.* 2001;17(2):164-70.
94. Benson JR, Purushotham AD, Warren R. Screening and litigation. The rate of interval cancers is too high. *Bmj.* 2000;321(7263):760.
95. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *NEJM.* 2004;350(14):1430-41.

6. BIJLAGEN

BIJLAGE I : METHODOLOGIE VAN DE LITERATUURSTUDIE

GUIDELINES

National Guidelines Clearinghouse

Le National Guidelines Clearinghouse (NGC) mentionne 95 guidelines en relation avec "breast cancer screening".

Parmi ceux-ci, onze guidelines ont été sélectionnés sur base de leur sujet : soit ils mentionnent explicitement le dépistage du cancer du sein, soit ils mentionnent le dépistage du cancer du sein dans le cadre d'un examen général :

- [Breast cancer screening](#). Kaiser Permanente-Southern California - Managed Care Organization. 1993 (revised 2003 Apr). 4 pages. NGC:003353
- [The use of magnetic resonance imaging of the breast \(MRIB\) for screening of women at high risk of breast cancer](#). American Society of Breast Disease. 2004 Jun 28. 5 pages. NGC:003715
- [Adult preventive health care: cancer screening](#). University of Michigan Health System - Academic Institution. 2004 May. 12 pages. NGC:003785
- [Screening for breast cancer: recommendations and rationale](#). United States Preventive Services Task Force - Independent Expert Panel. 1996 (revised 2002 Sep). 3 pages. NGC:002645 .
<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/>
- [ACS guidelines for breast cancer screening: update 2003](#). American Cancer Society - Disease Specific Society. 1997 (revised 2003). 29 pages. NGC:002971
- [Breast disease. Guide to prevention, diagnosis, and treatment](#). Brigham and Women's Hospital (Boston) - Hospital/Medical Center. 2001. 9 pages. NGC:002657
- [Breast cancer screening](#). American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society. 2003 Apr. 12 pages. NGC:003129
- [Preventive health care, 2001 update: Screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer](#). Canadian Task Force on Preventive Health Care – National Government Agency [Non-U.S.]. 2001. 8 pages. NGC:001938
- [Early detection of breast cancer](#). Royal New Zealand College of General Practitioners - Medical Specialty Society. 1999. 61 pages. NGC:001362
- [Recommendations regarding selected conditions affecting women's health](#). Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.]. 2000 Mar 31. 82 pages. NGC:001503
- [Preventive health care, 2001 update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer?](#) Canadian Task Force on Preventive Health Care - National Government Agency [Non-U.S.]. 2001 Jun. 10 pages. NGC:002084

Huit guidelines ont été sélectionnés par le NCH pour conduire à une synthèse relative à ce sujet.⁹

- [Breast cancer screening](#). Kaiser Permanente-Southern California - Managed Care Organization. 1993 (revised 2003 Apr). 4 pages. NGC:003353
- [Screening for breast cancer: recommendations and rationale](#). United States Preventive Services Task Force - Independent Expert Panel. 1996 (revised 2002 Sep). 3 pages. NGC:002645 .
<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/>
- [ACS guidelines for breast cancer screening: update 2003](#). American Cancer Society - Disease Specific Society. 1997 (revised 2003). 29 pages. NGC:002971
- [Breast disease. Guide to prevention, diagnosis, and treatment](#). Brigham and Women's Hospital (Boston) - Hospital/Medical Center. 2001. 9 pages. NGC:002657
- [Breast cancer screening](#). American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society. 2003 Apr. 12 pages. NGC:003129
- [Preventive health care, 2001 update: Screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer](#). Canadian Task Force on Preventive Health Care – National Government Agency [Non-U.S.]. 2001. 8 pages. NGC:001938
- [Early detection of breast cancer](#). Royal New Zealand College of General Practitioners - Medical Specialty Society. 1999. 61 pages. NGC:001362
- [Preventive health care, 2001 update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer?](#) Canadian Task Force on Preventive Health Care - National Government Agency [Non-U.S.]. 2001 Jun. 10 pages. NGC:002084

La qualité de ces guidelines a été revue suivant la procédure AGREE (cf. annexe 2). En conclusion, seuls trois guidelines présentent un niveau de qualité « recommended » avec en particulier des sources de données probantes et des niveaux de preuves explicites :

- Royal New Zealand College of General Practitioners (RNZCGP),
- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC),
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (le meilleur du point de vue revue de littérature).

Les données du guideline de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sont très fragmentaires. Or la qualité de ce guideline a été évaluée médiocre par AGREE sur base des données du National Guidelines Clearing House.

Le guideline du Brigham and Women's Hospital (BWH) se base sur « a comprehensive literature review » sans niveau de preuves.

Le guideline du Kaiser Permanente Southern California (KP-SC) a comme source d'évidence la revue de littérature de l'US preventive task force (ci-dessus). Les recommandations sont énoncées en termes de données basées sur l'EBM ou sur un consensus.

Le guideline de l'American Cancer Society (ACS) se base sur une revue de littérature dont la méthodologie n'est pas explicite et les conclusions ne sont pas en accord avec les résultats des études (complétées par des avis d'experts). Les niveaux d'évidence ne sont pas mentionnés. Seul ce guideline présente d'autres alternatives que la mammographie pour le dépistage du cancer du sein.

Hormis ces guidelines, trois autres guidelines mentionnent le dépistage du cancer du sein dans un cadre d'un examen préventif général :

- Le guideline de l'Université de Michigan propose des niveaux de preuve basés sur la littérature et sur des avis d'experts en l'absence de celle-ci.
- L'American Academy of Family physicians calque ses conclusions sur celles de l'US preventive task force (ci-dessus). Ce guideline n'est donc pas repris comme tel.
- Le CDC (Centers for Disease Control and prevention) formule des recommandations relatives à la santé des femmes. Ce guideline est exclus suite à des insuffisances méthodologiques et à un manque de précisions dans les recommandations formulées.

Enfin, un guideline relatif à l'utilisation de la résonance magnétique se base sur une revue de littérature et une technique de consensus pour formuler ses recommandations.

AUTRES GUIDELINES

La Commission européenne a publié un guideline relatif à l'assurance de qualité pour le dépistage systématique par mammographie.

Un guideline exhaustif néo-zélandais récent (Kerr, 2004) a réalisé une analyse spécifique de l'apport de la thermographie.

Quatre publications de l'ANAES abordent le dépistage du cancer du sein :

- [Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale](#) (Document mis en ligne le 27/10/1999)
- [Évaluation clinique de la numérisation en mammographie pour le diagnostic et le dépistage du cancer du sein](#) (Document mis en ligne le 09/04/2001)
- [Dépistage du cancer du sein par mammographie : évaluation de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen](#) (Document mis en ligne le 11/02/2002)
- [Opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans](#) (Document mis en ligne le 11/06/2004)

Le guideline publié par le NHG concerne le diagnostic du cancer du sein et non le dépistage systématique (sauf antécédents familiaux).

MEDLINE-EMBASE

En complément des ces données, une recherche spécifique dans Medline s'est spécifiquement focalisée sur les examens : mammographie, échographie et résonance magnétique comme techniques de dépistage.

Les articles ont été recherchés par l'interface OVID pour la période 2000-2004. La recherche a utilisé les MeSH terms 'breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/' (n=7387) et 'mass screening/' (n=1650). La combinaison a produit 191 articles.

25 d'entre eux ont été sélectionnés sur base:

- de leur type (review, méta-analyse),
- ou de leur relation avec les techniques de dépistage (self examination, clinical examination).

Les articles relatifs aux techniques de mammographie (mammographie digitale, computer-assisted diagnosis) n'ont pas été analysés. L'étendue du sujet « mammographie » nécessiterait une revue spécifique.

Une recherche spécifique a associé pour cette même période 'breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/' et 'ultrasonography/ or ultrasonography,mammary/'. Parmi les 130 articles proposés, huit ont été retenus sur base des critères précédents. De même, pour cette même période, les termes 'breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/' et 'Magnetic Resonance Imaging/' ont été recherchés. Trois des quatre articles ont été retenus.

Cette recherche dans Medline a été complétée par une recherche dans Embase en utilisant les termes de l'Emtree « breast cancer » et « screening » pour 2000-2005. La recherche a été limitée aux revues systématiques, essais randomisés et méta-analyses. Aucun article supplémentaire n'a été retenu.

COCHRANE LIBRARY

Le Cochrane Breast cancer group a publié 46 références parmi lesquelles trois abordent le dépistage systématique:

- rôle de l'auto-examen ou de l'examen clinique dans le dépistage du cancer du sein,
- stratégies pour augmenter la participation au dépistage systématique,
- méta-analyse de Gotzsche et Olsen relative au dépistage du cancer du sein par mammographie

Le Cochrane Central register of Controlled Trial reprend 3765 références relatives au cancer du sein et 1013 références relatives au screening. La combinaison des deux pour les années 2000-2004 donne 46 références. Parmi celles-ci, neuf ont été sélectionnées sur base de leur relation avec l'évaluation de techniques de dépistage.

AUTRES BASES DE DONNEES

Les bases de données DARE et HTA ont été revues pour « breast / title » and « breast carcinoma/all fields ».

60 hits relatifs au dépistage du cancer du sein (2000-2004) ont été revus. Dix-sept ont été retenus. Parmi eux, deux étudient la place de la résonance magnétique dans le dépistage du cancer du sein:

- un rapport de l'agence allemande pour HTA, Hannovre, 1998 ;
- un rapport (Technology Assessment Report) de l'Institute for Clinical Improvement, 2003.

RECHERCHES COMPLEMENTAIRES

La recherche ci-dessus a été validée par une recherche dans TRIP database. Les « evidence based results » (n=49) et les guidelines (n=9) retrouvés n'ont apporté aucune donnée supplémentaire par rapport au résultat de la recherche ci-dessus.

Des articles antérieurs à la période de recherche prédéfinie ont été identifiés parmi les références des guidelines et des articles mis en évidence par la recherche de littérature.

BIJLAGE 2 - CRITICAL APPRAISAL: GUIDELINES EN LITERATURE REVIEWS

Guidelines : appraisal based on the AGREE document for guidelines, www.agreecollaboration.org

	Date	Source / reference	Quality appraisal*	Conclusion
Royal New Zealand College of General Practitioners	1999	Site web: Royal New Zealand College of General Practitioners http://www.rnzcgp.org.nz/	scope and purpose: 11/12 stakeholders involvement: 11/16 rigour of development: 16/28 clarity and presentation: 13/16 applicability: 7/12 editorial independence: 5/8	RECOMMANDE Méthodologie correcte sauf - Methode literature search ? - Top-down approach - External review ?
Canadian Task Force on Preventive Health Care Women 40-49	2001	Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer Ringash J and the CTFPHC CMAJ 2001;164:469-476	scope and purpose: 11/12 stakeholders involvement: 7/16 rigour of development: 23/28 clarity and presentation: 12/16 applicability: 3/12 editorial independence: 8/8	RECOMMANDE Méthodologie correcte Point négatif: "top-down" approach (stakeholders)
Canadian Task Force on Preventive Health Care Self examination	2001	Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? Baxter N and the CTFPHC CMAJ 2001;164:1837-46	scope and purpose: 10/12 stakeholders involvement: 7/16 rigour of development: 23/28 clarity and presentation: 12/16 applicability: 8/12 editorial independence: 8/8	RECOMMANDE Méthodologie correcte Point négatif : "top-down" approach (stakeholders)

	Date	Source / reference	Quality appraisal*	Conclusion
United Preventive Services Task force	2002	http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfbrca.htm	scope and purpose: 10/12 stakeholders involvement: 6/16 rigour of development: 24/28 clarity and presentation: 11/16 applicability: 3/12 editorial independence: 4/8	RECOMMANDE Méthodologie correcte mais: -« top-down » approach - absence de lien entre les données de littérature et les conclusions/recommandations
Kaiser Permanente South California	2003	National guidelines clearinghouse Copies on request	scope and purpose: 10/12 stakeholders involvement: 6/16 rigour of development: 10/28 clarity and presentation: 11/16 applicability: 3/12 editorial independence: 4/8	INCERTAIN Guideline basé sur la revue de données et les conclusions de l'US Preventive Services Task Force (ci-dessus)
American Cancer Society	2003	Cancer J Clin 203 ;53 :141-169	scope and purpose: 10/12 stakeholders involvement: 11/16 rigour of development: 13/28 clarity and presentation: 10/16 applicability: 3/12 editorial independence: 5/8	NON RECOMMANDE Revue de littérature non systématique, méthodologie non explicite, recommandations en désaccord avec les études
ACOG	2003	National guidelines clearinghouse Full version not available	Lack of available details	NON RECOMMANDE Informations méthodologiques non disponibles Recommandations en désaccord avec les études
Brigham and Women's Hospital	2001	http://www.brighamandwomens.org/medical/medical.asp		NON RECOMMANDE Consensus plutôt que guideline

Systematic reviews : appraisal based on the COCHRANE document for reviews (<http://www.cochrane.nl/index.html>)

Reviews	Date	Source / reference	Quality appraisal*	Conclusion
Opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans ANAES	2004	http://www.anaes.fr/has/has.nsf/HomePage?ReadForm	Formulation question + Recherche + Procédure de selection + Evaluation de la qualité + Extraction données NA Description etudes + Statistiques : NA	Excellente revue systématique sans pooling des données Incertitude quant au travail indépendant de deux chercheurs
Mammography screening: mortality rate reduction and screening interval Harstall C	2000	Alberta Heritage Foundation for Medical Research Site web: http://www.ahfmr.ab.ca/	Formulation question + Recherche + Procédure de selection + Evaluation de la qualité + Extraction données NA Description etudes + Méta-analyse NA	Revue systématique de littérature de bonne qualité avec des conclusions en accord avec les résultats Un seul auteur
Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force Humphrey L et al	2002	Annals of Internal Medicine; 137:E347-E367	Formulation question + Recherche + Procédure de selection + Evaluation de la qualité + Extraction données + Description etudes + Hétérogénéité + Statistiques +	Revue systématique de littérature servant de base au guideline de l'US Preventive Task Force Bonne qualité méthodologique mais le lien entre conclusions et contenu pose question (cf. guideline)

Reviews	Date	Source / reference	Quality appraisal*	Conclusion
Evidence on new technologies in breast cancer screening Irwig L et al	2004	British Journal of Cancer 2004 ; 90 :2118-2122	Formulation question + Recherche + Procédure de selection + Evaluation de la qualité + Extraction données NA Description etudes + Méta-analyse NA	Revue systématique de littérature de bonne qualité (sans pooling des études) : les conclusions sont en accord avec résultats Incertitude quant au travail indépendant de deux chercheurs
Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer Kosters JP, Gotzsche PC	2004	The Cochrane database of systematic review, volume 4	Formulation question + Recherche + Procédure de selection +/- Evaluation de la qualité + Extraction données + Description etudes + Statistiques +	Revue systématique de littérature de bonne qualité Incertitude quant au travail indépendant de deux chercheurs après l'étape de sélection des articles REM : aucun article relatif au clinical examination n'a été retenu
Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials Nyström L et al	2002	The Lancet;2002;359: 909-919	Formulation question + Recherche NA Procédure de selection NA Evaluation de la qualité + Extraction données + Description etudes + Statistiques +	Méta-analyse des essais suédois Bonne qualité méthodologique Incertitude quant au travail indépendant de deux chercheurs

Reviews	Date	Source / reference	Quality appraisal*	Conclusion
Screening for breast cancer with mammography Olsen O, Gotzsche PC	2004	The Cochrane Database of Systematic Reviews, volume 3	Formulaire Va Formulation question + Recherche + Procédure de selection +/- Evaluation de la qualité + Extraction données + Description etudes + Statistiques NA	Systematic literature review Bonne qualité avec conclusions en accord avec résultats mais doute quant à l'exclusion de la majorité des RCT
Breast cancer screening methods: a review of the evidence Vahabi M	2003	Health Care for women international 2003;24:773-793	Formulaire Va Formulation question + Recherche - Procédure de sélection - Evaluation de la qualité - Extraction données - Description etudes + /- Statistiques NA	Résumé de la littérature plutôt que systematic review . Le contenu scientifique concorde avec les revues systématiques mais les conclusions de l'auteur sont en discordance avec ces données de littérature
Mammography screening in elderly women: efficacy and cost-effectiveness Zappa M et al.	2003	Critical Reviews in Oncology-Hematology 2003; 46:235-239	Formulation question + Recherche - Procédure de sélection - Evaluation de la qualité - Extraction données - Description etudes + /- Statistiques NA	Résumé de la littérature plutôt que systematic review .

Reviews	Date	Source / reference	Quality appraisal*	Conclusion
Mammography screening in Switzerland: limited evidence from limited data Zwahlen M et al.	2004	Swiss Medical Weekly 2004 ;134 : 295-306	Formulation question + Recherche - Procédure de sélection - Evaluation de la qualité - Extraction données - Description etudes + /- Statistiques NA	Résumé de la littérature plutôt que systematic review .

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. Validatie van het rapport van de Onderzoekscommissie over de onderfinanciering van de ziekenhuizen. D/2004/10.273/11.
7. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. D/2004/10.273/13.
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.

Inlichtingen

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg - Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.
Résidence Palace (10^{de} verdieping-10^{ème} étage)

Wetstraat 155 Rue de la Loi

B-1040 Brussel-Bruxelles

Belgium

Tel: +32 [0]2 287 33 88

Fax: +32 [0]2 287 33 85

Email : info@kenniscentrum.fgov.be , info@centredexpertise.fgov.be

Web : <http://www.kenniscentrum.fgov.be> , <http://www.centredexpertise.fgov.be>

