



BEVOLKINGSONDERZOEK

Bevolkingsonderzoek op mammacarcinoom?

1178

De vooruitgang van de screenings-techniek (mammografie) doet de verwachting van positieve resultaten stijgen, maar om de prioriteiten te kunnen afwegen moet de winst worden gekwantificeerd. Mw. Dr. H. J. A. Collette, betrokken bij het DOM (diagnostisch onderzoek mammacarcinoom)-project te Utrecht, evalueert het bevolkingsonderzoek op borstkanker.

Jaarlijks overlijden in Nederland momenteel ruim 2.500 vrouwen aan borstkanker, dat is ongeveer 22% van alle sterfgevallen als gevolg van de een of andere maligniteit en ongeveer 5% van de totale sterfte bij vrouwen¹. In de kliniek werd en wordt naarstig gewerkt aan een verbetering van de therapie, maar ondanks grote inspanning is er de laatste decennia weinig vooruitgang geboekt. De vijfjaarsoverleving* blijft sterk afhankelijk van het stadium waarin de ziekte wordt gediagnostiseerd: variërend van 10%-15% bij stadium IV tot 80%-90% bij stadium I².

In 1971 liet de eerste publikatie over de HIP-studie (Health Insurance Plan te New York) – een gerandomiseerd onderzoek – meer positieve geluiden horen³. In deze studie werd aan ruim 30.000 vrouwen een borstsonderzoek aangeboden (palpatie en mammografie); een even grote groep vrouwen kreeg de gebruikelijke medische zorg en diende aldus als controlegroep. Vanaf zeven jaren na het begin van de HIP-studie bleek in de on-

derzochte groep bij vrouwen ouder dan 50 jaar een duidelijke daling (circa 30%) van de sterfte aan borstkanker te zijn opgetreden; de jongere leeftijdsklassen zouden geen profijt van het onderzoek hebben. Aan de juistheid van deze laatste conclusie wordt evenwel de laatste jaren getwijfeld^{4 5}; een langere periode van follow-up laat hier gunstige resultaten zien⁶. Met dit onderzoek werd de waarde van de mammografie als methode van vroege diagnostiek op overtuigende wijze bewezen: het carcinoom kan hiermee in een vroeger (en prognostisch gunstiger) stadium worden ontdekt, hetgeen een daling van de mortaliteit ten gevolge heeft. De resultaten van deze studie waren de aanleiding om ook in Nederland onderzoek te starten**.

Eind 1974 werd in Utrecht een begin gemaakt met het DOM-project (Diagnostisch Onderzoek Mammacarcinoom; hoofd: Prof. Dr. F. de Waard) en vlak daarna, begin 1975, in Nijmegen (hoofd: Prof. Dr. W. Penn). In beide projecten werd en wordt gebruik gemaakt van de mammografie. Hoewel het bij de onderzoekers bekend was dat een 'randomised controlled trial' de beste proefopzet was, werd niet tot deze vorm besloten, hetzij omdat een dergelijke opzet binnen de gekozen regio niet zou worden geaccepteerd noch haalbaar zou blijken te zijn als gevolg van contaminatie van de groepen, hetzij omdat het onderzoek van Shapiro reeds positieve resultaten had laten zien. Er werd dus besloten tot een meer indirecte wijze van evalueren. In Leiden heeft zich in 1975 een onderzoek voltrokken waarbij de anamnese en palpatie als eerste 'test' werden aangewend. Helaas was bij deze studie geen follow-up mogelijk. De resultaten zijn te vinden in de dissertatie van De Jong⁷.

Enige jaren later startte in Zweden op enkele plaatsen een onderzoek, deels met een individuele randomisatie binnen de populatie⁸, deels met een randomisatie van de regio's⁹. Van deze projecten zijn tot nu toe alleen de (eerste) screeningsgegevens gepubliceerd.

In de Verenigde Staten werd in aanslui-

ting op het succes van de HIP-studie gestart met een groots opgezet project: op negenentwintig verschillende plaatsen werd aan vrouwen de mogelijkheid geboden tot onderzoek van de mammae. Een onder de wetenschapsbeoefenaren gevoerde strijd over het risico van stralenbelasting*** zorgde evenwel voor een relatief zeer slechte deelname, zodat de wetenschappelijke waarde van dit project zeer klein is¹².

Het laatste jaar worden van verschillende kanten geluiden over recent in de naburige landen gestarte projecten gehoord, maar hierover is nog niets gepubliceerd.

Resultaten bevolkingsonderzoek in Nederland

De opzet en de eerste resultaten van het DOM-project en van het project in Nijmegen zijn elders uitgebreid beschreven;^{13 14} hier worden slechts de belangrijkste resultaten gegeven.

In Utrecht (DOM-project) werd op geleide van de uitkomsten van de HIP-studie gekozen voor een onderzoek bij postmenopausale vrouwen. Alle vrouwen, geboren in de jaren 1911-1925 en woonachtig in de stad Utrecht en een aantal randgemeenten, kregen een persoonlijke uitnodiging om naar het Preventicon te komen. In de stad Nijmegen werden alle vrouwen van 35 jaar en ouder in de gelegenheid gesteld deel te nemen. De opkomstpercentages zijn in beide projecten grotendeels goed te noemen; deze variëren van bijna 90% bij de jongste vrouwen (in Nijmegen) tot ongeveer 70% bij vrouwen van 60 jaar. Bij vrouwen ouder dan 75 jaar is het percentage echter ongeveer 25. Het is dus de vraag of deze leeftijdsklasse nog in aanmerking behoort te komen voor een dergelijk onderzoek. Het aantal deelnemende vrouwen bedraagt ongeveer 24.000 per project.

De resultaten van de eerste ronde zijn in tabel 1 te vinden (zie volgende blz.). Uit deze gegevens komt duidelijk naar voren dat het rendement van een bevolkingsonderzoek sterk afhankelijk is van de leef-

* Het criterium van vijf jaar als maatstaf is zeer arbitrair en voor mammacarcinoom zelfs onjuist, want ook na vijf jaar komen nog vrouwen aan deze ziekte te overlijden.

** Gesubsidieerd door het Praeventiefonds en het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur.

*** De stralenbelasting is met de huidige apparatuur zó gering, dat het risico te verwaarlozen is, hetgeen niet wegneemt dat er zorgvuldig mee dient te worden omgegaan^{10 11}.

Tabel 1. Absoluut aantal gevonden mammacarcinomen en aantal per 1.000 voor de eerste maal onderzochte vrouwen.

leeftijd in jaren	Nijmegen		DOM-project	
	aantal carcinomen	%	aantal carcinomen	%
<40	1	0,3	—	—
40-44	4	1,1	—	—
45-49	19	5,1	—	—
50-54	21	5,6	43	6,0
55-59	16	5,0	43	5,3
60-64	25	7,9	60	8,8
65-69	9	6,1	17	11,8
70-74	13	9,4	—	—
>74	18	17,9	—	—
 totaal	126	5,2	163	6,9

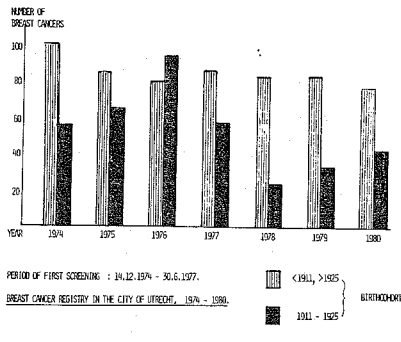
tijd; het is bij vrouwen jonger dan 45 jaar zeer gering. De 'treffergetallen' (aantal ontdekte carcinomen per 1.000 onderzochte vrouwen) bij de vervolgronden liggen aanmerkelijk lager dan bij de eerste ronde het geval was. In Nijmegen daalde het van 5,2‰ tot 2,8‰ en 2,4‰ in respectievelijk de tweede en de derde ronde. In de stad Utrecht zijn de promillages na respectievelijk één, anderhalf en twee jaar interval 1,3, 1,5 en 2,0. Het verschil in treffergetal tussen de eerste en vervolgronden zijn een indicatie tot optimisme. Had men bij de vervolgronden dezelfde aantallen gevonden, dan zou dit wijzen op een zeer snelle groei van borstkanker, hetgeen een contra-indicatie voor het uitvoeren van screening zou kunnen betekenen; bovendien zou men dan ook sterk moeten gaan denken aan overdiagnostiek.

Bij het DOM-project bestaat het onderzoek uit inspectie en palpatie en het maken van een (xero)mammogram in twee richtingen. De mammografie blijkt hier veruit het doeltreffendst te zijn, gezien het percentage carcinomen zonder aantoonbare okselmetastasen in deze groep: 82%, tegen 56% indien eveneens palpatoir een afwijking werd gevonden. Deze gegevens zijn 'gunstiger' dan de vergelijkbare gegevens uit de HIP-studie, zowat wat het treffergetal als het stadium waarin de tumor wordt ontdekt betreft, hetgeen ongetwijfeld een gevolg is van de vooruitgang van de techniek in de afgelopen periode. Dit doet de verwachting van positieve resultaten stijgen.

Kankerregistratie

Voor een goede evaluatie van een bevolkingsonderzoek is een kankerregistratie onontbeerlijk, niet alleen om een indruk te krijgen van de incidentie vóór de start van het onderzoek maar ook om de doel-

Figuur. Geregistreerde mammacarcinomen stad Utrecht (DOM-project) 1974-1980.



matigheid van het onderzoek (hoeveel wordt gevonden in de non-response-groep?) als wel de doeltreffendheid (hoeveel carcinomen worden gemist?) na te gaan. Met andere woorden: het door Sturmans genoemde schema (MC nr. 26/1983, blz. 794) moet geheel worden ingevuld.

In figuur 1 zijn de gegevens van de stad Utrecht weergegeven voor de periode 1974-1980. In deze figuur is duidelijk de invloed van de screening te zien: in 1976 treedt in het cohort 1911-1925 een piek op, gevolgd door een dal nadat de eerste ronde van het DOM-project medio 1977 was afgelopen; het aanbod van carcinomen buiten het onderzoekscohort blijft daarentegen door de jaren heen constant. In het Nijmeegse project is dit fenomeen niet waar te nemen hetgeen veroorzaakt kan zijn door het feit dat in Nijmegen het onderzoek niet tot een speciaal cohort is beperkt.

Van alle geregistreerde carcinomen wordt nagegaan tot welke groep de desbetreffende vrouwen behoren, zodat mede met behulp van een nauwkeurig bijgehouden en berekende 'population at risk', de noemer van de epidemiologische breuk, incidentie-rates kunnen worden berekend. De promillages bij vrouwen die nooit of tenminste éénmaal hebben deelgenomen verschillen niet veel van het promillage vóór het onderzoek, respectievelijk 1,9‰ en 2,3‰. Dit wijst erop, dat bij het onderzoek vermoedelijk geen 'self-selection bias' (door Sturmans selectievertekening genoemd) heeft plaatsgevonden. Het promillage tussen twee onderzoeken in (0,6‰) is een graadmeter voor de waarde van de test.

De test

De waarde van een screeningstest wordt, zoals Sturmans in voorgaande artikelen

Tabel 2. Eigenschappen van de screeningstest van het DOM-project bij de eerste ronde in de stad Utrecht (inclusief het controle-onderzoek na een halfjaar).

screeningstest	mammacarcinoom		
	aanwezig	afwezig	totaal
positief	106	159	263
negatief	3	14.429	14.432
 totaal	109	14.588	14.697

sensitiviteit: $\frac{106}{109} = 97\%$ specificiteit: $\frac{14.429}{14.588} = 99\%$

voorspellende waarde van een positieve test: $\frac{106}{265} = 40\%$

heeft beschreven, gewoonlijk uitgedrukt in sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde. Rombach is in zijn dissertatie uitgebreid op de onderlinge samenhang van deze eigenschappen ingegaan¹⁵.

Het hanteren van beslissingsregels bij een bevolkingsonderzoek is geen eenvoudige zaak, het is een voortdurend afwegen van de voor- en nadelen. Een van de belangrijkste aspecten die moeten worden meegenomen is de volgende stap in de procedure: betekent een positieve test een proefbiopsie of slechts het herhalen van een mammogram?

Wat allerminst uit het oog mag worden verloren is de angst die bij de vrouw wordt veroorzaakt, ook al gaat het 'slechts' om een herhalingsonderzoek. Psychosociale begeleiding bij een bevolkingsonderzoek is derhalve een strikte voorwaarde¹⁶.

In tabel 2 zijn de eigenschappen van de test, zoals die bij de eerste ronde van het DOM-project in de stad Utrecht is toegepast, gegeven. Het is duidelijk dat de specificiteit, hier 99%, bij een zó op de te ontdekken ziekte gespitste test altijd hoog is. (Het door Sturmans gegeven voorbeeld, waarbij de test voor het stellen van de diagnose CARA een vragenlijst is, kan niet anders dan veel lagere waarden geven !)

De sensitiviteit is 97%, een waarde die respect afdwingt voor diegenen die bij de besluitvorming zijn betrokken. Een van de redenen dat deze waarde wordt bereikt, is het bij de berekening betrekken van die carcinomen die werden ontdekt bij de vrouwen die een extra onderzoek na een halfjaar hebben gekregen. Wanneer men dit extra onderzoek niet zou hebben verricht, dan waren deze carcinomen, vijf in getal, hetzij als intervalcarcinoom ontdekt, hetzij bij de tweede ronde. Gaat men van de eerste mogelijkheid ▶

uit, dan krijgt men een sensitiviteit van $93\% \left(\frac{101}{109} \right)$.

De voorspellende waarde van een positieve test was bij dit onderzoek 40%, een verhouding fout-positief : terecht-positief van 3:2. Het aantal fout-positieven is dus niet enkele malen groter, zoals Sturmans veronderstelt. Bij de reeds eerder genoemde projecten in de Verenigde Staten bereikte men een waarde van slechts 15%¹², een regelrecht gevolg van het feit dat daar het missen van een carcinoom de arts anders wordt aangerekend. Zou men de test op een zelfde wijze hebben toegepast op een bevolking waarin de prevalentie van het mammacarcinoom half zo groot is als in de onderzochte populatie het geval was, dan komt men tot een voorspellende waarde van 27%. Dit percentage is aanzienlijk lager dan de gevonden 40%; de zogenaamde iatrogene schade wordt daardoor hoger. In absolute aantallen valt het evenwel mee: 146 van de 199 testpositieve gevallen zouden dan fout-positief zijn, tegen 159 van de 263 in het reële geval.

Verhoging van de prevalentie door de screening te beperken tot vrouwen met risicofactoren is helaas niet mogelijk. Behalve het feit dat er geen haalbare selectieprocedures zijn, blijkt de winst ook erg gering te zijn (ongeveer 60% van de carcinoomen is aanwezig in 30% van de populatie).

Er is hier iets dieper op de materie ingegaan om aan te tonen dat het hanteren van beslissingsregels een complexe zaak is. Het is, zoals soms wordt verondersteld, niet slechts een kwestie van positief of negatief.

Evaluatie van de screening

Bij de aanvang van dit artikel werd reeds gemeld, dat voor de evaluatie van een screeningsproject een zogenaamde 'randomised controlled trial' met een vergelijking van de mortaliteit in beide groepen de meest te prefereren proefopzet zou zijn. Deze opzet was in Nederland helaas niet haalbaar. Er bestaan evenwel andere, indirecte methoden om de waarde te bepalen. De uitkomsten van deze methoden zijn echter moeilijker te interpreteren, doordat een aantal aannamen over 'lead-time' en 'length-bias' (door Sturmans duurvertekening genoemd) moet worden gedaan.

Binnen het DOM-project wordt in samenwerking met het IARC te Lyon momenteel aan een geheel andere methode

gewerkt. Het is te vroeg hierover uitspraken te doen, maar de voorlopige resultaten wijzen erop dat ook in Utrecht screenen op borstkanker met behulp van mammografie de sterfte aan borstkanker doet dalen. In het komende jaar zullen deze resultaten bekend worden gemaakt. Ik wil er nog op wijzen, dat men de waarde van een screening ook met andere criteria dan daling van de sterfte kan wegen, hier denk ik dan aan de therapie. Het feit dat de ingreep geen mastectomie behoeft te zijn, maar dankzij het feit dat het carcinoom in een vroeger stadium wordt ontdekt tot een gedeeltelijke verwijdering van de mamma kan worden beperkt, is een 'opbrengst' waaraan men niet mag voorbijgaan.

Bevolkingsonderzoek ja, bevolkingsonderzoek, neen?

Het is nog te vroeg hierover een uitspraak te doen. De hier behandelde projecten hebben tot doel na te gaan hoe groot de winst van het in het kader van een bevolkingsonderzoek toepassen van deze methode van vroege diagnostiek is. Men kan prioriteiten pas gaan afwegen wanneer deze winst is gekwantificeerd. Het zou goed zijn indien degenen die verantwoordelijk zijn voor het nemen van een dergelijke beslissing er nu reeds hun gedachten over laten gaan waar zij de grens zouden willen trekken.

Hoe groot de bijdrage van het toepassen van deze methode in de curatieve sector bedraagt ten aanzien van de sterfte aan mammacarcinoom, is een vraag van een geheel andere orde. Om daar een antwoord op te kunnen geven zou *onder meer* een aan de persoon gebonden registratie van gemaakte mammogrammen moeten worden bijgehouden.

Nawoord

In dit artikel is geen aandacht besteed aan vergroting van de kennis over de natuurlijke historie van het mammacarcinoom. 'Population-based screening' is evenwel bij uitstek geschikt om hier meer inzicht in te krijgen. Een interdisciplinaire benadering is daarbij vereist.

Evenmin is aandacht besteed aan de economische aspecten; dat vereist een aparte studie binnen het onderzoek. Voor de bepaling van het efficiëntste model betreffende onder meer de lengte van het interval tussen twee onderzoeken of het aantal onderzoeken per vrouw kan een computersimulatiestudie hulp bieden. ■

Graag wil ik J. J. Rombach en F. de Waard bedanken voor hun adviezen en kritiek bij het schrijven van dit artikel. Ook wil ik niet nalaten alle collegae in Utrecht en omgeving die hun medewerking verlenen aan het DOM-project langs deze weg nogmaals mijn dank te betuigen.

Literatuur

1. Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen naar doodsoorzaak, leeftijd en geslacht, Serie A1.
2. The Cancer Registry of Norway, Survival of cancer patients. Cases diagnosed 1968-1975. Oslo, 1982.
3. Shapiro S, Strax Ph, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. JAMA, 1971; Vol. 215: 1777-85.
4. Prorok PC, Hankey BF, Bundy BN. Concept and problems in the evaluation of screening programs. J. Chron Dis 1981; Vol. 34: 159-71.
5. Habbema JDF. Persoonlijke mededeling WEON-bijeenkomst Nijmegen, 7 juli 1982.
6. Shapiro S, Venet W, Strax Ph, Venet L, Roeser R. Ten-to-fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. JNCI 1982; Vol. 69: 349-55.
7. Jong W de. Bevolkingsonderzoek op borstkanker in Leiden 1975. Dissertatie Leiden 1979.
8. Andersson I. Mammographic screening for breast carcinoma, a cross-sectional randomized study of 45-69 year old women. Dissertation Lundy University, Malmö, Sweden, 1980.
9. Tabár L, Gad A. Screening for breast cancer: The Swedish Trial. Radiology 1981; Vol. 138: 219-22*
10. Fitzgerald M, White DR, White E, Young J. Mammographic practice and dosimetry in Britain. Br J Radiol 1981; 54: 212-20.
11. Hammerstein GR, Miller DW, White DR, Masterson ME, Woodard HQ, Laughlin JA. Absorbed radiation dose in mammography. Radiology 1979; 130: 485-91.
12. Bakker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project: Five-Year Summary Report. Ca-A Cancer Journal for Clinicians 1982; Vol. 32: 194-225.
13. Waard F de, Collette HJA, Rombach JJ. Het DOM-project voor de vroege opsporing van borstkanker 1975-1980. Utrecht: Preventicon, 1982.
14. Hendriks JHCL. Population Screening for Breast cancer by means of mammography in Nijmegen, 1975-1980. Dissertatie Nijmegen 1982.
15. Rombach JJ. Breast Cancer Screening, results and implications for diagnostic decision making. Dissertatie Utrecht 1980.
16. Honing C. Psychosociale implicaties van een screeningsonderzoek. Voordracht gehouden op de 21ste oncologiebijeenkomst, 3 april 1981.