

- 14 De Koning HJ, Van Ineveld BM, Van Oortmarssen GJ, Boer R, Collette HJA, Verbeek ALM, et al. De kosten en effecten van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Eindrapport. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, 1990.
- 15 Nyström L, Larsson L-G, Wall S, Rutqvist LE, Andersson I, Bjurstam N, et al. An overview of the Swedish randomised mammography trials: total mortality patterns and the representivity of the study cohorts. *J Med Screening* 1996;3:85-7.
- 16 Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Favourable and unfavourable effect on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 17 Kurtz JM. Radiotherapy for early breast cancer: was a comprehensive overview of trials needed? *Lancet* 2000;355:1739-40.
- 18 Höjris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999;354:1415-30.
- 19 Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
- 20 Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.

Herhaalde borstkankerscreening vermindert sterfte wel

Gerben ter Riet, Alphons Kessels, Lucas Bachmann

De discussie over de opbrengst van mammografische borstkankerscreening is ingewikkeld zoals Giard in zijn H&W-commentaar aangaf.¹ Olsen en Gøtzsche kwamen tot de conclusie dat de kwaliteit van een groot deel van de primaire trials veel te wensen overlaat en dat de enige twee correct uitgevoerde trials laten zien dat screenen op borstkanker geen effect heeft.²⁻⁴ Net als Miettinen et al.⁵ vinden wij dat hun analyse niet klopt. Olsen en Gøtzsche gaan ervan uit dat we niet naar borstkankerspecifieke sterfte mogen kijken omdat die uitkomst vertekend zou zijn in het voordeel van screening door misclassificatie van doodsoorzaken. Uit een toename van het aantal aan andere kankers overleden vrouwen – onder de 1295 vrouwen met borstkanker in de gescreende groepen – leiden zij het selectief toewijzen van een andere vorm van kanker als doodsoorzaak bij gescreenden af. Hoewel de Gezondheidsraad lichte vertekening niet uitsluit, wijst hij er in zijn recente rapport op dat de door screening gewonnen *lead time* (periode tussen het moment van detectie door screening

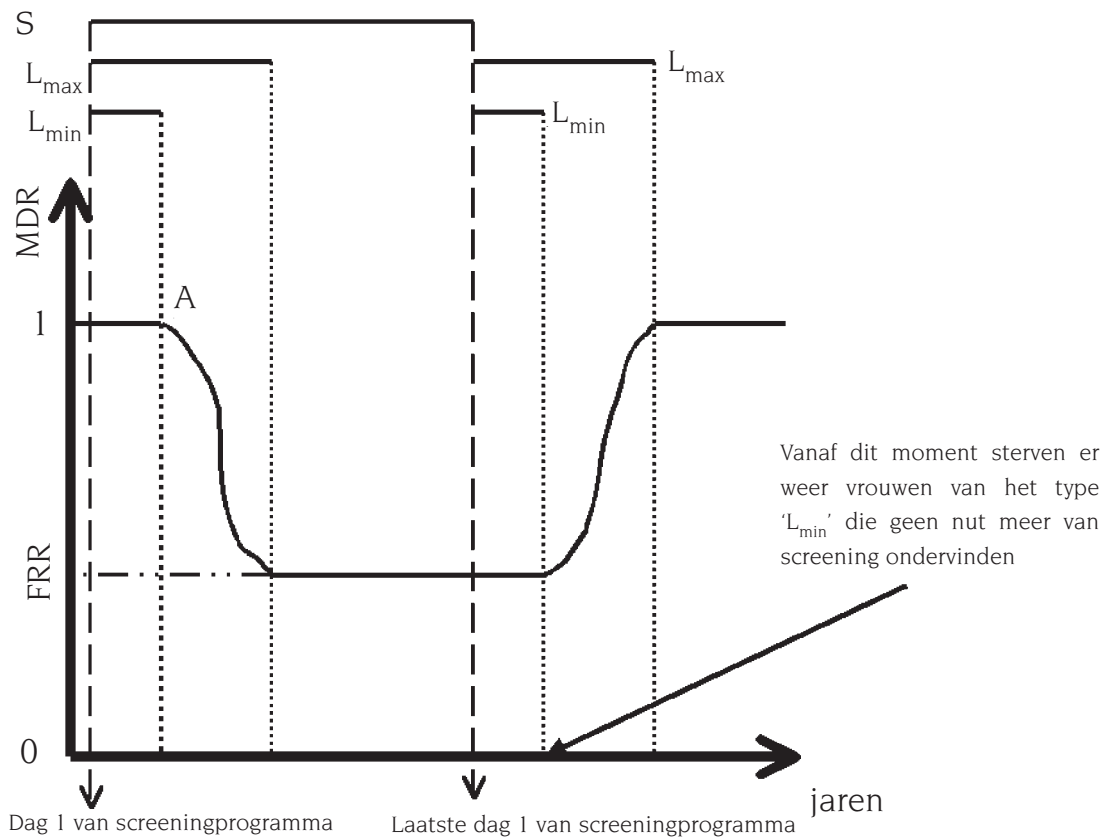
en het hypothetische moment van detectie zonder screening) de risicoperiode om andere vormen van kanker te krijgen vergroot.⁶ Dit verklaart grotendeels de gemeten oversterfte aan andere kankers in de gescreende groepen. Olsen en Gøtzsche houden daar echter geen rekening mee; zij richten zich geheel op de totale sterfte en vinden geen significant verschil in het voordeel van screening. Wel wijzen ze erop dat het aantal geïncludeerde vrouwen in de trials veel te klein is om een effect van screening op borstkanker op de totale sterfte aan te tonen: het effect op sterfte aan borstkanker verzuipt in de relatief grote aantallen sterfgevallen door alle andere oorzaken tezamen. Wij vinden het verschil in borstkankerspecifieke sterfte wel degelijk de enig juiste uitkomstmaat om het effect van screening aan te tonen. In een zeer recente geactualiseerde review van de vier Zweedse trials kozen de onderzoekers ook voor borstkankerspecifieke sterfte als primaire eindmaat.⁷

Er speelt in de statistische analyse van de trials echter nog een ander punt. Het werkelijke effect van screening op de sterfte aan borstkanker wordt pas geleidelijk duidelijk vanaf het moment dat de eerste gescreende vrouw in leven blijft die op dat moment zou zijn gestorven indien ze niet gescreend was. Stel dat door screening een tumor vier jaar eerder wordt ontdekt dan zonder screening het geval was geweest. Stel tevens dat het in de situatie zonder screening twee jaar duurt voordat de vrouw aan deze tumor was gestorven. Dit betekent dat de eerste winst van screening pas zes jaar na screening optreedt (punt A in *figuur 1*). Voor de analyse van de trials betekent dit dat de eerste jaren follow-up (in ons voorbeeld dus de eerste zes jaren) niet in de analyse betrokken

Auteursgegevens

Vakgroep Huisartsgeneeskunde, AMC, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam: G. ter Riet, arts-epidemioloog
 Afdeling Klinische Epidemiologie en Medical Technology Assessment, Academisch Ziekenhuis Maastricht: A.G.H. Kessels, medisch statisticus
 Horten-Zentrum, Universiteit van Zürich, Zürich, Zwitserland: L.M. Bachmann, arts
 Correspondentie: G. ter Riet, e-mail: g.terriet@amc.uva.nl
 Mogelijke belangenverstrengeling: niet aangegeven.

Figuur 1 Het effect van screening op borstkankerspecifieke sterfte



Figuur geïnspireerd door <http://image.thelancet.com/extras/1093web.pdf>. Het effect van screening treedt geleidelijk op na een vertraging; te vroeg staken verhindert realisatie van het maximale effect. Het maximale effect van screening op borstkankerspecifieke sterfte is slechts meetbaar nadat is doorgescreend gedurende een periode S die minstens even lang is als het verschil tussen L_{max} en L_{min} , waarbij L_{min} gelijk is aan het interval tussen het moment van detectie door screening en het moment dat de eerste vrouw blijft leven die zonder screening zou zijn gestorven; denk bijvoorbeeld aan een door screening ontdekte tumor die nog net curatief behandelbaar was, maar die zonder vroege detectie snel tot de dood had geleid. L_{max} is het interval tussen het moment van detec-

tie door screening en het moment dat de laatste vrouw blijft leven die zonder screening zou zijn gestorven; denk bijvoorbeeld aan een door screening ontdekte heel vroege vorm van kanker die zonder vroege detectie pas na vele jaren tot de dood had geleid. MDR is de *mortality density ratio* (ongeveer het relatieve risico, maar met persoonjaren in de noemers), FRR is de *fatality rate ratio*, de grootte van onze interesse (de verhouding tussen de borstkankerspecifieke sterfte in respectievelijk de voor screening uitgenodigde en de daartoe niet-uitgenodigde groep). NB: voorafgaand aan punt A is er geen effect van screening op de borstkankerspecifieke sterfte.

dienen te worden. Heel belangrijk is dat men het maximale effect van de screening eerst ziet nadat men lang genoeg met screenen is doorgedaan. In *figuur 1* wordt dit verduidelijkt.

In de Canadese trials werd het screenen na vier jaar gestopt. Dat is zeer waarschijnlijk te kort om de volle winst van screening te kunnen waarnemen. Deze analysefouten zijn de reden dat Olsen en Gøtzsche zelfs in de twee beste trials op de door hen verfoeide uitkomstmaat 'sterfte door borstkanker' geen effect vinden. De correcte analyse laat na 8-11 jaar follow-up 55% reductie in de sterfte aan borstkanker zien in de door alle partijen als beste gewaardeerde trial: de Malmö-trial. Dit is de enige trial waarbij gegevens zijn gepubliceerd waarbij deze analyse mogelijk is.⁵ Volgens ons zijn Olsen en Gøtzsche voorbarig geweest. Screenen op borstkanker vermindert hoogstwaarschijnlijk de borstkankerspecifieke sterfte wel.

Literatuur

- 1 Giard R. Twijfel aan het nut van borstkankerscreening. *Huisarts Wet* 2002;45:110-2.
- 2 Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34.
- 3 Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
- 4 Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-2. (zie ook de langere versie op <http://image.thelancet.com/lancet/extra/fullreport.pdf>)
- 5 Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, Smith JP, Libby DM, Yankelevitz DF. Mammographic screening: no reliable evidence? *Lancet* 2002;359:404-6. (zie ook de langere versie op <http://image.thelancet.com/extras/1093web.pdf>)
- 6 Gezondheidsraad: Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/02. (verkrijgbaar via <http://www.gr.nl>)
- 7 Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.