

Borstkankerscreening voor vrouwen boven de 50 jaar

P.H.M. PEETERS

De medische literatuur laat vrij overtuigend een gunstig effect van borstkankerscreening zien voor vrouwen boven de 50 jaar. Geen enkele combinatie van risicofactoren lijkt echter in staat om een groep vrouwen met een substantieel verhoogd risico op eenduidige wijze te isoleren. Voor vrouwen jonger dan 50 jaar, ook wanneer zij een verhoogd risico hebben, is op basis van de huidige kennis geen uitspraak te doen over nut en frequentie van screenen. De voorspellende waarde van een mammografische verwijzing kan tijdens de eerste ronde rond de 30-40 procent liggen. Tijdens vervolgonderzoeken moet de VW+, zeker voor een biopsie-advies, 60-70 procent kunnen bedragen. De levensverwachting van de Nederlandse vrouw zal door borstkankerscreening niet noemenswaard toenemen; wel zal de levensverwachting van een aantal borstkankerpatiënten aanmerkelijk stijgen. Sterftedaling als gevolg van het bevolkingsonderzoek zal pas zeer geleidelijk zichtbaar worden: rond 2015 wordt een stabiele sterftereductie van 16 procent verwacht.

Peeters PHM. Borstkankerscreening voor vrouwen boven de 50 jaar. Huisarts Wet 1991; 34(5): 209-14.

Mw. Dr. P.H.M. Peeters, Vakgroep Algemene Gezondheidszorg en Epidemiologie, Rijksuniversiteit te Utrecht, Radboudkwartier 261-263, 3511 CK Utrecht.

Een Engelse versie van dit artikel werd gepubliceerd als: Peeters PHM, Verbeek ALM, Zielhuis GA, et al. Breast cancer screening in women over age 50. A critical appraisal. Acta Radiol 1990; 31: 225-31.

Inleiding

In Nederland zullen 7 tot 10 van elke 100 vrouwen geconfronteerd worden met borstkanker. Met de huidige overlevingscijfers zal ten minste 35 procent van de vrouwen met een invasieve afwijking overlijden als gevolg van hun ziekte. De laatste tientallen jaren neemt borstkanker onder de Nederlandse vrouwen de eerste plaats in bij de sterfte ten gevolge van kanker: ongeveer 20 procent van alle kankersterfte is een gevolg van borstkanker.¹

Hoewel vele risicofactoren van de ziekte bekend zijn,² bestaan nog geen methoden om het optreden van borstkanker te voorkomen. Wel lijkt voldoende overtuigend aangetoond dat vroege detectie van de aandoening tot een lagere sterfte kan leiden. In Utrecht en Nijmegen wordt nu vijftien jaar gescreend op borstkanker met behulp van mammografisch onderzoek, terwijl sinds het advies van de Gezondheidsraad uit 1987³ op vele andere plaatsen in het land screeningsprojecten zijn gestart.

In dit artikel worden de belangrijkste aspecten van screening op borstkanker belicht.

Gunstige effecten

Vrij algemeen wordt aanvaard dat screening met behulp van mammografie kan leiden tot vermindering van de borstkankersterfte.⁴ Het overtuigendste bewijs is afkomstig van twee gerandomiseerde proefbevolkingsonderzoeken: de veel geciteerde HIP-studie (Health Insurance Plan) in Greater New York, die is gestart in 1963, en de Zweedse W&E (Two-County) trial, gestart in 1977. Deze onderzoeken toonden een reductie aan in de borstkankersterfte van respectievelijk 30 procent en 40 procent bij vrouwen boven de 50 jaar die screening kregen aangeboden.^{5 6}

In 1988 verscheen het resultaat van de UK-trial in Groot-Brittannië. Voor dit onderzoek werden tussen 1979 en 1981 meer dan 45 duizend vrouwen van 45-64 jaar voor de eerste keer uitgenodigd voor een klinisch en een mammografisch onderzoek. Aansluitend vond jaarlijks klinisch onderzoek plaats met om het jaar een mammografie. Deze – niet-gerandomiseerde – stu-

die toonde na zeven jaar een daling van 20 procent in de sterfte aan borstkanker.⁷ Hoewel dit resultaat net niet statistisch significant was, is het in overeenstemming met de hypothese dat screening een waardevolle sterftereductie kan bewerkstelligen.

Kort na de UK-trial deden twee nieuwe 'negatieve' resultaten veel stof opwaaien: de gerandomiseerde Malmö-trial in Zweden leidde tot een sterftedaling van 4 procent na 8,8 jaar follow-up voor vrouwen boven de 45 jaar,⁸ en in de gerandomiseerde Edinburgh-studie (een onderdeel van de verder niet-gerandomiseerde UK-trial) werd na zeven jaar 'slechts' een sterftedaling van 17 procent waargenomen voor vrouwen van 45-64 jaar.⁹ Bij de interpretatie van deze uitkomsten moet echter rekening worden gehouden met twee vormen van 'verdunding' van het bereikbare verschil in sterfte. Bij dit soort gerandomiseerd onderzoek vindt een vergelijking plaats van de sterfte van degenen die wél en de sterfte van degenen die niet zijn uitgenodigd voor het mammografisch onderzoek. Vrouwen die een uitnodiging afslaan, verdunnen het bereikbare verschil. De opkomst in Edinburgh bedroeg slechts 60 procent. Omgekeerd had de Zweedse (niet-gescreende) controlegroep een hoge graad van eerder mammografisch onderzoek (24 procent van alle vrouwen waren mammografisch onderzocht), waardoor het uiteindelijk te behalen effect eveneens werd verdund. In beide 'negatieve' studies werd overigens wél een effect gevonden in de leeftijdsgroep >55 jaar: overeenkomstig alle eerdere onderzoeken werd een daling van de sterfte aan borstkanker gevonden, dit keer van 20 procent.

Niet-gerandomiseerd onderzoek vond plaats in Utrecht en Nijmegen en in Florence (Italië). Op basis van een patiënt-controle onderzoek werd in deze drie projecten een daling van de sterfte aan borstkanker gevonden van 30 tot 50 procent.¹⁰⁻¹² In dit type onderzoek wordt de sterfte bij gescreende personen vergeleken met de sterfte bij een niet-gescreende groep: uit deze opzet zijn de wat sterkere effecten op de borstkankersterfte verklaarbaar.

Hoewel een niet-gerandomiseerde onderzoeksofzet onderhevig kan zijn aan verschillende vormen van vertekening, suggereert het feit dat de resultaten die in dezelfde richting wijzen als de uitkomsten van gerandomiseerd onderzoek, een reëel positief effect ten gevolge van screening.

Bij vrouwen onder de 50 jaar werd tot op heden slechts eenmaal een gunstig effect gevonden (in de HIP-trial), dat bovendien pas na langere tijd zichtbaar werd.¹³ De overige screeningsprojecten waarvoor vrouwen onder de 50 jaar werden uitgenodigd, lieten geen beschermend effect van screening zien. Mogelijk waren de negatieve resultaten een gevolg van te korte follow-up perioden en wellicht moet het mammografisch onderzoek frequenter en/of agressiever worden uitgevoerd om een effect in deze leeftijdsgroep te kunnen bewerkstelligen.^{8 12 14-17} Bij vrouwen onder de 50 jaar zijn de mammogrammen immers vanwege het vaak dichte parenchymweefsel veel moeilijker te beoordelen. Ook is gesuggereerd dat een hogere groeisnelheid van premenopauzale borstkanker noodzaakt tot frequenter screenen. Een goed gerandomiseerd onderzoek in een grote populatie jonge vrouwen zou noodzakelijk zijn om hierover zinvolle uitspraken te kunnen doen.

Hoewel een daling in de borstkankersterfte van 30-50 procent aanzienlijk is, zal de totale sterfte onder gescreende vrouwen nauwelijks veranderen.^{18 19} De borstkankersterfte is immers verantwoordelijk voor slechts ongeveer 5 procent van de totale sterfte. In de HIP-studie en de Zweedse W&E-trial werd deze zeer geringe daling in de totale sterfte (ongeveer 1 procent) inderdaad na ongeveer zeven jaar screenen onder gescreende vrouwen waargenomen.^{13 20} Uiteindelijk zullen de totale sterfecijfers in de gescreende en de niet-gescreende groep altijd aan elkaar gelijk worden (omdat iedereen komt te overlijden), onafhankelijk van een effect van screening.

Ook is de mogelijkheid gesuggereerd, dat een daling in de borstkankersterfte gecompenseerd zou kunnen worden door sterfte ten gevolge van andere aandoeningen,^{21 22} omdat het ontstaan van borstkanker geassocieerd kan zijn met de ontwikke-

ling van andere kanker, zoals kanker van endometrium, colon en ovarium.² Vrouwen die anders aan borstkanker zouden overlijden, gaan volgens deze redenering nu dood aan de gevolgen van een andere vorm van kanker. *Skrabanek* meende door follow-up van patiënten met borstkanker in een gescreende en een ongescreende populatie inderdaad een hogere totale sterfte aan te tonen onder de gescreende borstkankerpatiënten.²¹ Deze vergelijking bleek echter incorrect, omdat gescreende borstkankerpatiënten zowel eerder in de tijd als in een eerdere fase van de ziekte worden gediagnostiseerd, hetgeen resulteert in meer persoonsjaren follow-up. Een correcte analyse toonde noch in de W&E-trial,²⁰ noch in de HIP^{13 23} oversterfte aan onder gescreende borstkankerpatiënten.

Een ander punt van kritiek richt zich op een mogelijk te korte follow-up. Na zes tot acht jaar screenen zou de borstkankersterfte in de gescreende populatie inderdaad lager zijn, maar dit zou slechts een tijdelijk gunstig effect zijn. De HIP-trial laat echter zelfs na 15-18 jaar nog een gunstig resultaat zien.¹³

Er is ook discussie gaande over de vraag of het uiteindelijke effect van screening wel zo hoog zal zijn als de tot nu toe geconstateerde effecten, omdat er aanwijzingen zijn dat de tegenwoordig gediagnostiseerde borstkanker al kleiner in doorsnede is dan in de jaren zestig en zeventig, zelfs buiten een screeningsprogramma.²⁴ Mogelijk is in Nederland de tumorgrootte al tot zo'n gunstig niveau gedaald,²⁵ dat de prognose van borstkankerpatiënten die buiten de georganiseerde screening worden gediagnostiseerd, al zo sterk is verbeterd dat de impact van screening nog maar gering kan zijn. Uitsluitend toekomstig onderzoek zal de consequentie van deze daling in tumorgrootte op borstkankersterfte en screeningseffect kunnen aantonen.

Stralingsgevaar

Toen *Bailar* in 1976 suggereerde dat bevolkingsonderzoek met mammografie een groot aantal borstkankers zou kunnen induceren, werd screening in de Verenigde Staten uiterst impopulair.²⁶ De stralingsdo-

sis die wordt gebruikt bij mammografisch onderzoek, is sinds de HIP-studie echter substantieel gedaald: van 77 mGy in de HIP-trial naar 4,7 mGy voor 'film-screen'-mammografie.^{27 28} Met de huidige methoden is de dosering zelfs gemiddeld niet meer dan 1,2 mGy.²⁹

De cumulatie van doses straling gedurende het leven als gevolg van screening om de twee jaar tussen 50 en 70 jaar ligt ergens tussen de 10 en 20 mGy.³⁰ Het risico is het hoogste voor vrouwen die bestraald worden in hun adolescentie.³¹⁻³³ Het berekende extra risico op borstkanker ten gevolge van screening om de twee jaar tussen de 50 en 70 jaar bedraagt 5 per 10.000,²⁷ hetgeen bij het natuurlijke risico van 7 tot 10 op de 100 vrijwel verwaarloosbaar is.³⁴

In 1986 werd een nieuw dosis berekeningssysteem ingevoerd voor de geschatte stralingsexpositie bij atoomexplosies. Dit systeem geeft over het algemeen iets lagere uitkomsten voor de geschatte expositie, waardoor het nadelig gevolg van straling iets hoger wordt geschat. Het blijft daarom noodzakelijk te streven naar optimale afbeeldingstechnieken met een minimale stralenbelasting.^{35 36}

'Onnodige' biopsieën

In een aantal gevallen worden tijdens screeningsonderzoek mammografisch voor carcinoom verdachte afwijkingen ontdekt, die bij klinisch en/of histologisch onderzoek niet maligne blijken te zijn. Deze 'fout-positieve' mammografie-uitslagen leiden in een aantal gevallen tot biopsieën, die achteraf beschouwd niet nodig waren geweest. Zij vormen een belasting van betreffende vrouwen en leiden tot extra financiële kosten.³⁷

Omdat niet alle vrouwen met een verdacht screenings-mammogram een biopsie ondergaan, zal de voorspellende waarde (VW+) van een biopsie-advies, gedefinieerd als het percentage vrouwen met borstkanker van het totaal aantal verrichte biopsieën, over het algemeen hoger zijn dan de VW+ van een verdacht screenings-mammogram.³⁸ De VW+ van de screeningstest is, behalve van de sensitiviteit en specificiteit (de kwaliteit) van de screening zeer sterk afhankelijk van de frequentie waarin

borstkanker in de gescreende populatie vóórkomt. Dit maakt het moeilijk om voorspellende waarden met elkaar te vergelijken. Het vóórkomen van borstkanker is immers sterk afhankelijk van de leeftijdsverdeling van de gescreende vrouwen. Screening van vrouwen met een hoger kankerrisico (bijvoorbeeld oudere vrouwen) levert daarom altijd relatief hogere VW+-waarden op en relatief gezien dus minder 'onnodige' biopsieën. Verder is de validiteit van mammografie afhankelijk van de techniek van screening, mammografische apparatuur, en kennis en ervaring van het screeningsteam.

In enkele screeningprogramma's werden zeer lage voorspellende waarden (<20 procent) gemeld,³⁹⁻⁴² maar hier ging het bijna altijd om screening van jonge vrouwen (<50 jaar). In de Verenigde Staten wordt over het algemeen een hoge sensitiviteit nagestreefd, ten koste van de specificiteit. Achtergrond hiervan is de angst voor schadeclaims van vrouwen met borstkanker ná een voorafgaand niet-verdacht screeningsonderzoek.⁴³ Een dergelijke aanpak leidt ook tot een lage VW+.

De meeste screeningsprogramma's rapporteerden veel hogere voorspellende waarden, variërend van 35 tot 80 procent.⁴⁴⁻⁴⁸ De Zweedse W&E-trial, die tot 30 procent sterftereductie leidde, had voorspellende waarden van 60 à 70 procent voor biopsie-adviezen.⁴⁵

Bij de interpretatie van de waarde van de VW+ moet ook het aantal intervalcarcinomen worden betrokken. Deze carcinomen zijn gediagnostiseerd in het tijdsinterval (meestal twee jaar) tussen een negatief screeningsonderzoek en het volgende geplande screeningsonderzoek. Het streven naar hoge waarden voor de VW+ door alleen voor carcinoom uiterst verdachte afwijkingen door te sturen voor klinisch onderzoek, kan immers ten koste gaan van de sensitiviteit en dus leiden tot een groot aantal intervalcarcinomen. In Nijmegen bedroeg de 'intervalkankerrate' (in een interval van twee jaar voor vrouwen boven de 50 jaar) gemiddeld 2 per 1.000 gescreende vrouwen, terwijl de voorspellende waarde voor screeningsmammografie en biopsieadvies gemiddeld respectievelijk 45 procent en 63 procent bedroegen.⁴⁸

'Overdiagnose en overbehandeling'

Het begrip 'overdiagnose en overbehandeling' heeft betrekking op de gevallen waarin een bij screening ontdekte en vervolgens behandelde borstkanker in een situatie zonder screening nooit ontdekt (en dus ook nooit behandeld) zou zijn. *Morrison* onderscheidt twee vormen van overdiagnose (en behandeling).⁴⁹

De eerste vorm ontstaat door sterfte door een andere oorzaak dan borstkanker in de *lead time*-periode. Omdat borstkanker door middel van screening gemiddeld 1-4 jaar eerder wordt gediagnostiseerd dan in de symptomatische situatie,^{50 51} betekent sterfte in deze periode overdiagnostiek van borstkanker. Gezien de vrij korte *lead time*-periode zal het gevaar van overdiagnose in deze vorm relatief klein zijn. In een computer-gesimuleerd screeningsprogramma voor vrouwen van 50-70 jaar, met een screeningsinterval van twee jaar zou de overdiagnose 3-4 procent bedragen.⁵²

De tweede vorm van overdiagnose is een gevolg van de mogelijke detectie van zogenaamde minimale afwijkingen, die nooit tot het klinisch invasieve stadium zouden doorgroeien en dus zonder screening ongediagnostiseerd zouden blijven. Zo bedraagt het percentage intraductaal carcinomen (duct carcinomen *in situ*, DCIS) van het totaal aantal borstcarcinomen 10-20 procent in een screeningssituatie,⁵³ terwijl dit slechts 3-5 procent is in een situatie zonder screening.^{54 55} In enkele kleine retrospectieve studies werd gesuggereerd dat 30-70 procent van patiënten met DCIS, die waren 'behandeld' met uitsluitend een biopsie, na 15-20 jaar follow-up geen borstkanker had ontwikkeld.⁵⁴⁻⁵⁷

De mate waarin overdiagnose (en overbehandeling) bestaat, kan geëvalueerd worden in screening-trials. Hierbij dienen geen cumulatieve aantallen borstkanker in interventie- en controlegroep met elkaar vergeleken te worden.²¹ Als gevolg van de *lead time* zal immers in de interventiegroep een hogere cumulatieve incidentie van borstkanker moeten bestaan. Er zijn twee manieren om dit probleem te omzeilen.

In de eerste plaats moeten na het stoppen

van de screening de cumulatieve aantallen borstkanker in de interventie- en de controlegroep aan elkaar gelijk worden. In de HIP-studie, het enige project dat is gestopt, is dit inderdaad na één à twee jaar gebeurd.⁵⁸ Maar sinds de HIP-trial is het mammografisch vermogen om minimale laesies aan te tonen, toegenomen en daarmee mogelijk het risico op overdiagnose.

Een tweede manier om overdiagnose te evalueren is aantallen borstkanker in interventie- en controlegroep te vergelijken en daarbij de eerste jaren van screening (prevalentie) uit te sluiten. De W&E-trial toonde een hogere incidentierate in de interventiegroep voor vrouwen van 40-49 jaar, terwijl de incidentierate voor vrouwen van 50-59 jaar in de interventiegroep gelijk was aan de incidentierate in de controlegroep.⁵⁹ Ook in het Nijmeegse screeningsproject kon in vergelijking met Arnhem geen verschil in borstkanker-incidentie worden aangetoond.⁶⁰ In de UK-trial bleef de incidentie in de gescreende populatie echter hoger.⁷

De thans beschikbare gegevens duiden vooralsnog niet in de richting van een belangrijke mate van overdiagnose.

Intervalkanker

Intervalcarcinomen zijn carcinomen die na een negatief screeningsonderzoek worden gediagnostiseerd in het tijdsinterval vóór het volgende geplande screeningsonderzoek. Hoewel gesuggereerd werd dat intervalcarcinomen mogelijk agressieve tumoren zijn die snel groeien en een slechte prognose hebben, blijkt de overleving van patiënten met een intervalkanker gelijk te zijn aan de overleving van borstkankerpatiënten die worden gediagnostiseerd buiten een screening-setting.^{61 62}

Het aantal intervalcarcinomen dat gediagnostiseerd wordt, is sterk afhankelijk van de leeftijd van de gescreende vrouwen. De ratio 'screendetected' kanker / 'intervalkanker' bedraagt 1:1 voor vrouwen jonger dan 50, en 3:1 voor vrouwen ouder dan 50 jaar in een interval van twee jaar.⁶² Dit is een van de redenen waarom gepropageerd is screening voor jongere vrouwen frequenter dan om de twee jaar uit te voeren.^{16 17} De kans op borstkanker vóór het volgende

screeningsonderzoek, twee jaar na een gunstig (niet-verdacht) screeningsmammogram, ligt voor vrouwen boven de 50 jaar rond de 2 promille.⁴⁸

Ongeveer een derde van alle intervalcarcinomen blijkt bij revisie 'min of meer' gemist tijdens het voorgaande screeningsonderzoek (technische en/of beoordelingsfouten).⁶²⁻⁶³ Het optreden van intervalkanker is echter niet alleen een gevolg van foute screeningsprocedures. De helft van alle intervalcarcinomen is op het voorgaande screeningsmammogram (ook achteraf) niet te zien.⁶² Dit betekent dat zij ofwel volledig gemaskeerd werden tijdens het voorgaande onderzoek, ofwel sindsdien 'nieuw' (dat wil zeggen: tot boven de detectiedrempel) gegroeid zijn. Mogelijk zou een deel van deze intervalcarcinomen eerder gedetecteerd kunnen worden door middel van frequentere screenen.

Van alle intervalcarcinomen is 15 procent noch op het voorafgaande screeningsmammogram, noch bij diagnose op het mammogram te zien (radiologisch occult).⁶² Occulte tumoren komen vaker voor bij vrouwen onder de 50 jaar. Het gaat dan vaak om intraductale of lobulair invasieve carcinomen. Zonder calcificaties zijn deze vormen van borstkanker vrijwel niet te ontdekken in dicht parenchymweefsel.⁶⁴

Beschouwing

De medische literatuur laat vrij overtuigend een gunstig effect van screening zien voor vrouwen boven de 50 jaar. Veel onderzoek is gedaan naar de mogelijkheid van het identificeren van vrouwen met een verhoogd borstkanker risico (high risk group screening). Geen enkele combinatie van risicofactoren lijkt echter in staat om een groep vrouwen met een substantieel verhoogd risico op eenduidige wijze te isoleren. Het lijkt dan ook niet aanvaardbaar vrouwen met een verhoogd risico (bijvoorbeeld een positieve familie-anamnese) een ander screeningsprogramma aan te bieden dan het reguliere programma.⁶⁵⁻⁶⁷

Voor vrouwen jonger dan 50 jaar, ook wanneer zij een verhoogd risico hebben, is thans geen uitspraak te doen over nut en frequentie van screenen. Onderzoek in deze richting zou zeker wenselijk zijn.

De voorspellende waarde van een mammografische verwijzing kan tijdens de eerste ronde rond de 30-40 procent liggen. Tijdens vervolgonderzoeken moet de VW+, zeker voor een biopsie-advies, 60-70 procent kunnen bedragen, wat resulteert in een minimum aantal 'onnodige biopsieën'. Deze hoge voorspellende waarden mogen niet ten koste gaan van een onevenredig hoog aantal intervalcarcinomen. Hiervoor is training van betrokken radiologen, patholoog-anatomen, chirurgen en radiologisch laborantes noodzakelijk.⁶⁸⁻⁶⁹ Een regionaal dekkende kankerregistratie is eveneens onontbeerlijk.

Financiële aspecten werden in een groot landelijk gecoördineerd onderzoek geëvalueerd.⁷⁰ Daarin werden de kosten van NLG 7.650 per gewonnen levensjaar acceptabel geacht.

Huisartsen dienen van de (neven)effecten van screening op de hoogte te zijn. Zij oefenen invloed uit op de mening van vrouwen ten aanzien van al of niet deelname aan bevolkingsonderzoek en daarmee beïnvloeden zij opkomstpercentages en het uiteindelijk te behalen effect. De huisarts zal ook de persoon zijn met wie de vrouw na een verdacht screeningsmammogram het eerste contact heeft. Opvang en begeleiding van vrouwen met positieve en fout-positieve screeningsuitslagen rusten in zijn handen. Verder blijft alertheid van de huisarts (en de vrouw) gewenst wanneer klachten optreden, ook wanneer de vrouw regelmatig deelneemt aan het bevolkingsonderzoek. Duidelijke richtlijnen voor de huisarts in de situatie van een bevolkingsonderzoek naar borstkanker zijn onlangs in een NHG-standaard geformuleerd.⁷¹

Voor het slagen van het bevolkingsonderzoek is samenwerking binnen verschillende gelederen van de gezondheidszorg vereist. De levensverwachting van de Nederlandse vrouw zal door deze actie niet noemenswaard toenemen; wel zal de levensverwachting van een aantal borstkankerpatiënten aanmerkelijk stijgen. Sterftedaling als gevolg van het bevolkingsonderzoek zal pas zeer geleidelijk zichtbaar worden: rond 2015 wordt een stabiele sterftereductie van 16 procent verwacht.⁷⁰ Dit betekent voor Nederland dat 700 vrouwen min-

der aan borstkanker zullen overlijden dan het geval zou zijn zonder bevolkingsonderzoek.

Tussentijdse kritische evaluatie van effecten en neveneffecten blijft op zijn plaats.

Dankbetuiging

Met dank aan Mw. C. Collette, huisarts, en Mw. Prof. H.J.A. Collette, arts-epidemioloog, voor hun commentaar.

Literatuur

- 1 Van Bon-Martens MJH, Verbeek ALM, Peeters PHM, Luning P, Werre JM. Een overzicht van de epidemiologie van borstkanker in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 287-91.
- 2 Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. Epidem Rev 1979; 1: 74-109.
- 3 Gezondheidsraad. De vroege opsporing van borstkanker. 's Gravenhage 1987.
- 4 Day NE, Miller AB. Conclusions on screening for breast cancer. In: Day NE, Miller AB, eds. Screening for breast cancer. Toronto: Huber, 1988: 1-2.
- 5 Shapiro S, Venet W, Strax Ph, Venet L, Roeser R. Ten-to-fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1982; 69: 349-55.
- 6 Tabár L, Fagerberg CJG, Gad A, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Lancet 1985; i: 829-32.
- 7 UK Trial of early detection of breast cancer group. First results on mortality reduction in the UK trial of early detection of breast cancer. Lancet 1988; ii: 411-6.
- 8 Andersson I, Aspegren K, Janson L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. Br Med J 1988; 297: 943-8.
- 9 Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. Lancet 1990; i: 241-6.
- 10 Collette HJA, Day NE, Rombach JJ, De Waard F. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study. Lancet 1984; i: 1224-6.
- 11 Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R, Mravunac M, Day NE, Sturmans F. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. Lancet 1984; i: 1222-4.

- ¹² Palli D, Rosselli Del Turco M, Buiatti E, et al. A case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy). *Int J Cancer* 1986; 38: 501-4.
- ¹³ Shapiro S, Venet W, Strax Ph, Venet L. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the Health Insurance Plan (HIP) of Greater New York study. In: Day NE, Miller AB, red. *Screening for breast cancer*. Toronto: Huber, 1988; 3-15.
- ¹⁴ Bailar JC. Mammography before age 50 years? *JAMA* 1988; 259: 1548-9.
- ¹⁵ Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R, Mravunac M, Sturmans F. Mammographic screening and breast cancer mortality: age-specific effects in the Nijmegen project, 1975-1982. *Lancet* 1985; i: 865-6.
- ¹⁶ Tabár L, Fagerberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987; 55: 547-51.
- ¹⁷ Moskowitz M, Gartside PS. Evidence of breast cancer mortality reduction: aggressive screening in women under age 50. *Am J Roentgenol* 1982; 138: 911-6.
- ¹⁸ Wright ChJ. Breast cancer screening: a different look at the evidence. *Surgery* 1986; 100: 594-8.
- ¹⁹ Skrabanek P. The debate over mass mammography in Britain. The case against. *Br Med J* 1988; 297: 971-2.
- ²⁰ Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Comm Health* 1989; 43: 107-14.
- ²¹ Skrabanek P. Breast cancer screening. *Lancet* 1985; ii: 941.
- ²² Tijnstra Tj. Nut screening op borstkanker onduidelijk. *Med Contact* 1989; 44: 323-6.
- ²³ Aron JL, Prorok PhC. An analysis of the mortality effect in a breast cancer screening study. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 36-43.
- ²⁴ Day NE, Miller AB. General discussion. In: Day NE, Miller AB, red. *Screening for breast cancer*. Toronto: Huber, 1988: 119-21.
- ²⁵ Coebergh JWW, Crommelin MA, Kluck HM, Van Beek M, Van der Horst F, Verhagen-Teulings MTh. Borstkanker in Zuidoost-Noord-Brabant en in Noord-Limburg; beloop van incidentie en vervroeging van diagnose in een niet-gescreende vrouwelijke bevolking, 1975-86. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 760-5.
- ²⁶ Bailar JC. Mammography: a contrary view. *Ann Intern Med* 1976; 84: 77-84.
- ²⁷ Boice JD. The danger of x-rays; real or apparent? *N Engl J Med* 1986; 315: 828-30.
- ²⁸ Howard J. Using mammography for cancer control: an unrealized potential. *CA- a cancer journal for clinicians* 1987; 27: 33-48.
- ²⁹ Gohagan JK, Darby WP, Spitznagel EL, Monsees BS, Tome AE. Radiogenic breast cancer effects of mammographic screening. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 71-6.
- ³⁰ Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315: 810-5.
- ³¹ Baral E, Larsson LE, Mattsson B. Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer* 1977; 40: 2905-10.
- ³² Boice JD, Land CE, Shore RE, Norman JE, Tokunaga M. Risk of breast cancer following low-dose radiation exposure. *Radiology* 1979; 131: 589-97.
- ³³ UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Report to the General Assembly, with annexes. United nations, New York 1986.
- ³⁴ Feig SA. Radiation risk from mammography: is it clinically significant? *Am J Roentgenol* 1984; 143: 469-72.
- ³⁵ Feig SA, Ehrlich SM. Estimation of radiation risk from screening mammography: recent trends and comparison with expected benefits. *Radiology* 1990; 174: 638-74.
- ³⁶ Richardson RB. Past and revised risk estimates for cancer induced by irradiation and their influence on dose limits. Review article. *Brit J Radiol* 1990; 63: 235-45.
- ³⁷ Fentiman IS. Pensive women, painful vigils: consequences of delay in assessment of mammographic abnormalities. *Lancet* 1988; i: 1041-2.
- ³⁸ Rombach JJ. Periodic breast cancer screening with single oblique-view mammography. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 1.
- ³⁹ Baker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Projects: five-year summary report. *CA- a cancer journal for clinicians* 1982; 32: 194-256.
- ⁴⁰ Shapiro S, Strax Ph, Venet L. Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations. *JAMA* 1966; 195: 731-8.
- ⁴¹ Baines CJ, Miller AB, Wall C, et al. Sensitivity and specificity of first screen mammography in the Canadian national breast screening study: a preliminary report from five centers. *Radiology* 1986; 160: 295-8.
- ⁴² Chamberlain J, Clifford RE, Nathan BE, Price JL, Burn IAN. Repeated screening for breast cancer. *J Epidemiol Comm Health* 1984; 38: 54-7.
- ⁴³ Kopans DB, Swann CA. Observation on mammographic screening and false-positive mammograms. *Am J Roentgenol* 1988; 150: 785.
- ⁴⁴ Andersson I, Andren L, Hildell J, Linell F, Ljungquist ULF, Pettersson H. Breast cancer screening with mammography. *Radiology* 1979; 132: 273-6.
- ⁴⁵ Tabár L, Gad A. Screening for breast cancer: the Swedish trial. *Radiology* 1981; 138: 219-22.
- ⁴⁶ Thomas BA, Price JL, Boulter PS. The Guildford breast screening project. *Clin Oncol* 1983; 9: 121-9.
- ⁴⁷ De Waard F, Collette HJA, Rombach JJ, Baanders-van Halewijn EA, Honing C. The DOM-project for the early detection of breast cancer, Utrecht, The Netherlands. *J Chronic Dis* 1984; 37: 1-44.
- ⁴⁸ Van Bon-Martens MJH, Peeters PHM, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland H, Mravunac M. Waargenomen effecten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nijmegen in de periode 1975-1986. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 291-5.
- ⁴⁹ Morrison AS. Screening in chronic disease. Monographs in epidemiology and biostatistics. New York: Oxford University Press, 1985: Vol 7, Ch3.
- ⁵⁰ Moskowitz M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986; 161: 37-41.
- ⁵¹ Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 865-86.
- ⁵² De kosten en effecten van bevolkingsonderzoek op borstkanker. Interimrapport. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus University Rotterdam, 1988: 35.
- ⁵³ Schnitt SJ, Silen WS, Sadowsky NL, Connolly JL, Harris JR. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. *N Engl J Med* 1988; 318: 898-903.
- ⁵⁴ Rosen PP, Braun DW, Kinne DE. The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 919-25.
- ⁵⁵ Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Non-invasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980; 192: 139-47.
- ⁵⁶ Betsill WL, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GF. Intraductal carcinoma: long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978; 239: 1863-7.
- ⁵⁷ Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M: Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982; 49: 751-8.
- ⁵⁸ Shapiro S, Venet W, Strax Ph, Venet L, Roeser R. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan: a randomized

- trial with breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 67: 65-74.
- ⁵⁹ Tabár L, Fagerberg CJG, Day NE. The results of periodic one-view mammography screening in a randomized, controlled trial in Sweden. Part 2: Evaluation of results. In: Day NE, Miller AB. red. *Screening for breast cancer*. Toronto: Huber, 1988: 39-44.
- ⁶⁰ Peeters PHM, Verbeek ALM, Straatman H, et al. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography. Results of the Nijmegen programme. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 295-9.
- ⁶¹ Holmberg LH, Tabár L, Adami HO, Bergström R. Survival in breast cancer diagnosed between mammographic screening examinations. *Lancet* 1986; ii: 27-30.
- ⁶² Peeters PHM, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R, Mravunac M, Vooy GP. The occurrence of interval cancers in the Nijmegen screening programme. *Br J Cancer* 1989; 59: 929-32.
- ⁶³ Frisell J, Eklund G, Hellström L, Somell A. Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 9: 219-25.
- ⁶⁴ Holland R, Hendriks JHCL, Mravunac M. Mammographically occult breast cancer. A pathologic and radiologic study. *Cancer* 1983; 52: 1810-9.
- ⁶⁵ Negri E, Decarli A, LaVecchia C, Marubini E. Identification of high risk groups for breast cancer screening by means of logistic models. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 413-8.
- ⁶⁶ Soini I, Hakama M. Failure of selective screening for breast cancer by combining risk factors. *Int J Cancer* 1978; 22: 275-81.
- ⁶⁷ Schechter MT, Miller AB, Baines CJ, Howe GR. Selection of women at high risk of breast cancer for initial screening. *J Chronic Dis* 1986; 39: 253-60.
- ⁶⁸ European Group for breast cancer screening. Screening for breast cancer: recommendations for training. *Lancet* 1988; i: 398.
- ⁶⁹ European Group for Breast Cancer Screening. Screening for breast cancer: examination and reporting of histopathological preparations. *Lancet* 1988; ii: 953.
- ⁷⁰ De kosten en effecten van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Eindrapport. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, EUR. 1990.
- ⁷¹ Beusmans GHMI, De Geus CA, Hinloopen R, Huygen FJA, Kersten-van Beek A, Roelfsema A. NHG-standaard Mammografie. *Huisarts Wet* 1990; 33: 26-32. ■