

# Verbetermogelijkheden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker

Aan: de minister voor Medische Zorg  
Nr. 2024/04, Den Haag, 12 maart 2024

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>04 Verbetermogelijkheden</b>	<b>27</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>6</b>	4.1 Leeftijdsgrenzen en interval	28
1.1 Aanleiding en adviesaanvraag	7	4.2 Borstdichtheid	37
1.2 Werkwijze	7	4.3 Risicostratificatie	38
1.3 Leeswijzer	7	4.4 Artificiële intelligentie (AI)	43
<b>02 Bevolkingsonderzoek naar borstkanker</b>	<b>9</b>	4.5 Tomosynthese en andere beeldvormende technieken	45
2.1 Cijfers over borstkanker	10	4.6 Deelname	46
2.2 Verloop borstkanker, vroege opsporing en behandeling	10	4.7 Pijn bij mammografie	47
2.3 Landelijk bevolkingsonderzoek	12	<b>05 Preventie van borstkanker</b>	<b>50</b>
2.4 Erfelijke en familiale borstkanker	13	5.1 Risicofactoren voor borstkanker	51
<b>03 Effectiviteit, resultaten, nadelen en nut-risicoverhouding</b>	<b>14</b>	5.2 Rol van de overheid	52
3.1 Effectiviteit	15	<b>06 Advies</b>	<b>53</b>
3.2 Resultaten	19	6.1 Effectiviteit en nut-risicoverhouding	54
3.3 Nadelen	22	6.2 Verbetermogelijkheden	54
3.4 Nut-risicoverhouding	25	6.3 Aanbevelingen	56
		<b>Literatuur</b>	<b>58</b>



# samenvatting

Borstkanker is de meest voorkomende kankersoort bij vrouwen in Nederland. Een op de zeven vrouwen krijgt de diagnose gedurende haar leven en jaarlijks overlijden ongeveer 3.000 vrouwen aan de ziekte. Borstkanker vroegtijdig opsporen verhoogt de kans op overleving. Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker bestaat al meer dan 30 jaar. Recente ontwikkelingen op het gebied van artificiële intelligentie (AI), risicostratificatie en nieuwe beeldvormende technieken bieden mogelijkheden om het bevolkingsonderzoek verder te verbeteren. Tegelijkertijd is de capaciteit voor het maken van mammografieën in het kader van het bevolkingsonderzoek beperkt door personeelstekort en krapte op de arbeidsmarkt.

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd de nieuwe ontwikkelingen in kaart te brengen en te adviseren over mogelijkheden om het bevolkingsonderzoek naar borstkanker te verbeteren gegeven de beschikbare screeningscapaciteit.

## **Bevolkingsonderzoek heeft gunstige nut-risicoverhouding**

In het bevolkingsonderzoek worden vrouwen tussen de 50 en 75 jaar elke twee à drie jaar uitgenodigd om deel te nemen aan borstkankerscreening,

die bestaat uit het maken van röntgenfoto's van de borsten (mammografie). Elk jaar doen ruim 850.000 vrouwen mee aan de screening. Het doel van het bevolkingsonderzoek is sterfte aan borstkanker verminderen en dit doel wordt bereikt. Op basis van modelberekeningen is geschat dat het bevolkingsonderzoek ongeveer 1.300 sterfgevallen aan borstkanker per jaar voorkomt. Ook worden door het bevolkingsonderzoek tumoren vaker in een vroeg stadium opgespoord, waardoor ze beter te behandelen zijn. Nadelen van screening zijn fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, overdiagnose en overbehandeling, en pijn bij mammografie. Het vroegtijdig opsporen van borstkanker en het verminderen van borstkankersterfte weegt volgens de commissie op tegen deze nadelen. De nut-risicoverhouding wordt dan ook als gunstig beoordeeld.

## **Aanpassing screeningsinterval en leeftijdsgrenzen leidt niet tot duidelijke verbetering**

De commissie heeft beoordeeld of het bevolkingsonderzoek verder verbeterd kan worden door aanpassing van de leeftijdsgrenzen van de doelgroep of het screeningsinterval. Deze aanpassingen heeft de commissie steeds beoordeeld gegeven de beschikbare capaciteit van het bevolkingsonderzoek, zoals in de adviesaanvraag werd verzocht.



Op basis van modelleringsonderzoek is te verwachten dat het aanpassen van de startleeftijd, de eindleeftijd en het screeningsinterval ongeveer dezelfde resultaten geeft als het huidige bevolkingsonderzoek wat betreft voorkomen sterfte, gewonnen levensjaren, overdiagnose en QALY's (gewonnen levensjaren in goede gezondheid). Het aantal fout-positieve uitslagen zou toenemen (voornamelijk veroorzaakt door een lagere startleeftijd), wat ongunstig is omdat er dan meer vrouwen worden verwezen naar het ziekenhuis voor vervolgdagnostiek, die belastend is en in alle gevallen (achteraf) onnodig. De commissie concludeert dan ook dat aanpassing van de leeftijdsgrenzen en het interval niet leidt tot een duidelijke verbetering van het bevolkingsonderzoek. Ook leiden deze aanpassingen tot ingrijpende wijzigingen van het bevolkingsonderzoek die veel tijd en middelen kosten. Het is volgens de commissie niet efficiënt om nu ingrijpende wijzigingen door te voeren die niet leiden tot een duidelijke verbetering, terwijl er tegelijkertijd ontwikkelingen worden verwacht op het gebied van AI, risicostratificatie en beeldvormende technieken.



### **Toekomstige inzet risicostratificatie en AI kan bevolkingsonderzoek verbeteren**

De commissie verwacht dat het bevolkingsonderzoek borstkanker verder verbeterd kan worden door de inzet van risicostratificatie en AI. Een vorm van risicostratificatie is vrouwen met een laag risico op borstkanker minder vaak screenen en vrouwen met een hoog risico juist vaker.

Om risicostratificatie een stap verder te brengen wordt er onderzoek gedaan en de commissie zal later een algemeen advies uitbrengen over vraagstukken zoals de voor- en nadelen van risicostratificatie en op welke manier het zou kunnen worden ingezet.

Met AI kunnen risicoscores voor borstkanker worden bepaald zodat risicostratificatie mogelijk is. Daarnaast kan AI worden gebruikt om de beoordeling van mammografiebeelden te verbeteren en de werklast voor radiologen te verminderen. Omdat de ontwikkelingen op het gebied van AI snel gaan, is het volgens de commissie van belang om nu al voorbereidingen te treffen binnen het Nederlandse bevolkingsonderzoek.

Hierbij kan gedacht worden aan het kiezen van het type AI binnen het bevolkingsonderzoek (voor risicostratificatie en/of beoordeling mammogram), het bepalen van drempelwaarden voor veilig gebruik, en het testen en trainen van AI-modellen. Implementatie zal ook ethische, juridische en praktische uitdagingen met zich meebrengen die de nodige voorbereiding zullen vergen.

### **Nieuwe beeldvormende technieken worden onderzocht**

Tomosynthese (alternatieve röntgentechniek), mammografie met een contrastmiddel (CEM) en verkorte MRI zijn (nieuwe) beeldvormende technieken die het bevolkingsonderzoek kunnen verbeteren.

Met tomosynthese is borstkanker mogelijk beter op te sporen dan met mammografie, waardoor deze techniek mammografie zou kunnen



vervangen. CEM en verkorte MRI zouden uitkomst kunnen bieden als aanvullende test voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel (categorie D). Voor deze vrouwen is het bestaande bevolkingsonderzoek minder effectief, omdat borstkanker bij dit type borstweefsel minder goed te zien is, terwijl zeer dicht borstweefsel een verhoogd risico geeft op borstkanker. Verschillende onderzoeken naar CEM, verkorte MRI en tomosynthese zijn inmiddels in voorbereiding of reeds gestart.

### **Minder pijnlijke screeningstest nog niet beschikbaar**

De commissie heeft gekeken of er mogelijkheden zijn voor een minder pijnlijk of minder onaangenaam mammogram. De inzet van andere compressieplaten raadt de commissie af, omdat er onzekerheid bestaat over de kwaliteit van de beelden die met alternatieve compressieplaten worden gemaakt. Hierdoor kunnen borstkankers worden gemist, terwijl het mammogram nauwelijks als minder pijnlijk wordt ervaren. Er zijn voornog geen andere beeldvormende technieken die het mammogram zouden kunnen vervangen. Echografie, MRI of CT blijken om verschillende redenen niet geschikt als primaire screeningstest, bijvoorbeeld omdat borstkanker hiermee minder goed kan worden opgespoord. Mammografie blijft daarom voornog de aangewezen screeningstest voor het bevolkingsonderzoek.

De commissie heeft ook gezocht naar andere mogelijkheden om mammografie minder pijnlijk of onaangenaam te maken. Onderzoek heeft

uitgewezen dat het informeren van vrouwen over (de procedure van) mammografie kan leiden tot een vermindering van pijn en ongemak. De commissie wijst dan ook op het belang van adequate informatieverstrekking, die ook voor de deelname aan het bevolkingsonderzoek relevant is.

### **Gegevensuitwisseling kan worden verbeterd**

De commissie benadrukt dat de opslag en uitwisseling van gegevens uit het bevolkingsonderzoek tussen verschillende uitvoerende organisaties essentieel is voor de kwaliteit en ontwikkeling van het bevolkingsonderzoek. Momenteel worden hierin belemmeringen ervaren, waardoor er onvoldoende goed zicht is op de resultaten van het bevolkingsonderzoek, zoals deelname, detectie en intervalkankers. Ook wetenschappelijk onderzoek wordt hierdoor gehinderd. De commissie raadt dan ook aan in beeld te brengen welke belemmeringen worden ervaren en deze zo veel mogelijk weg te nemen met inachtneming van geldende ethische en juridische kaders.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding en adviesaanvraag

Nederland heeft al meer dan dertig jaar een landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Recente ontwikkelingen op het gebied van bijvoorbeeld risicostratificatie, artificiële intelligentie en alternatieve beeldvormende technieken kunnen dit bevolkingsonderzoek mogelijk verder verbeteren. Tegelijkertijd is er vanwege een tekort aan personeel en krapte op de arbeidsmarkt in beperkte mate capaciteit beschikbaar voor het bevolkingsonderzoek borstkanker.

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd nieuwe ontwikkelingen in kaart te brengen en te adviseren over mogelijkheden om het bevolkingsonderzoek naar borstkanker te verbeteren door de nut-risicoverhouding te optimaliseren, gegeven de beschikbare capaciteit voor het maken van mammografieën in het kader van het bevolkingsonderzoek. De adviesaanvraag staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Het advies is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek. De samenstelling van de commissie staat achter in dit advies.

## 1.2 Werkwijze

De commissie heeft zich bij de advisering gebaseerd op wetenschappelijke publicaties, waaronder systematische literatuurstudies, meta-analyses, modelleringsonderzoek en observationele studies.

Daarnaast heeft zij gebruik gemaakt van de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, uitgevoerd door het Landelijk Evaluatie Team voor het bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) van het Erasmus MC en Radboudumc. Ook had de commissie beschikking over monitoringsgegevens en cijfers over borstkankerincidentie en -sterfte van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). De commissie heeft de voorwaarde in de adviesaanvraag (de beschikbare capaciteit van het programma) meegenomen in alle overwegingen. Voor specifieke informatie over borstkanker en het bevolkingsonderzoek is een aantal deskundigen geraadpleegd (een overzicht staat achter in dit advies). Ook heeft de commissie een hoorzitting georganiseerd. Negen organisaties zijn op de uitnodiging in gegaan: KWF Kankerbestrijding, Borstkankervereniging Nederland, Mammarosa, Alexander Monro Ziekenhuis, Pharos, Bevolkingsonderzoek Nederland, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Pathologie en Vereniging Klinische Genetica Nederland. Tijdens deze hoorzitting hebben de aanwezige vertegenwoordigers hun standpunten met de commissie gedeeld en de commissie heeft deze betrokken in haar advies. Het verslag van de hoorzitting is te vinden op de website van de Gezondheidsraad.

## 1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de opzet van het huidige bevolkingsonderzoek borstkanker. In hoofdstuk 3 evalueert de commissie de effectiviteit, de



resultaten en de nut-risicoverhouding van het huidige programma.

Hoofdstuk 4 gaat over verbetermogelijkheden, zoals mogelijke aanpassingen van de leeftijdsgrenzen of het screeningsinterval, en het toepassen van nieuwe technieken. In hoofdstuk 5 beschrijft de commissie het belang van preventie van borstkanker. In hoofdstuk 6 formuleert de commissie haar advies.

De commissie vindt het belangrijk om de woordkeuze in het advies toe te lichten. In het advies worden de woorden 'vrouw' en 'vrouwen' gebruikt om te verwijzen naar mensen in de doelgroep voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Erkend wordt dat deze woordkeuze niet de ervaring en identiteit vertegenwoordigt van iedereen in de doelgroep voor borstkankerscreening, maar hiervoor is gekozen vanwege de leesbaarheid van het advies.





# 02 bevolkingsonderzoek naar borstkanker



Borstkanker is de meest voorkomende kankersoort bij vrouwen in Nederland. Een op de zeven vrouwen krijgt gedurende haar leven de diagnose borstkanker en jaarlijks overlijden ongeveer 3.000 vrouwen aan deze ziekte. Door borstkanker vroegtijdig op te sporen, wordt de kans op overleving vergroot. Nederland heeft al meer dan 30 jaar een landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Vrouwen tussen 50 en 75 jaar worden elke twee à drie jaar uitgenodigd voor het maken van een mammogram (röntgenfoto van de borst), waarmee afwijkingen in de borsten kunnen worden opgespoord.

## 2.1 Cijfers over borstkanker

Ruim een kwart van alle kankerdiagnoses bij vrouwen in Nederland betreft borstkanker. In 2021 werd bij ruim 18.000 vrouwen borstkanker vastgesteld (bijna 15.700 gevallen van invasieve borstkanker en ongeveer 2.300 gevallen ductaal carcinoma in situ (DCIS)) en ruim 3.000 vrouwen overleden aan borstkanker.<sup>1</sup> Gemiddeld is 89% van de vrouwen met borstkanker na 5 jaar nog in leven (vijfjaarsoverleving).<sup>2</sup> Borstkanker wordt het meest gediagnosticeerd bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot en met 74 jaar.<sup>3</sup> In die leeftijdsgroep wordt gescreend op borstkanker.

## 2.2 Verloop borstkanker, vroege opsporing en behandeling

Borstkanker ontstaat in het borstweefsel. Dit kan zowel bij vrouwen als bij mannen gebeuren, maar de overgrote meerderheid ontstaat bij vrouwen.

Borstkanker kan zich in één of beide borsten ontwikkelen. Er zijn verschillende vormen van borstkanker, afhankelijk van het soort cellen waarin de ziekte tot ontwikkeling komt. Het meest voorkomende type is invasief carcinoom NST (niet speciaal type), dat in de melkbuisjes ontstaat. Invasieve borstkanker kan op basis van kenmerken van de tumor worden geclassificeerd in drie categorieën: hormoongevoelige tumoren, HER2-positieve tumoren en triple-negatieve tumoren.<sup>4</sup> Hormoongevoelige tumoren groeien onder invloed van hormonen (oestrogeen en progesteron). De meeste vrouwen met borstkanker (84%<sup>3</sup>) hebben een hormoongevoelige tumor. In HER2-positieve tumoren (12% van de gevallen van borstkanker<sup>3</sup>) is het HER2-eiwit overmatig aanwezig. Dit eiwit kan de groei van een tumor stimuleren. Voor zowel hormoongevoelige tumoren als HER2-positieve tumoren zijn aanvullende behandelingen beschikbaar (zogenoemde hormonale therapie/anti-HER2 gerichte therapie). Triple-negatieve tumoren (10% van de gevallen van borstkanker<sup>3</sup>) zijn ongevoelig voor zowel oestrogeen als progesteron en het HER2-eiwit is bij deze tumoren niet overmatig aanwezig. Triple-negatieve tumoren zijn een agressieve vorm van borstkanker.

Ductaal carcinoom in situ kan een voorstadium van invasieve borstkanker zijn. Omdat deze tumoren over het algemeen geen klachten geven, worden ze voornamelijk gedetecteerd bij het bevolkingsonderzoek.<sup>5</sup> DCIS-tumoren kunnen uitgroeien tot invasieve tumoren, maar dat gebeurt niet altijd. Het natuurlijk beloop van DCIS is niet goed bekend en



schattingen van de kans op doorgroei tot invasieve borstkanker lopen sterk uiteen.<sup>6</sup> Daarnaast is het risico op doorgroei niet op individueel niveau te bepalen.<sup>7</sup> Daarom worden de meeste vrouwen met DCIS behandeld met excisie en radiotherapie.

Als er sprake is van borstkanker wordt het stadium van de tumor bepaald door de patholoog (zie kader). Hoe hoger het stadium, hoe meer de ziekte zich heeft uitgebreid. De prognose en behandelmogelijkheden hangen sterk af van het stadium van de tumor. De tienjaarsoverleving voor vrouwen (het percentage vrouwen dat tien jaar na diagnose nog in leven is) met stadium 1 is 95%, maar is slechts 12% voor vrouwen met stadium IV.<sup>3</sup> Vroege opsporing van tumoren met een laag stadium resulteert in een hogere overlevingskans.

#### Stadiumverdeling borstkanker<sup>8</sup>

Het stadium is een maat voor de ernst van de ziekte die wordt bepaald door de grootte van de tumor en de aanwezigheid van uitzaaiingen. Het TNM-systeem wordt gebruikt om de verdeling van stadia te rapporteren. In dit systeem worden het tumorstadium (T), de uitzaaiingen in lymfeklieren (N) en de uitzaaiingen in andere delen van het lichaam (M) gerapporteerd. Hoe hoger het cijfer voor elk onderdeel van het TNM-systeem, hoe ernstiger de diagnose. Soms wordt alleen het T-stadium gerapporteerd en soms het volledige TNM-stadium.

Voor borstkanker wordt de volgende stadiumverdeling gebruikt:

- Stadium 0: Ook bekend als ductaal carcinoom in situ (DCIS), is een niet-invasieve borsttumor die zich in de melkbuisjes ontwikkelt.
- Stadium 1: De tumor is kleiner dan 2 cm en zijn er geen uitzaaiingen.
- Stadium 2: Er zijn drie mogelijkheden voor stadium 2:
  - a. de tumor is kleiner dan 2 cm met uitzaaiingen in de lymfeklieren van de oksel of de lymfeklieren achter het borstbeen
  - b. de tumor is tussen 2 en 5 cm en er kunnen uitzaaiingen zijn in de lymfeklieren van de oksel of de lymfeklieren achter het borstbeen
  - c. de tumor is groter dan 5 cm zonder uitzaaiingen.
- Stadium 3: Er zijn drie mogelijkheden voor stadium 3:
  - a. ongeacht de grootte van de tumor zijn er uitzaaiingen in meer dan 4 lymfeklieren van de oksel en/of de lymfeklieren achter het borstbeen, of er zijn uitzaaiingen in de lymfeklieren boven het sleutelbeen, of er zijn uitzaaiingen in de lymfeklieren van zowel de oksel als achter het borstbeen
  - b. de tumor is groter dan 5 cm en er zijn uitzaaiingen in de lymfeklieren van de oksel en/of de lymfeklieren achter het borstbeen
  - c. de tumor groeit door de huid van de borst naar buiten, zit vast aan de wand van de borst of het gaat om inflammatoire borstkanker en er kunnen uitzaaiingen in de lymfeklieren zijn (ongeacht de locatie van deze lymfeklieren).
- Stadium 4: Bij stadium 4 zijn er uitzaaiingen naar andere delen van het lichaam.



Er zijn verschillende behandelingen voor borstkanker. Ongeveer 90% van de vrouwen met borstkanker wordt geopereerd<sup>3</sup>, waarbij er tegenwoordig vaker borstsparende operaties en minder vaak borstamputaties worden uitgevoerd. Het percentage van vrouwen dat behandeld wordt met adjuvante chemotherapie neemt sinds 2009 af, maar neo-adjuvante therapie (hormonale, chemo, of chemo-immunotherapie die voorafgaand aan een operatie gegeven wordt) wordt in toenemende mate ingezet. Het voordeel van neo-adjuvante therapieën is dat vrouwen vaker een borstsparende operatie kunnen ondergaan, omdat door de behandeling de tumor kleiner wordt.<sup>9</sup> Bij triple negatieve en HER2-positieve tumoren wordt de behandeling met antikankermedicijnen na de operatie afgestemd op of er bij operatie (na neo-adjuvante therapie) nog kankercellen aanwezig zijn in het weggehaalde weefsel.

## 2.3 Landelijk bevolkingsonderzoek

In 1989 is het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker van start gegaan voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot en met 69 jaar. Sinds 2001 worden alle vrouwen in de leeftijd van 50 tot en met 75 jaar elke twee jaar uitgenodigd voor de screening, die bestaat uit het maken van röntgenfoto's van de borsten (mammografie). Aan het bevolkingsonderzoek doen elk jaar ruim 850.000 vrouwen mee. Hierbij wordt bij ongeveer 5.000 vrouwen borstkanker ontdekt en bij ongeveer 1.300 vrouwen DCIS.<sup>10</sup>

### 2.3.1 Mammografie

Mammografie is een beeldvormende techniek waarmee röntgenfoto's van de borsten worden gemaakt. Hiervoor worden de borsten gecompriëerd met een compressieplaat en worden twee foto's gemaakt (een van de bovenkant en een van de zijkant). Er wordt sinds 2010 landelijk gebruikt gemaakt van digitale mammografie binnen het screeningsprogramma. De screening wordt uitgevoerd door screeningslaboranten.

De beelden worden beoordeeld door twee screeningsradiologen (dubbellezing). Radiologen classificeren de uitslagen volgens het BI-RADS-systeem (zie kader). Vrouwen worden doorverwezen naar het ziekenhuis bij screeningsuitslagen BI-RADS 0, 4 of 5.

#### Uitslag van mammografie<sup>11</sup>

De uitslag van de mammografie wordt aan de hand van het *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) vastgesteld. Er zijn zes mogelijke uitkomsten:

- BI-RADS 0: te weinig informatie op de foto's;
- BI-RADS 1: normaal borstweefsel;
- BI-RADS 2: benigne;
- BI-RADS 3: waarschijnlijk benigne (wordt in het Nederlandse bevolkingsonderzoek niet gebruikt);
- BI-RADS 4: verdachte afwijking;
- BI-RADS 5: zeer verdachte afwijking.



### 2.3.2 Vervolgonderzoek

Voor vrouwen die doorverwezen worden naar het ziekenhuis zijn er verschillende soorten vervolgonderzoek, afhankelijk van de screeningsuitslag en persoonlijke situatie. De verschillende mogelijkheden zijn lichamelijk onderzoek, aanvullende beeldvorming met mammografie, echografie, MRI-scan, punctie of biopsie.

Voor vrouwen met een BI-RADS-0 screeningsuitslag is er, per definitie, te weinig informatie om te bepalen of er afwijkingen in de borst zijn.

Daarom worden er nieuwe beelden gemaakt en soms wordt een biopt genomen. Daaruit moet blijken of er sprake is van borstkanker, andere afwijkingen zoals cysten, bindweefselknobbels, lymfeklier(en) die in de borst zitten of verstoringen in het borstweefsel (bijvoorbeeld door een operatie of een borstontsteking), of overprojectie.

Voor vrouwen met een BI-RADS-4 of BI-RADS-5-uitslag is het in de meeste gevallen nodig een biopt te nemen, naast aanvullende beeldvorming om de diagnose te stellen.

### 2.3.3 Capaciteit van het bevolkingsonderzoek borstkanker

In de afgelopen jaren is het niet mogelijk geweest om vrouwen elke twee jaar uit te nodigen voor het bevolkingsonderzoek. Dit komt door een tekort aan screeningslaboranten, krapte op de arbeidsmarkt voor zorgpersoneel en de onderbreking van het screeningsprogramma tijdens de eerste

COVID-19 lockdown. In november 2020 is besloten het uitnodigingsinterval (tijd tussen twee uitnodigingen) tijdelijk te verlengen tot maximaal 3 jaar.<sup>12</sup> In het eerste kwartaal van 2023 lag het gemiddelde uitnodigingsinterval net boven 29 maanden<sup>13</sup>, in het derde kwartaal van 2023 was dat bijna 28 maanden. Inmiddels is de prognose dat, ondanks grote inspanningen van de uitvoeringsorganisaties, het vooralsnog niet mogelijk is om het interval terug te brengen naar de oorspronkelijke 2 jaar.<sup>14</sup>

Daarom zal het interval voorlopig ongeveer 2,5 jaar zijn. De commissie heeft in haar advisering rekening gehouden met deze beperkte capaciteit, en heeft ook beoordeeld of een langer interval aangewezen zou zijn (zie hoofdstuk 4).

## 2.4 Erfelijke en familiale borstkanker

Sommige groepen vrouwen hebben op voorhand een hoger risico op borstkanker dan gemiddeld. Dit zijn vrouwen met erfelijke en familiale risicofactoren, bijvoorbeeld vrouwen met BRCA-genmutaties of vrouwen met een eerstegraads familielid dat (op jongere leeftijd) borstkanker heeft (gehad). Vroege opsporing van borstkanker in deze groepen vindt plaats binnen de reguliere zorg (via huisarts of mammapoli, indien het verhoogde risico tijdig is herkend), en valt daarom buiten de reikwijdte van het bevolkingsonderzoek en dit advies.



# 03

## effectiviteit, resultaten, nadelen en nut- risicoverhouding



Het doel van het bevolkingsonderzoek is het verminderen van sterfte aan borstkanker. Op basis van recente gegevens uit het bevolkingsonderzoek, observationele studies, en modelleringsstudies concludeert de commissie dat dit doel wordt bereikt. Op basis van modelberekeningen is geschat dat het bevolkingsonderzoek ongeveer 1.300 sterfgevallen per jaar voorkomt. De nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek beoordeelt de commissie als gunstig, omdat de voordelen, vroegtijdig opsporen van borstkanker en verminderen van borstkankersterfte, opwegen tegen de nadelen, zoals foutieve uitslagen, overdiagnose en overbehandeling.

### 3.1 Effectiviteit

Het doel van het bevolkingsonderzoek borstkanker is het verminderen van sterfte aan deze ziekte. Dit kan bereikt worden door borstkanker in een vroeg(er) stadium op te sporen en te behandelen. In het algemeen zijn tumoren die in een eerder stadium opgespoord worden, beter te behandelen en patiënten hebben daardoor een hogere kans op overleving. De effectiviteit van het bevolkingsonderzoek is op verschillende manieren aangetoond.

#### 3.1.1 Gerandomiseerde studies

De effectiviteit van bevolkingsonderzoek of screening naar borstkanker is in de jaren '70 en '80 in verschillende landen aangetoond met gerandomiseerde studies (*randomised controlled trials*, RCT's).

Een recente meta-analyse met gegevens uit deze RCT's laat zien dat

screening leidt tot een sterftereductie van 15 tot 23% in de groep vrouwen die uitgenodigd is voor screening.<sup>15</sup>

Echter, niet alle studies tonen een gunstig effect van screening op borstkankersterfte aan. Een Cochrane review uit 2013 (een update van een review uit 2000) van RCT's die mammografie vergeleken met een situatie zonder screening, presenteert een schatting van het effect van screening op sterfte aan borstkanker.<sup>16</sup> Zeven RCT's zijn uiteindelijk in de meta-analyse geïncorporeerd (totale populatie van ongeveer 600.000 vrouwen); drie ervan, volgens de onderzoekers, met goede randomisatie en vier met randomisatie die een grotere kans geeft op vertekening ('suboptimale randomisatie'). De drie RCT's met goede randomisatie lieten na 7 en 13 jaar follow-up, geen statistisch significant effect zien van screening op borstkankersterfte (7 jaar relatief risico (RR) 0,93 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,79-1,09), 13 jaar RR: 0,90 (0,79-1,02)). RCT's met suboptimale randomisatie lieten wel een gunstig effect zien: na 7 jaar follow-up was het relatief risico 0,71 (0,61-0,83) en na 13 jaar 0,75 (0,67-0,83). Het effect van alle zeven RCT's samen was ook gunstig, met een sterftereductie van 19% (7 jaar RR: 0,81 (0,72-0,90), 13 jaar RR: 0,81 (0,74-0,87)). Op deze review is door andere onderzoekers commentaar geleverd, voornamelijk op keuzes in de methodologie, waardoor het gunstige effect van screening zou worden onderschat.<sup>17</sup>



De belangrijkste reden om in de huidige situatie niet uitsluitend te varen op de gegevens van de RCT's, is dat deze sterk verouderd zijn. De trials dateren uit de jaren '70 en '80 van de vorige eeuw en werden uitgevoerd zonder digitale mammografie. Daarnaast is de incidentie van borstkanker in de loop van de jaren toegenomen, zijn vrouwen zich meer bewust van (de tekenen van) borstkanker en zijn behandelingen verbeterd. Om de effectiviteit van het huidige bevolkingsonderzoek met de sterkste bewijskracht aan te tonen zou er idealiter opnieuw een RCT worden uitgevoerd, waarbij een controlegroep geen screening krijgt en de interventiegroep wel. Het is echter niet mogelijk om dit in Nederland te doen in de huidige gescreende groep in de leeftijd van 50-75 jaar, omdat het niet acceptabel is om een groep vrouwen screening te onthouden. Een RCT zou mogelijk wel acceptabel kunnen zijn voor onderzoek naar een lagere startleeftijd, omdat er op dit moment geen screening aangeboden wordt aan vrouwen jonger dan 50 jaar. De commissie heeft in dit advies observationele gegevens uit het Nederlandse bevolkingsonderzoek en van screeningsprogramma's uit het buitenland gebruikt om de effectiviteit te beoordelen. Het observationele karakter maakt dat conclusies over causaliteit van interventies zoals screening met voorzichtigheid moeten worden getrokken. Observationele data zijn onontbeerlijk voor gegevens over incidentie en stadiumverdeling van borstkanker of om inzicht te krijgen in het soort behandeling dat wordt voorgeschreven. Daarnaast is gebruik gemaakt van modelleringsonderzoek gebaseerd op het microsimulatie-model MISCAN. Met dat model kunnen de effecten van (wijzigingen van)

het bevolkingsonderzoek worden voorspeld. Hierbij worden aannames gedaan over het beloop van borstkanker, screening en behandeling (gebaseerd op RCT's, observationele studies en gegevens uit het bevolkingsonderzoek). Demografische gegevens van de bevolkingsamenstelling worden gebruikt om de bevolking na te bootsen en om effecten van verschillende screeningsstrategieën te schatten. Zoals elk onderzoek gaat ook modelleringsonderzoek altijd gepaard met onzekerheid. Bij modellering neemt de onzekerheid toe naarmate de tijdshorizon verder in de toekomst ligt.

### 3.1.2 Observationale studies

Reviews uit verschillende Europese landen laten zien dat screening tot een afname van borstkankersterfte leidt. Een systematische review van alle RCT's en observationele studies in Europa toonde een daling in borstkankersterfte van 12 tot 58% aan bij deelnemers aan screening vergeleken met niet-deelnemers.<sup>18</sup> Een andere systematische review liet op basis van trendstudies een jaarlijkse daling in borstkankersterfte van 1 tot 9% zien bij deelnemers aan screening. In de IBM studies werd een *pooled relative risk reduction* gezien van 25% (RR: 0,75 (0,69-0,81) voor vrouwen die uitgenodigd waren voor screening en van 38% (RR: 0,62 (0,56-0,69) voor deelnemers, wat betekent dat vrouwen die deelnemen aan screening minder vaak aan borstkanker overlijden. In de case-control studies werd een afname van het risico op sterfte van 48% (OR: 0,52 (0,42-0,65)) gezien voor deelnemers.<sup>19</sup>





### Effectmaten en betrouwbaarheidsinterval

In de studies naar borstkankerscreening worden verschillende uitkomstmaten gebruikt waarmee het effect van screening op borstkankersterfte wordt geschat, zoals het relatief risico of de *odds ratio*. Deze geven de verhouding weer van de risico's of aantallen uitkomsten (in dit geval borstkankersterfte) tussen twee groepen (bijvoorbeeld de groep die wel gescreend wordt versus de groep die niet gescreend wordt).

Daarbij worden ook de betrouwbaarheidsintervallen genoemd.

Een betrouwbaarheidsinterval (BI) is een statistische maat die aangeeft hoe waarschijnlijk een bepaalde onderzoeksuitkomst is. In dit advies wordt steeds het 95%-betrouwbaarheidsinterval gebruikt. Hoe dichter deze waarden bij elkaar liggen, hoe preciezer de geschatte waarde van de uitkomstmaat is.

Gegevens uit het Nederlandse bevolkingsonderzoek laten zien dat de sterfte aan borstkanker sinds de invoering van de screening met 40 tot 60% is gedaald (periode 1989-2021).<sup>5</sup> Daarnaast is er een grote case-referentstudie uitgevoerd met data van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS), IKNL en de screeningsorganisaties, waarin alle vrouwen die in 2004-2005 zijn overleden aan borstkanker (cases) werden gekoppeld aan controles. De resultaten laten zien dat gescreende vrouwen een duidelijk lagere kans hadden op sterfte (*odds ratio*: 0,42 (0,33-0,53)) aan borstkanker dan ongescreende vrouwen na correctie voor zelfselectiebias (vertekening die optreedt doordat gezondere vrouwen vaker meedoen aan screening).<sup>20</sup> Vroege opsporing van

borstkanker via het Nederlandse bevolkingsonderzoek bleek onafhankelijk geassocieerd te zijn met betere overlevingskansen en een betere prognose.<sup>21</sup>

Onderzoek wijst ook uit dat het bevolkingsonderzoek leidt tot een *stage-shift*, een daling van de incidentie van hoog stadium tumoren en een toename van laag stadium tumoren ten opzichte van alle borstkankers. Vroege opsporing van borstkanker kan tot gunstigere uitkomsten leiden; Nederlandse gegevens laten zien dat borstkankers die in een vroeg stadium gediagnosticeerd worden, een hogere overlevingskans geven dan kankers die in een gevorderd stadium gediagnosticeerd worden.<sup>22</sup> Daarnaast is de behandeling bij laag stadium tumoren over het algemeen minder belastend. De Munck en collega's hebben met gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) gekeken naar het borstkanker stadium en deelname aan het bevolkingsonderzoek. Voor elk geval van borstkanker was bekend of de vrouw had deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek. De algehele incidentie verschilde (vrijwel) niet tussen de twee groepen, maar de incidentie van hoog stadium tumoren was ruim twee keer zo hoog in de niet-gescreende groep (*incidence rate ratio*: 2,47 (1,68-3,71)).<sup>23</sup> Hieruit kan worden afgeleid dat het bevolkingsonderzoek leidt tot een daling in borstkankersterfte doordat borstkanker eerder wordt opgespoord.



### 3.1.3 Modelling

Ook modelleringsonderzoek kan worden gebruikt om de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek te schatten. In Nederland wordt hier het MISCAN-Borst model voor gebruikt. MISCAN<sup>24</sup> is een microsimulatie rekenmodel dat de Nederlandse bevolking nabootst, en waarmee de effecten van (wijzigingen van) het bevolkingsonderzoek kunnen worden voorspeld. Hierbij worden aannames gedaan over het beloop van borstkanker, screening en behandeling (gebaseerd op RCT's, observationele studies en gegevens uit het bevolkingsonderzoek). Demografische gegevens van de bevolkingssamenstelling worden gebruikt om de screening na te bootsen en om effecten van verschillende screeningsstrategieën te schatten.<sup>24</sup> Met MISCAN-Borst is berekend dat het bevolkingsonderzoek ongeveer 1.300 sterfgevallen van borstkanker per jaar voorkomt.<sup>5</sup> Daarnaast is berekend dat als er geen screeningsprogramma zou bestaan, er van elke 1.000 vrouwen in Nederland 46 aan borstkanker zouden overlijden. Met het huidige screeningsprogramma overlijden volgens de berekening 32 vrouwen per 1.000 aan borstkanker. Dit is een afname van 14 vrouwen per 1.000.<sup>25</sup> Net als met alle statistische schattingen bestaat er een zekere mate van onzekerheid. Onbekend is hoe groot deze onzekerheid is, omdat er geen betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend.

### 3.1.4 Screening versus behandeling

Zowel screening als behandeling spelen een rol in de vermindering van borstkankersterfte, maar er is ook discussie over. Het is aannemelijk dat het effect van behandeling op de sterfte in de afgelopen jaren groter is geworden, omdat de behandelingsmogelijkheden zijn toegenomen en de behandelingen effectiever zijn. Omdat screening en behandeling niet los van elkaar bestaan en behandeling over de tijd verbetert, is het vrijwel onmogelijk om de precieze afzonderlijke effecten van respectievelijk screening en behandeling te bepalen. Om hier toch inzicht in te krijgen, zijn verschillende studies uitgevoerd.

Sankatsing en collega's probeerden een onderscheid tussen het effect van screening en dat van behandeling zo goed mogelijk te maken door de sterfte te vergelijken in gemeentes in Nederland die op een verschillend moment zijn gestart met het bevolkingsonderzoek. Gemeentes werden in drie groepen verdeeld (vroeg, middel en laat) en trends in borstkankersterfte werden vergeleken. Gedurende de periode van implementatie kwamen betere behandelingen beschikbaar, waardoor vrouwen in de late groep betere behandelopties hadden. Ondanks de verschillen in de beschikbaarheid van (verbeterde) behandelingen tussen vroege en late groepen, was in alle groepen een daling in borstkankersterfte te zien: tussen de 2,2 en 2,9% per jaar.<sup>26</sup> Dit suggereert dat de sterftereductie niet alleen door behandeling te verklaren is, maar deels ook door screening. Ook met modelleringsonderzoek zijn de effecten van screening en behan-



deling op de daling van borstkankersterfte in het Nederlandse bevolkingsonderzoek zo goed mogelijk geschat. Hierbij werd het effect van verschillende scenario's berekend: zonder screening of behandeling, met behandeling maar zonder screening en met zowel screening als behandeling. Het onafhankelijke effect van behandeling op borstkankersterfte werd geschat op een daling van 15,3%. Het effect van screening in de huidige opzet van het bevolkingsonderzoek werd geschat op 15,7%.<sup>27</sup> Autier en collega's hebben met gegevens van de WHO over sterfte (1987-2013) en van IKNL over borstkankerdiagnosen (1989-2012) trends in sterfte geanalyseerd in verschillende leeftijdscategorieën. In elke leeftijdscategorie werd een andere trend gezien, maar de sterfte daalde in alle groepen gedurende de gehele periode. De auteurs schatten dat, gedurende de studieperiode, het bevolkingsonderzoek leidde tot een afname van ongeveer 5% in borstkankersterfte, maar dat andere factoren (inclusief betere behandelingen) een grotere impact hebben gehad dan screening (28% afname in borstkankersterfte). Ook werd een cohorteffect van ongeveer 5% gezien (dat wil zeggen, een daling in de risico op borstkankersterfte in opeenvolgende generaties), dat onafhankelijk van screening of behandeling optrad.<sup>28</sup>

In een internationale studie zijn gegevens uit meerdere Europese landen vergeleken om de effecten van screening en behandeling op borstkankersterfte te bepalen.<sup>29</sup> Verschillende screeningsprogramma's met een vergelijkbare toegankelijkheid voor behandeling werden vergeleken voor

de periode 1989-2006: Noord-Ierland en Ierland, Nederland en Vlaanderen, en Zweden en Noorwegen. In elke groep landen was er een land met een screeningsprogramma dat rond 1990 geïmplementeerd werd en één met een screeningsprogramma dat veel later geïmplementeerd werd. In twee gevallen was er weinig verschil tussen de landen in de daling in borstkankersterfte gedurende de studieperiode: Noord-Ierland: 29,6% en Ierland: 26,7%; Nederland: 25,0% en Vlaanderen: 24,6%. Tussen Zweden (16,0%) en Noorwegen (24,1%) was er wel een verschil. Omdat de verschillen niet groot waren, werd geconcludeerd dat screening een beperkt effect had op de daling in borstkankersterfte.

Methodologisch gezien is het niet mogelijk om de precieze bijdrage van screening en behandeling aan sterftereductie te bepalen. De bovenstaande studies hebben vooral gebruik gemaakt van retrospectieve gegevens zonder individuele gegevens van de vrouwen (zoals deelname aan een screeningsprogramma of gekregen behandeling). De resultaten moeten daarom met deze beperkingen in gedachten worden geïnterpreteerd.

### 3.2 Resultaten

Aan het bevolkingsonderzoek borstkanker in Nederland doen elk jaar ruim 850.000 vrouwen mee en er wordt hierbij jaarlijks bij een paar duizend vrouwen borstkanker ontdekt. Zo werden er in 2022 ruim 1,2 miljoen vrouwen uitgenodigd (88,6% van de doelgroep) en deden er bijna 877.000



vrouwen mee. (zie Figuur 1 en Tabel 1) Ongeveer 71% van de vrouwen die wordt uitgenodigd, besluit om aan het bevolkingsonderzoek mee te doen. Dit is hoog in vergelijking met andere Europese landen.<sup>30,83</sup>

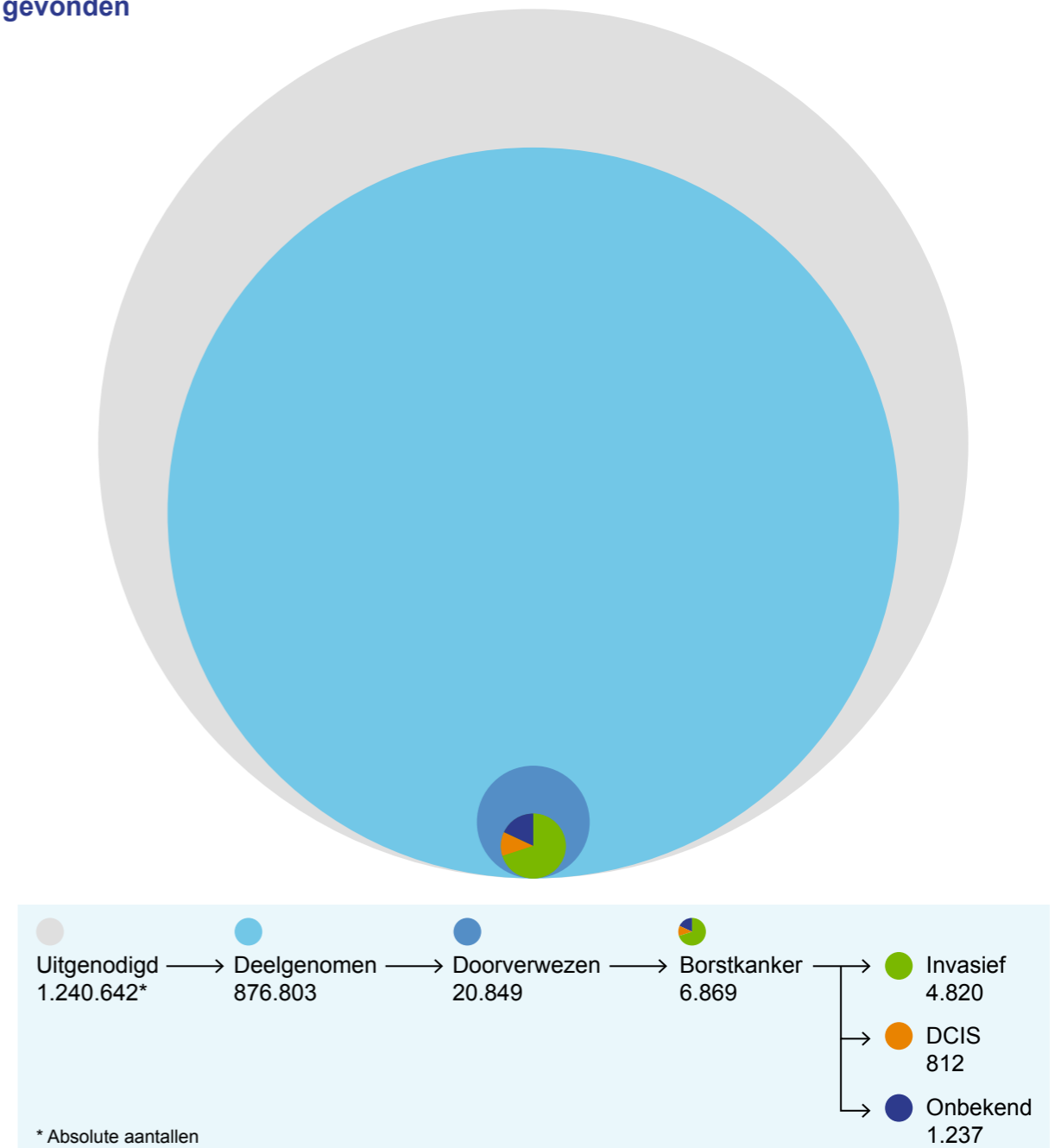
Als vrouwen eenmaal besloten hebben om deel te nemen, doen zij over het algemeen ook mee aan volgende screeningsrondes. De deelname bij vervolgrondes (deelnametrouw) is dan ook hoog: rond de 90%.<sup>31</sup>

Vrouwen die aan het bevolkingsonderzoek borstkanker meedoen, doen ook vaak mee aan de andere twee bevolkingsonderzoeken (baarmoederhalskanker en darmkanker). Van alle uitgenodigde vrouwen doet ongeveer de helft mee aan alle drie de bevolkingsonderzoeken.<sup>32</sup>

Van de vrouwen die in 2022 daadwerkelijk gescreend zijn, werden ruim 20.000 vrouwen (ruim 2%) doorverwezen voor nader onderzoek.

Van deze vrouwen had ongeveer 30% borstkanker. Van deze vrouwen (ruim 6.800), had ongeveer 70% invasieve borstkanker en ongeveer 12% DCIS. Bij 18% (ruim 1.200) van de vrouwen bij wie borstkanker opgespoord werd, is nog niet bekend of zij een invasieve borstkanker of DCIS hebben, omdat de cijfers voor 2022 nog incompleet zijn. Op basis van voorgaande jaren valt te verwachten dat ongeveer 80% van de vrouwen met borstkanker een invasieve borstkanker heeft en ongeveer 20% DCIS. Ongeveer de helft van de gevallen van borstkanker die bij vrouwen van 50 tot en met 74 jaar gediagnosticeerd werd, is bij het bevolkingsonderzoek opgespoord.<sup>2</sup>

Bij ongeveer 1% van de vrouwen die in 2022 heeft deelgenomen is borstkanker gevonden



Figuur 1 Resultaten van het bevolkingsonderzoek in 2022<sup>31</sup>



Bij lang niet alle vrouwen die doorverwezen worden voor vervolgdagnostiek is er sprake van borstkanker. Ongeveer 70% van de vrouwen die wordt verwezen, blijkt uiteindelijk geen borstkanker te hebben. Het aandeel van fout-positieve uitslagen daalt naarmate de BI-RADS score hoger wordt. Ongeveer 90% van de vrouwen met een BI-RADS-0 screeninguitslag heeft geen borstkanker. Dit valt te verklaren doordat er bij BI-RADS-0, per definitie, niet genoeg informatie is om een diagnose te stellen. Het gaat in deze gevallen om subtiele afwijkingen op de beelden die nader onderzocht moeten worden, en in bijna alle gevallen geen borstkanker blijken te zijn. Bij BI-RADS 4 is het percentage fout-positieve uitslagen (vrouwen met een positieve testuitslag die geen borstkanker blijken te hebben) ongeveer 55% en bij BI-RADS 5 ongeveer 5%.<sup>31</sup>

#### **Uitkomstmaten van het bevolkingsonderzoek borstkanker<sup>10,31</sup>**

**Deelnamegraad:** het percentage vrouwen dat naar aanleiding van een uitnodiging in het verslagjaar heeft deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek. Het screeningsonderzoek hoeft hierbij niet in hetzelfde verslagjaar te hebben plaatsgevonden.

**Verwijscijfer:** het percentage deelnemers dat naar aanleiding van de uitslag van het screeningsonderzoek is doorverwezen naar het ziekenhuis.

**Detectiecijfer:** het percentage deelnemers bij wie na deelname borstkanker wordt vastgesteld.

**Fout-positieve uitslagen:** het percentage doorverwezen vrouwen bij wie geen borstkanker is vastgesteld ten opzichte van het aantal onderzochte vrouwen.

**Intervalkankers:** borstkankers gediagnosticeerd in de eerste twee jaar na een screeningsonderzoek met een gunstige uitslag.

**Positief voorspellende waarde (PVW):** het percentage verwezen vrouwen waarbij borstkanker is geconstateerd.

**Sensitiviteit:** het aantal door het bevolkingsonderzoek opgespoorde borstkankers gedeeld door de som van het aantal intervalkankers en door het bevolkingsonderzoek opgespoorde borstkankers.

**Specificiteit:** het aantal onderzoeken waarbij terecht geen verwijzing plaatsvond (terecht-negatieve uitslag) van alle onderzochte vrouwen zonder borstkankerdiagnose in de eerste twee jaar na screening.



**Tabel 1** Monitoringsgegevens bevolkingsonderzoek borstkanker 2018-2022<sup>31</sup>

	2018	2019	2020	2021	2022
Deelnamegraad	76,9%	76,0%	71,0%	72,6%	70,7%
Aantal deelnemers	978.833	996.447	537.592	887.334	876.803
Verwijscijfer	2,23%	2,39%	2,74%	2,60%	2,40%
• BI-RADS 5	0,15%	0,13%	0,17%	0,18%	0,18%
• BI-RADS 4	0,98%	0,99%	1,10%	1,10%	1,05%
• BI-RADS 0	1,10%	1,26%	1,47%	1,32%	1,17%
Aantal screeningskankers	6.689	6.362	4.085	7.084	6.869
Detectiecijfer	0,68%	0,69%	0,77%	0,81%	0,79%
PVW	31%	29%	28%	31%	33%
Fout-positieve uitslagen bij gescreende vrouwen	1,6%	1,7%	2,0%*	1,8%*	1,6%*
Aandeel fout-positieve uitslagen bij:					
• BI-RADS 5	3%	5%	3%*	5%*	6%*
• BI-RADS 4	57%	57%	58%*	56%*	54%*
• BI-RADS 0	90%	89%	90%*	88%*	88%*

\* Berekend op basis van de aannames dat van alle verwijzingen het aantal borstkankerdetecties en fout-positieve uitslagen na invasieve diagnostiek bekend zijn, omdat deze in Palga (het landelijke pathologie-archief) opgenomen zijn.

### 3.3 Nadelen

Aan bevolkingsonderzoek zijn naast voordelen ook altijd nadelen verbonden, zoals overdiagnose, foutieve uitslagen, blootstelling aan straling en de mogelijke negatieve impact op kwaliteit van leven. Het wegen van voor- en nadelen is nodig om de nut-risico verhouding van het screeningsprogramma te bepalen (zie §3.4).

Een belangrijk nadeel is dat mammografie door verschillende vrouwen ervaren wordt als oncomfortabel of pijnlijk. Het is niet bekend voor hoeveel vrouwen dit geldt. Onderzoek laat zien dat er voor toekomstige deelneemsters aan het bevolkingsonderzoek (vrouwen in de leeftijd van 30-34 jaar en 40-44 jaar werden geïnccludeerd in de studie) een duidelijke link is tussen mammografie en pijn. Deze vrouwen hebben dus al jaren voordat zij voor het bevolkingsonderzoek in aanmerking komen een negatieve associatie met mammografiescreening.<sup>33</sup> De commissie heeft daarom gekeken of er mogelijkheden zijn voor een minder pijnlijk of minder onaangenaam mammogram of alternatieve beeldvormende technieken (zie §4.5 en 4.7).

#### 3.3.1 Ioniserende straling

Een ander nadeel is de blootstelling aan ioniserende straling tijdens mammografie. Hieraan zijn risico's verbonden, omdat ioniserende straling ook borstkanker kan veroorzaken. In het bevolkingsonderzoek in Nederland is de totale stralingsdosis per screening (vier röntgenfoto's, twee per borst) ongeveer 0,5 millisievert (mSv). De gemiddelde blootstelling aan straling in het dagelijkse leven in Nederland is 2,8 mSv per jaar. Het extra risico van straling door deelname aan het bevolkingsonderzoek is zeer klein. Het RIVM vermeldt: de gemiddelde kans voor een vrouw in Nederland om aan kanker te overlijden is ongeveer 23%. De totale extra kans om te overlijden aan kanker ten gevolge van de stralingsbelasting is voor een deelnemer die gedurende haar leven, in



Nederland, vanaf haar 50<sup>e</sup> tot en met haar 75<sup>e</sup> jaar meedoet met het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, 0,035%.<sup>34</sup>

### 3.3.2 Fout-positieve uitslagen

Fout-positieve uitslagen vormen een belangrijk nadeel van het bevolkingsonderzoek. Ongeveer 2,5% van de deelnemers wordt doorverwezen voor vervolgonderzoek, maar bij lang niet alle vrouwen wordt borstkanker gevonden. Voor al deze vrouwen is het vervolgonderzoek, achteraf gezien, onnodig geweest. De kans op een fout-positieve uitslag is afhankelijk van de BI-RADS-uitslag. De meeste vrouwen worden verwezen vanwege een BI-RADS 0; dit betreft ongeveer 10.000 vrouwen per jaar. Bij 9 van de 10 vrouwen met BI-RADS-0 blijkt na vervolgdagnostiek geen sprake van borstkanker. Dat dit aandeel zo hoog is, komt omdat BI-RADS-0 betekent dat de mammografiebeelden niet genoeg informatie geven voor een definitieve uitslag. Bij een BI-RADS-4-uitslag blijken bijna 6 van de 10 vrouwen na vervolgdagnostiek geen borstkanker te hebben. In het geval van BI-RADS-5 blijken slechts 5 van de 100 vrouwen geen borstkanker te hebben. Daarnaast is het fout-positievencijfer veel hoger voor vrouwen die voor de eerste keer gescreend zijn, vergeleken met vrouwen in vervolgscreeningsrondes, namelijk ongeveer 50 per 1.000 gescreende vrouwen in de eerste screeningsronde versus ruim 10 per 1.000 voor latere screeningsrondes.<sup>5</sup> Een verklaring hiervoor is dat er bij de eerste screeningsronde nog geen eerdere beelden ter vergelijking beschikbaar zijn. Ook speelt mee dat

vrouwen in de eerste screeningsronde jonger zijn, waardoor de borstdensiteit gemiddeld hoger is, wat ertoe leidt dat de beelden minder goed te beoordelen zijn. De kans op een fout-positieve uitslag na 11 screeningsrondes van een vrouw die aan elk screeningsronde meedoet (de cumulatieve kans) is 13,5%.<sup>35</sup>

### 3.3.3 Overdiagnose en overbehandeling

Ook overdiagnose leidt tot onnodige vervolgdagnostiek en (over)behandeling. Er is sprake van overdiagnose als er na de screening borstkanker wordt gediagnosticeerd die zonder screening niet tot klachten (en sterfte) zou hebben geleid. Het schatten van de mate van overdiagnose is een (methodologische) uitdaging, niet alleen voor borstkankerscreening maar voor alle bevolkingsonderzoeken. Dit komt omdat het niet duidelijk is welke tumoren zonder screening nooit tot gezondheidsklachten of ziekte (of sterfte) zouden hebben geleid. De mate van overdiagnose kan worden geschat met gegevens uit RCT's en observationele studies, of met modelleringsonderzoek. RCT's hebben als voordeel ten opzichte van de andere methodes dat de gescreende en niet-gescreende groepen beter vergeleken kunnen worden. Trials duren echter meestal niet lang genoeg om overdiagnose goed in beeld te krijgen. In principe moet de follow-up langer duren dan de *lead-time* (tussen 5 en 10 jaar voor borstkanker) én de controlegroep mag geen screening ondergaan na afloop van de trial.<sup>15</sup> Als er aan deze voorwaarden voldaan is, zou het mogelijk moeten zijn om een *compensatory*



*drop* te zien (een daling in de incidentie van borstkanker in vrouwen die ouder zijn dan de eindleeftijd voor screening) in de cohorten waarin screening aangeboden is. Als deze daling te zien is en de extra incidentie tijdens screening precies compenseert, is er geen sprake van overdiagnose. In een review van RCT's werden verschillende methodes gebruikt om de mate van overdiagnose te schatten, namelijk op populatieniveau (het percentage overgediagnosticeerde borstkankers bij vrouwen die uitgenodigd zijn voor screening) en op individueel niveau (de kans dat een borstkanker die opgespoord werd tijdens de screeningsperiode overgediagnosticeerd is). De geschatte mate van overdiagnose lag op populatieniveau rond de 11% en op individueel niveau was de kans op overdiagnose rond de 19%.<sup>15</sup> Een observationele studie schatte de mate van overdiagnose in het Nederlandse bevolkingsonderzoek op 32% van alle borstkankers in de leeftijdsgroep 50-75 jaar.<sup>28</sup> Met modellering is de potentiële overdiagnose van DCIS in het Nederlandse bevolkingsonderzoek berekend. De geschatte mate van overdiagnose van DCIS lag tussen 21 en 66%, afhankelijk van de leeftijd en DCIS-graad. De kans op overdiagnose nam af naarmate de DCIS-graad hoger werd en nam toe naarmate de leeftijd toenam. Overdiagnose van invasieve tumoren werd geschat op tussen 1 en 4%, voor alle tumoren samen lag de schatting rond 10%.<sup>25</sup>

Voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek is met modelleringsonderzoek ook gekeken naar de verhouding tussen voorkomen sterfte enerzijds en

fout-positieve uitslagen en overbehandeling anderzijds. Er is een situatie gemodelleerd waarin een groep vrouwen levenslang werd gevolgd en vervolgens is het huidige screeningsprogramma vergeleken met een situatie zonder screening. Er werd geschat dat bij het huidige screeningsprogramma 145 per 1.000 vrouwen een fout-positieve uitslag krijgen en 4 per 1.000 vrouwen onnodig worden behandeld. Er overlijden 32 per 1.000 vrouwen aan borstkanker. Zonder bevolkingsonderzoek zouden er geen fout-positieve uitslagen en overdiagnose zijn, en zouden 46 per 1.000 vrouwen overlijden aan borstkanker.<sup>25</sup> In de Cochrane review uit 2013 werd geschat dat voor elke 2.000 vrouwen die uitgenodigd werden voor screening, er een geval van borstkankersterfte voorkomen werd, 200 vrouwen een fout-positieve uitslag kregen en 10 vrouwen na diagnose onnodig een medische behandeling of ingreep ondergingen.<sup>16</sup>

### 3.3.4 Fout-negatieve uitslagen

Ook fout-negatieve uitslagen vormen een belangrijk nadeel van het bevolkingsonderzoek. Vrouwen met een fout-negatieve uitslag worden onterecht gerustgesteld en bij hen wordt later een intervalkanker gediagnosticeerd. Intervalkankers zijn borstkankers die binnen 2 jaar na een gunstige uitslag gediagnosticeerd worden. Elk jaar worden ruim 2.000 intervalkankers gediagnosticeerd (zie tabel 2). Het intervalkankercijfer ligt al jaren vrij stabiel rond 2 per 1.000 gescreende vrouwen.<sup>5</sup> Het intervalkankercijfer is relevant voor de sensitiviteit van het bevolkingsonderzoek. De sensitiviteit is ongeveer 75%, wat betekent dat 75 van de 100 borst-





kankers bij vrouwen die meedoen aan het bevolkingsonderzoek, opgespoord werden met het bevolkingsonderzoek. De specificiteit van het programma is hoog, ruim 98%, wat betekent dat 98 van de 100 vrouwen een terecht-negatieve uitslag kreeg. Zowel de sensitiviteit als de specificiteit voldoen aan de streefwaardes (70% en 98% respectievelijk).<sup>10</sup>

**Tabel 2** Programmasensitiviteit, -specificiteit en intervalkankers, 2013-2017<sup>10</sup>

	2013	2014	2015	2016	2017
Aantal Intervalkankers	2.140	2.224	2.222	2.215	2.252
Sensitiviteit	76,6%	75,5%	76,1%	76,3%	75,4%
Specificiteit	98,1%	98,2%	98,4%	98,3%	98,4%

### 3.3.5 Kwaliteit van leven

Screening heeft effect op de kwaliteit van leven van vrouwen. Dit effect kan zowel positief als negatief zijn. De uitnodiging voor screening of de mammografie zelf zou bijvoorbeeld angst kunnen veroorzaken, maar een gunstige screeningsuitslag zou geruststellend kunnen zijn.

Het bevolkingsonderzoek zou ook voordelen kunnen opleveren voor de kwaliteit van leven van vrouwen met borstkanker, omdat minder belastende behandelingen nodig zijn. Kwaliteit van leven is moeilijk te onderzoeken, waardoor er beperkt informatie beschikbaar is over het effect van het bevolkingsonderzoek op de kwaliteit van leven van deelnemers. Er zijn in Nederland twee studies uitgevoerd die kwaliteit van leven hebben vergeleken tussen vrouwen die behandeld zijn voor borstkanker en bij wie de kanker werd opgespoord binnen het bevolkings-

onderzoek, en vrouwen die gediagnosticeerd en behandeld zijn buiten het bevolkingsonderzoek om. Hieruit bleek dat de patiënten uit de screeningsgroep beter scoorden op kwaliteit van leven dan de patiënten die gediagnosticeerd waren buiten het bevolkingsonderzoek om. Angst- en depressieklachten zijn echter voor alle borstkankerpatiënten een belangrijk aandachtspunt, met name angstklachten, die voor 1 op de 5 borstkankerpatiënten langere tijd aanwezig blijven. Verschillende factoren zijn van invloed op de kwaliteit van leven, zoals het stadium waarin de borstkanker wordt gediagnosticeerd, het type behandeling en comorbiditeit.<sup>36</sup>

### 3.4 Nut-risicoverhouding

Aan het bevolkingsonderzoek zijn voordelen (nut) en nadelen (risico's) verbonden. Het is van belang dat de verhouding tussen nut en risico's gunstig is: deelnemers aan het bevolkingsonderzoek zouden niet meer nadeel dan voordeel moeten hebben van deelname. Om de nut-risicoverhouding te beoordelen heeft de commissie gekeken naar zowel de voordelen als de nadelen van het bevolkingsonderzoek. De commissie concludeert op basis van de beschikbare literatuur, zoals beschreven in §3.1, dat het bevolkingsonderzoek de sterfte aan borstkanker vermindert en dat het zorgt voor een *stage-shift*: vrouwen die gescreend zijn worden minder vaak gediagnosticeerd met hoog stadium tumoren en vaker met laag stadium tumoren. De commissie stelt ook vast dat er verschillende



nadelen aan het bevolkingsonderzoek verbonden zijn, die niet mogen worden onderschat, zoals beschreven in §3.3.

Alle voor- en nadelen overziend, komt de commissie tot de conclusie dat de voordelen van het bevolkingsonderzoek opwegen tegen de nadelen.

De commissie vindt dat het voorkomen van vroegtijdige sterfte van ongeveer 1.300 vrouwen per jaar opweegt tegen foutieve uitslagen, overdiagnose en overbehandeling, en pijn bij mammografie.

De commissie concludeert daarmee dat de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek in de huidige opzet gunstig is. Aanvullend op deze afweging wijst de commissie op de waarde die vrouwen hechten aan het bevolkingsonderzoek. De deelnamegraad is hoog en 9 van de 10 vrouwen die gescreend zijn, doen ook mee aan een volgende screeningsronde.

Daarnaast zijn de resultaten van het bevolkingsonderzoek goed, met een hoge mate van sensitiviteit en specificiteit. Dit neemt niet weg dat er gekeken moet worden of het bevolkingsonderzoek verder verbeterd kan worden. De commissie heeft daarom verschillende verbetermogelijkheden beoordeeld (zie hoofdstuk 4).



# 04 verbetermogelijkheden



De commissie heeft beoordeeld of het bevolkingsonderzoek op dit moment verbeterd kan worden, gegeven de beschikbare capaciteit voor het maken van mammografieën in het kader van het bevolkingsonderzoek, zoals in de adviesaanvraag werd verzocht. Op basis van modelleringsonderzoek stelt de commissie vast dat het aanpassen van de startleeftijd, eindleeftijd en interval ongeveer dezelfde resultaten geeft als het huidige bevolkingsonderzoek wat betreft voorkomen sterfte, gewonnen levensjaren, overdiagnose en QALY's (gewonnen levensjaren in goede gezondheid). Het aantal fout-positieve uitslagen neemt toe, wat ongunstig is omdat er dan meer vrouwen worden verwezen naar het ziekenhuis voor vervolgdagnostiek, die belastend is en in alle gevallen (achteraf) onnodig. Aanpassingen van de leeftijdsgrenzen en het interval leiden daarom niet tot een duidelijke verbetering. Volgens de commissie zijn zulke aanpassingen daarom momenteel niet aangewezen. Daarbij speelt mee dat dit leidt tot ingrijpende wijzigingen van het bevolkingsonderzoek die veel tijd en middelen kosten. Het is volgens de commissie niet efficiënt om nu ingrijpende wijzigingen door te voeren terwijl er tegelijkertijd ontwikkelingen worden verwacht op het gebied van AI, risicostratificatie en beeldvormende technieken, die kunnen leiden tot een aanzienlijke verbetering van het bevolkingsonderzoek.

De commissie verwacht dat er binnen ongeveer 5 jaar gegevens uit wetenschappelijk onderzoek beschikbaar komen over AI en risicostratificatie enerzijds en tomosynthese, contrastmammografie (CEM) en verkorte MRI anderzijds. Met risicostratificatie zou de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek kunnen verbeteren door vrouwen met een laag borstkankerrisico minder vaak te screenen en vrouwen met een hoog risico vaker. Met AI kunnen risicoscores voor borstkanker worden bepaald, zodat risicostratificatie mogelijk is. Daarnaast kan AI worden gebruikt voor de beoordeling van mammografiebeelden. Met tomosynthese is borstkanker mogelijk beter op te sporen dan met mammografie, waardoor deze techniek mammografie zou kunnen vervangen. CEM en verkorte MRI zouden uitkomst kunnen bieden als aanvullende test voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel (categorie D), omdat bij dit type borstweefsel borstkanker minder goed te zien is, terwijl zeer dicht borstweefsel een verhoogd risico geeft op borstkanker.

#### 4.1 Leeftijdsgrenzen en interval

De commissie is gevraagd om te adviseren over mogelijkheden om het bevolkingsonderzoek te verbeteren, gegeven de beschikbare screeningscapaciteit (zie §2.3.3). De commissie heeft daarom gekeken naar aanpassingen van de leeftijdsgrenzen en het interval waarbij het aantal mammografieën gelijk blijft met dat van het huidige bevolkingsonderzoek. Dit betekent dat bijvoorbeeld de startleeftijd alleen kan worden verlaagd



als tegelijkertijd het screeningsinterval wordt verlengd of de eindleeftijd wordt verlaagd.

Er is sprake van een verbetering van het bevolkingsonderzoek als er meer gevallen van borstkanker vroegtijdig worden gedetecteerd, omdat dan de prognose gunstig kan worden beïnvloed en de sterfte aan borstkanker kan verminderen. Het verminderen van borstkankersterfte is het uiteindelijke doel van het bevolkingsonderzoek. Belangrijk is dat bij een aanpassing (zoals bijvoorbeeld een lagere startleeftijd) de nadelen niet sterker toenemen dan de voordelen, zodat de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek even goed blijft of gunstiger wordt.

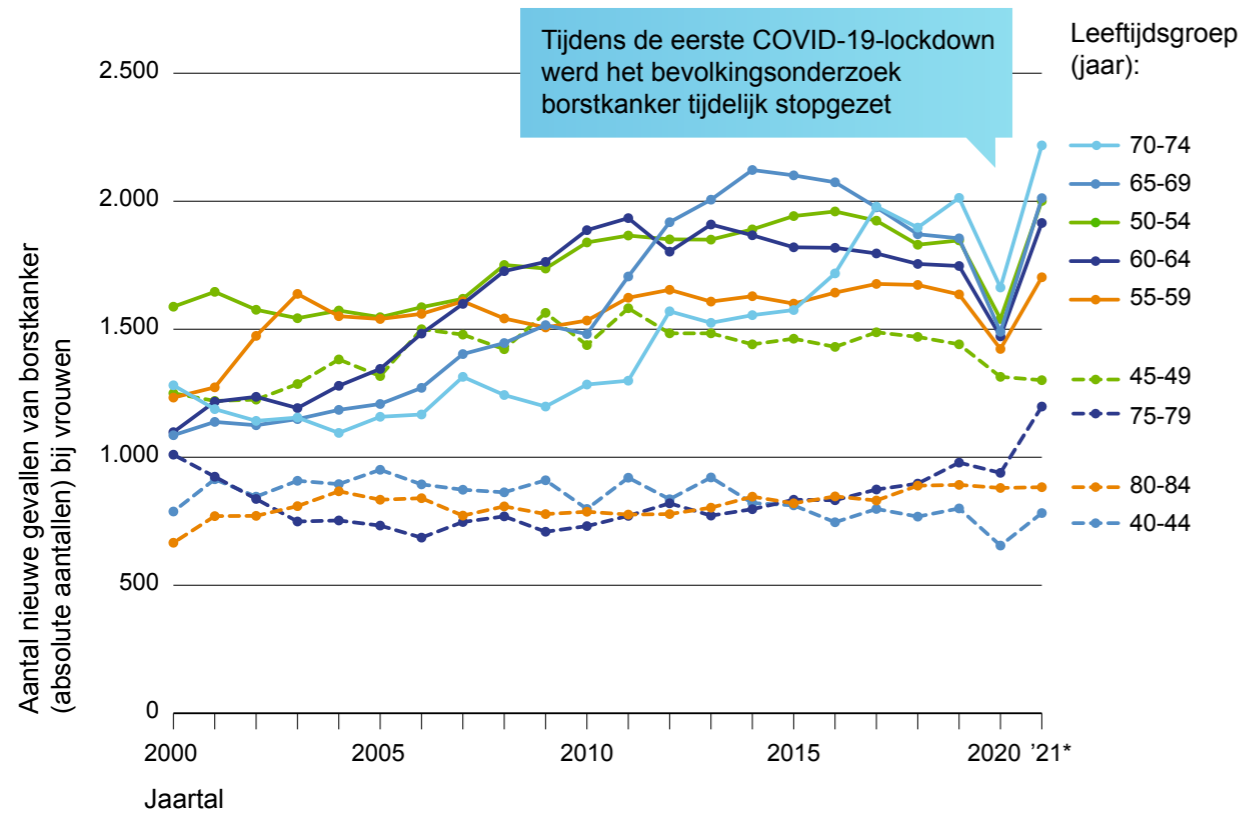
#### 4.1.1 Een lagere startleeftijd

De Europese richtlijn (Europese *Breast Guidelines*) voor borstkanker-screening adviseert te screenen in de leeftijdsgroep 50-69 jaar. Voor de groep 40-44 jaar wordt screening afgeraden. Voor de groep 45-49 jaar en de groep 70-74 jaar wordt screening wel aanbevolen, maar niet sterk geadviseerd.<sup>37</sup> Het meest recente rapport van de *Group of Chief Scientific Advisors* van de Europese Unie adviseert om borstkankerscreening aan te bieden aan vrouwen vanaf 45 jaar.<sup>38</sup> Volgens het *Wereldkankerrapport*<sup>39</sup> van de WHO en het *IARC-handboek voor borstkankerscreening*<sup>40</sup> hanteren de meeste Europese programma's, net als Nederland, een startleeftijd van 50 jaar. Er is een aantal landen waarin screening vanaf de leeftijd van 40 of 45 jaar wordt aangeboden (Oostenrijk, Tsjechië,

Griekenland, Hongarije, Zweden en sommige regio's in Italië, Portugal en Spanje). Geen enkel land start later dan 50 jaar.

De incidentie van borstkanker is de afgelopen twintig jaar langzaam toegenomen (zie figuur 2).<sup>2</sup> Een deel van de toename in incidentie is veroorzaakt door de introductie van digitale mammografie (ingevoerd tussen 2008-2010), omdat deze sensitiever is dan analoge mammografie en er daardoor meer borstkankers gedetecteerd worden.<sup>25</sup> Er zijn echter ook onafhankelijke factoren die effect hebben gehad op de incidentie van borstkanker (zie hoofdstuk 5). Te zien is (zie figuur 2) dat in de leeftijdsgroep 45-49 jaar de incidentie van borstkanker ook is toegenomen, wat aanleiding zou kunnen zijn om de startleeftijd te verlagen, zodat de aanwezige borstkankers in deze leeftijdsgroep vroegtijdig opgespoord kunnen worden. Het is echter moeilijk om op basis van alleen deze gegevens de effecten van een lagere startleeftijd in te schatten, omdat de incidentie en kenmerken van tumoren moeilijk direct te vergelijken zijn tussen de leeftijdsgroepen 45-49 jaar en 50-54 jaar. Dit komt omdat de leeftijdsgroep 45-49 jaar geen screening krijgt aangeboden, terwijl screening invloed heeft op zowel incidentie als stadiumverdeling. Wel is bekend dat van de borstkankers die in beide leeftijdsgroepen buiten het bevolkingsonderzoek gediagnosticeerd zijn, de stadiumverdeling en receptor subtypes van de tumoren vergelijkbaar zijn tussen de twee leeftijdsgroepen.<sup>41</sup>





\* De cijfers voor 2021 zijn voorlopige cijfers

**Figuur 2:** Aantal gevallen van borstkanker bij vrouwen in de periode 2000-2021<sup>2</sup>

In 2014 heeft de commissie ook gekeken naar het verlagen van de startleeftijd. Toen werd geconcludeerd dat er geen wetenschappelijke gronden waren voor aanpassing van startleeftijd van de doelgroep, omdat op basis van de stand van de wetenschap niet te bepalen was wat de nut-risicoverhouding zou zijn voor vrouwen jonger dan 50 jaar.<sup>42</sup> Sindsdien is er weinig nieuw onderzoek gepubliceerd naar het effect van een verlaging van de startleeftijd. Recente resultaten van de Age UK-trial onder ruim 160.000 vrouwen van 40 jaar, laten een significante reductie in borst-

kankersterfte zien in de interventiegroep in de eerste 10 jaar follow-up na randomisatie (RR 0,75 (0,58-0,97)), maar geen verschil daarna (RR 0,98 (0,79-1,22)). Er werd bovendien geen verschil gezien in de borstkankersterfte tussen de interventie- en de controlegroep gedurende de volledige follow-up periode.<sup>43</sup> Deze resultaten geven geen aanleiding om te verwachten dat het verlagen van de startleeftijd tot een duidelijke verbetering van het bevolkingsonderzoek zal leiden.

Een andere manier om te kijken naar de effecten van een lagere startleeftijd is het doen van modelleringsonderzoek. Daarmee kan worden geschat in hoeverre de voor- en nadelen veranderen. Een modelleringstudie met MISCAN-Borst heeft geschat wat de voorkomen borstkankersterfte en gewonnen levensjaren (voordelen) en overdiagnose en fout-positieven (nadelen) zijn van screening in jongere leeftijdsgroepen,<sup>44</sup> waarbij de uitkomsten zijn afgezet tegen een situatie zonder screening, en uitgaande van volledige (100%) deelname. Bij het verlagen van de startleeftijd naar 45 jaar nemen alle voordelen maar ook alle nadelen toe, vergeleken met de huidige strategie, omdat de screening wordt uitgebreid: het aantal fout-positieve uitslagen neemt sterk toe (van 179,6 naar 322,6 per 1.000 vrouwen), en overdiagnose neemt ook toe, maar in mindere mate (van 4,9 naar 5,1 per 1.000 vrouwen). Daartegenover staat dat er ook meer borstkankersterfte wordt voorkomen (van 15,5 naar 17,2 per 1.000 vrouwen) en levensjaren worden gewonnen (van 205,2 naar 245,1). In deze studie werd kosteneffectiviteit niet gemodelleerd. In een andere



studie werd een kosteneffectiviteitsanalyse met MISCAN-Borst uitgevoerd waarin 920 screeningsstrategieën (inclusief de huidige strategie) werden vergeleken (zie tabel 3). De strategie die het dichtst bij de betalingsbereidheidsdrempel (*willingness-to-pay threshold*) van €20.000 per gewonnen QALY (*quality-adjusted life years*; gewonnen levensjaren in goede gezondheid) lag, was een strategie met leeftijdsgrenzen van 40 tot en met 76 jaar en tweejaarlijkse screening. Deze strategie zou, in vergelijking met de huidige strategie, leiden tot een toename in voorkomen borstkankersterfte (+33%) en gewonnen QALY's (+46%), maar ook tot meer overdiagnose (+25%), veel meer fout-positieve testuitslagen (+90%) en veel hogere kosten (+85%).<sup>24</sup> Het aantal mammo-grafieën neemt bij deze strategie met 34% toe ten opzichte van de huidige strategie. Belangrijk om opnieuw te vermelden is dat modelleringsonderzoek altijd gepaard gaat met onzekerheid en dat de onzekerheid toeneemt naarmate de tijdshorizon verder in de toekomst ligt. Gezien de lange tijdshorizon van deze modellering (van 40 jaar tot aan overlijden), is aannemelijk dat de onzekerheid groot is. Het gaat bij de modellering daarom niet om de precieze waardes van de verschillende uitkomsten, maar om de ordegroottes, trends en richting die de verschillende screeningsstrategieën laten zien.

Informatie bij de tabel:

Label voor strategieën: Interval (2, 3 of 4 jaar) – Startleeftijd – Eindleeftijd. QALY's: voor kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaren (*quality adjusted life years gained*); ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio (*incremental cost-effectiveness ratio*)

Strategie in oranje is de optimale screeningsstrategie op basis van een betalingsbereidheidsdrempel (*willingness-to-pay threshold*) van €20.000 per gewonnen QALY.

**Tabel 3** Modelschattingen (verdisconteerd) van het aantal voorkomen sterfgevallen, overdiagnose, gewonnen QALY's en extra kosten voor efficiënte screeningsstrategieën vergeleken met een situatie zonder screening<sup>24</sup>

Screeningsstrategie	Voorkomen borstkanker sterfte	Overdiagnose	Fout-positieve verwijzingen	Kosten	QALY's	ICER
4-60-64	1,3	1,7	18	53.050	14,3	3.699
4-56-64	1,9	2,2	25	87.100	23,3	3.787
4-52-64	2,5	2,7	32	126.875	33,3	3.974
4-50-66	3,0	3,2	38	161.450	39,8	5.356
4-50-70	3,4	3,9	44	182.304	43,1	6.327
4-49-69	3,4	3,8	51	191.039	44,4	6.508
4-47-71	3,8	4,3	62	228.179	49,9	6.856
3-47-71	4,4	4,9	83	294.724	58,0	8.212
3-46-70	4,4	4,8	89	307.927	59,6	8.250
3-44-71	4,7	5,2	99	354.556	64,6	9.321
3-44-74	5,0	5,7	103	372.241	66,2	11.103
3-43-73	5,0	5,6	109	388.503	67,6	11.269
2-43-71	5,8	6,1	142	547.816	80,9	11.963
2-43-73	6,0	6,5	146	565.623	82,3	12.672
2-42-72	6,0	6,4	150	589.839	84,0	14.502
2-42-74	6,2	6,8	154	606.977	85,2	14.684
2-41-75	6,4	7,0	162	649.316	87,8	16.162
2-40-74	6,4	6,9	165	676.927	89,4	16.716
<b>2-40-76</b>	<b>6,6</b>	<b>7,3</b>	<b>168</b>	<b>692.550</b>	<b>90,2</b>	<b>19.164</b>
1-40-75	8,2	8,6	259	1.334.950	115,5	25.478
1-40-76	8,3	8,8	261	1.349.662	116,0	29.090
1-40-78	8,4	9,1	266	1.376.779	116,7	39.319
1-40-79	8,5	9,3	268	1.389.199	116,8	63.919
1-40-81	8,6	9,7	271	1.411.796	117,2	65.630
1-40-83	8,6	10,0	274	1.431.299	117,3	132.200
1-40-84	8,6	10,1	275	1.439.916	117,4	133.050
<b>Huidige screeningsstrategie</b>						
2-50-74	4,9	5,8	89	374.762	61,7	



De resultaten van de modellering wijzen er op dat met een lagere startleeftijd, er meer borstkanker (vroegtijdig) gevonden wordt, waardoor de prognose gunstig kan worden beïnvloed en er meer sterfte kan worden voorkomen. Er zijn dan ook landen waar de startleeftijd 40 of 45 jaar is. Aan een lagere startleeftijd zijn ook nadelen verbonden. Het gaat namelijk gepaard met (veel) meer fout-positieve testuitslagen (zie tabel 3), wat betekent dat meer vrouwen worden verwezen naar het ziekenhuis voor nader onderzoek. Deze vervolgdagnostiek is belastend, en bij alle gevallen van fout-positieve testuitslagen (achteraf) onnodig. Dat er bij jongere vrouwen vaker dan bij oudere vrouwen sprake is van fout-positieve testuitslagen wordt verklaard doordat mammografie bij deze groep minder sensitief is vanwege de hogere dichtheid van het borstweefsel. Naast een toename van fout-positieve testuitslagen, neemt ook overdiagnose en overbehandeling en de daarmee gepaard gaande belasting toe, zowel voor individuele vrouwen als de bevolking als geheel. Los van de voor- en nadelen van een lagere startleeftijd is de beschikbare capaciteit een bepalende factor. Een lagere startleeftijd leidt tot een uitbreiding van de screening. Dat is, zoals eerder beschreven, bij de huidige capaciteit niet mogelijk. De commissie heeft daarom gekeken naar een lagere startleeftijd in combinatie met een langer interval of een lagere eindleeftijd waarbij de capaciteit gelijk blijft. De commissie beoordeelt de opbrengst, voor- en nadelen van deze gecombineerde aanpassingen in §4.1.2 en §4.1.3. Daarnaast zou risicostratificatie mogelijkheid kunnen

bieden om de vrouwen op te sporen bij wie er op jongere leeftijd sprake is van borstkanker. De commissie gaat daar in §4.3 verder op in.

#### 4.1.2 Een lagere startleeftijd en een langer interval

Het optimale screeningsinterval volgens de richtlijn die is opgesteld door de *European Breast Guidelines* is 2 jaar, mits dit haalbaar is wat betreft kosten en middelen. Voor vrouwen in de leeftijd van 45-49 jaar wordt een interval van 2 of 3 jaar geadviseerd.<sup>45</sup> Volgens het *IARC handboek voor borstkankerscreening*<sup>40</sup> en het *WHO wereldkankerrapport* zijn Engeland en Malta de enige Europese landen die een interval van 3 jaar hanteren. De meerderheid van de programma's hanteert een interval van 2 jaar. Slechts enkele landen (Griekenland, Zweden en de regio's Emilia-Romagna en Piedmont in Italië) hanteren een interval van 1 of 1,5 jaar. In Italië en Zweden wordt dit korte interval alleen voor jongere vrouwen gehanteerd.

Uit het modelleringsonderzoek naar 920 screeningsstrategieën bleek de strategie die het dichtst bij de betalingsbereidheidsdrempel (*willingness-to-pay threshold*) van €20.000 per gewonnen QALY lag, een strategie was met leeftijdsgrenzen van 40 tot en met 76 jaar en een interval van 2 jaar. Uit het onderzoek blijkt ook dat een interval van 3 jaar en leeftijdsgrenzen van 44 en 74 jaar, vergelijkbare uitkomsten geeft als de huidige strategie wat betreft voorkomen sterfte, overdiagnose en kosten (tabel 3). De gewonnen QALY's nemen, vergeleken met de huidige





strategie, toe (+7%). Het aantal fout-positieven neemt, vanwege de lagere startleeftijd, in deze strategie ook toe (+17%), maar niet zo sterk als met de eerder genoemde strategie (40-76 jaar, 2-jaars interval).

Een belangrijke overweging bij een langer interval is het risico op het ontstaan van intervalkankers. Dat zijn de borstkankers die gediagnosticeerd worden tussen twee screeningsrondes in. In algemene zin geldt dat hoe langer het interval, hoe groter het risico op een intervalkanker. De commissie heeft daarom gekeken in hoeverre een interval van 3 jaar het risico op intervalkankers verhoogt. Gegevens uit het Engelse screeningsprogramma laten zien dat, in de leeftijdsgroep 50-64 jaar, het intervalkankercijfer oploopt naarmate de screening langer geleden is: de intervalkankercijfers zijn 0,55 per 1.000, 1,13 per 1.000 en 1,22 per 1.000 voor respectievelijk de intervallen tussen de screening en detectie van een intervalkanker korter dan 1 jaar, 1-<2 jaar en 2-<3 jaar. De detectie van intervalkankers loopt op naarmate de screening langer geleden is, tot ongeveer 2 jaar. Na 2 jaar stabiliseert het intervalkankercijfer tot 2 jaar en 9 maanden. Daarna daalt het aantal intervalkankers, omdat dan de tweede screeningsronde wordt uitgevoerd (of door klinische detectie).<sup>46</sup> Deze gegevens suggereren dat een interval van 3 jaar mogelijk is zonder sterke toename van intervalkankers tussen jaar 2 en jaar 3. Nederlandse gegevens zijn beschikbaar voor de periode tijdens de COVID-19-pandemie, toen het bevolkingsonderzoek enige tijd heeft stil gelegen en het interval tussen 2 en 3 jaar lag. De gegevens laten zien dat

er ongeveer 2.000 borstkankers later dan verwacht gedetecteerd werden.<sup>47</sup> Dit waren meestal tumoren in een laag stadium, waardoor behandeling nog goed mogelijk was. Deze gegevens suggereren dat een interval van 3 jaar niet zal leiden tot een onacceptabel hoog aantal intervalkankers. Hierbij moet echter opgemerkt worden dat Nederlandse gegevens over intervalkankers tijdens de COVID-19-pandemie nog niet beschikbaar zijn.

De commissie heeft vervolgens gekeken naar de effecten van een lagere startleeftijd in combinatie met een langer interval. Daarvoor zijn de uitkomsten van modelleringsonderzoek bestudeerd. Uitgangspunt bij de modellering was dat het maximale aantal mammografieën niet hoger was dan dat van het huidige bevolkingsonderzoek. De startleeftijd is gezet op 45 jaar of ouder, gezien de incidentie en Europese aanbevelingen. De resultaten laten zien dat er verschillende efficiënte strategieën mogelijk zijn met minder of een gelijk aantal mammografieën (zie tabel 4). Het interval van deze strategieën is 3 of 4 jaar. Te zien is dat de strategieën met een interval van 4 jaar niet leiden tot een verbetering, omdat het aantal voorkomen sterfgevallen lager is dan dat van de huidige strategie. Ook het aantal gewonnen levensjaren en QALY's ligt bij deze strategieën lager dan in de huidige situatie. Daar tegenover staat dat het aantal fout-positieve uitslagen en overdiagnose weliswaar ook afneemt, maar dat weegt volgens de commissie niet voldoende op tegen de borstkankers die met deze strategieën niet meer worden gedetecteerd.



Daarnaast kan het aantal intervalkankers bij een interval van 4 jaar te hoog zijn. Er zijn twee strategieën waarbij de eindleeftijd gelijk blijft of zelfs iets wordt verhoogd, namelijk die met leeftijdsgrenzen van 45-75 jaar en 45-78 jaar met beide een interval van 3 jaar. Deze strategieën leveren vergelijkbare resultaten op als het huidige bevolkingsonderzoek wat betreft voorkomen sterfte, gewonnen levensjaren, overdiagnose en QALY's. Bij deze strategieën neemt echter het aantal fout-positieve uitslagen behoorlijk toe (met ongeveer 20%). Omdat het modelleringsonderzoek betreft, is er sprake van onzekerheid. Het is niet bekend hoe groot de onzekerheid is, omdat de betrouwbaarheidsintervallen niet zijn berekend. Daarom is niet met zekerheid te zeggen wat de precieze effecten van deze strategieën zijn. De resultaten geven wel inzicht in de ordegrrootte van de effecten.

Op basis van bovenstaande gegevens is te verwachten dat een gecombineerde aanpassing van een lagere startleeftijd en een langer interval, ongeveer dezelfde resultaten geeft als de huidige strategie. De voorkomen sterfte, gewonnen levensjaren, overdiagnose en QALY's zullen vergelijkbaar zijn met de huidige strategie. Vanwege de lagere startleeftijd neemt het aantal fout-positieve uitslagen echter toe. De commissie concludeert dan ook dat een verlaging van de startleeftijd in combinatie met een langer interval niet tot een duidelijke verbetering van het bevolkingsonderzoek zal leiden. Volgens de commissie is een gecombineerde aanpassing daarom momenteel niet aangewezen.

Daarbij speelt mee dat een gecombineerde aanpassing leidt tot ingrijpende wijzigingen van het bevolkingsonderzoek die veel tijd en middelen kosten. Het is volgens de commissie niet efficiënt om nu ingrijpende wijzigingen door te voeren terwijl er tegelijkertijd ontwikkelingen worden verwacht op het gebied van AI, risicostratificatie en beeldvormende technieken, die kunnen leiden tot een aanzienlijke verbetering van het bevolkingsonderzoek. De commissie gaat daar in §4.3 en §4.4 verder op in.



**Tabel 4** Modelschattingen (verdisconteerd) van screeningsstrategieën met een startleeftijd van 45 jaar of hoger en het aantal mammografieën minder of gelijk aan het aantal mammografieën in de huidige strategie<sup>85</sup>

Screeningsstrategie	Aantal screeningstests (mammografie)	Voorkomen borstkankersterftes	Overdiagnoses	Fout-positieve verwijzingen	Gewonnen levensjaren	Kosten	QALY's	ICER
4-60-64	818	1,3	1,7	17,8	12,9	53.050	14,3	3.699
4-56-64	1.347	1,9	2,2	25,3	20,8	87.100	23,3	3.787
4-52-64	1.971	2,5	2,7	32,0	29,5	126.875	33,3	3.974
4-50-66	2.483	3,0	3,2	38,0	35,2	161.450	39,8	5.356
4-50-70	2.760	3,4	3,9	44,1	38,2	182.304	43,1	6.327
4-49-69	2.882	3,4	3,8	50,9	39,4	191.039	44,4	6.508
4-47-71	3.402	3,8	4,3	62,5	44,3	228.179	49,9	6.856
3-47-71	4.357	4,4	4,9	82,8	51,4	294.724	58,0	8.212
3-46-70	4.547	4,4	4,8	88,7	52,8	307.927	59,6	8.250
3-45-72	4.993	4,7	5,3	99,7	55,9	340.815	63,0	9.620
3-45-75	5.203	4,9	5,8	104,2	57,2	357.811	64,3	12.629
3-45-78	5.376	5,1	6,2	107,7	57,9	372.666	65,0	21.658
<b>Huidige screeningsstrategie</b>								
2-50-74	5.489	4,9	5,8	88,7	54,8	374.762	61,7	

Label voor strategieën: Interval (2, 3 of 4 jaar) – Startleeftijd – Eindleeftijd. QALY's: kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaren (*quality adjusted life years gained*); ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio (*incremental cost-effectiveness ratio*)

### 4.1.3 Een lagere start- en eindleeftijd en een langer interval

De Europese richtlijn (Europese *Breast Guidelines*) voor borstkanker-screening adviseert te screenen in de leeftijdsgroep 50-69 jaar. Toen het bevolkingsonderzoek tussen 1989 en 1996 werd ingevoerd, was dit ook in Nederland de screeningsleeftijd. In 1998 is de eindleeftijd verhoogd naar 75 jaar. Naast Nederland wordt ook in Frankrijk, Zweden, en in regio's in Italië en Portugal een eindleeftijd van 74-75 jaar gehanteerd.

De commissie heeft gekeken of bij een gelijk blijvende capaciteit, het verlagen van zowel de startleeftijd als de eindleeftijd het bevolkingsonderzoek kan verbeteren. Er is modelleringsonderzoek gedaan naar verschillende screeningsstrategieën met een lagere eindleeftijd. Eerst werd gekeken naar de mogelijke effecten zonder dat er rekening gehouden werd met de capaciteit. Hieruit bleek dat er efficiënte screeningsstrategieën bestaan waarbij zowel de startleeftijd als de eindleeftijd wordt verlaagd, en het interval twee jaar blijft (tabel 3). Met deze



strategieën wordt meer sterfte voorkomen en worden meer QALY's gewonnen ten opzichte van het huidige bevolkingsonderzoek. Hierbij is echter ook sprake van meer overdiagnose en veel hogere kosten. Ook neemt bij deze strategieën het aantal fout-positieve testuitslagen (sterk) toe. Bovendien is hierbij nog geen rekening gehouden met de huidige capaciteit. Wanneer dat wel wordt gedaan, blijkt dat ook het interval verlengd moet worden (tabel 4). Eerder werd al duidelijk dat de strategieën met een interval van 4 jaar niet leiden tot betere resultaten (§4.1.3), omdat dan minder borstkankersterfte voorkomen wordt. Er zijn drie strategieën met een interval van 3 jaar, een lagere startleeftijd (45, 46 of 47 jaar) en een lagere eindleeftijd (70, 71 en 72 jaar) die, wat betreft de resultaten, niet veel voor elkaar onder doen. Geen van deze strategieën leidt tot betere resultaten van het bevolkingsonderzoek. De voorkomen sterfte ligt in dezelfde orde grootte als het huidige bevolkingsonderzoek, net als de overdiagnose, gewonnen levensjaren en QALY's. Het aantal fout-positieve testuitslagen hangt af van de startleeftijd (45, 46 of 47 jaar), en neemt het sterkst toe als de startleeftijd 45 jaar is. De commissie komt daarmee tot dezelfde conclusie als bij de gecombineerde aanpassing van startleeftijd en interval (§4.1.3): een gecombineerde aanpassing van een lagere startleeftijd, een lagere eindleeftijd en een langer interval leidt niet tot een duidelijke verbetering van het bevolkingsonderzoek. Volgens de commissie is een gecombineerde aanpassing daarom niet aangewezen. Daarbij speelt mee dat een dergelijke aanpassing leidt tot ingrijpende wijzigingen van het bevolkingsonderzoek die veel tijd en middelen kosten.

Het is volgens de commissie niet efficiënt om nu ingrijpende wijzigingen door te voeren terwijl er tegelijkertijd ontwikkelingen worden verwacht op het gebied van AI, risicostratificatie en beeldvormende technieken, die kunnen leiden tot een aanzienlijke verbetering van het bevolkingsonderzoek. De commissie gaat daar in §4.3 en §4.4 verder op in.

#### 4.1.4 Hogere eindleeftijd en korter interval

De commissie heeft tot slot gekeken naar verbetering door andere combinaties van aanpassingen, namelijk een hogere eindleeftijd of een korter interval. Een hogere eindleeftijd leidt volgens de commissie niet tot een verbetering van het bevolkingsonderzoek. De belangrijkste reden hiervoor is dat op hogere leeftijd de nadelen van screening toenemen, terwijl er in beperkte mate sprake zal zijn van voordelen. Op hogere leeftijd neemt namelijk het risico op overdiagnose en overbehandeling toe, omdat op hogere leeftijd de tumor langzamer groeit en de levensverwachting korter is. Vanwege de kortere levensverwachting en de vaak aanwezige comorbiditeit zal maar in beperkte mate sprake zijn van gewonnen levensjaren.

Ook een korter interval leidt volgens de commissie niet tot een verbetering van het bevolkingsonderzoek. Jaarlijkse screening betekent namelijk dat vrouwen elk jaar worden belast met mammografie en nadelen als fout-positieve uitslagen, overdiagnose en overbehandeling, zonder dat er veel gezondheidswinst wordt behaald. Dit komt omdat er maar in beperkte



mate extra borstkankers zullen worden gedetecteerd, vanwege de duur van het ontstaan van borstkanker. Dit is terug te zien in het aantal intervalkankers, dat in het bevolkingsonderzoek laag is. Een hogere eindleeftijd of een korter interval zijn daarom volgens de commissie niet aangewezen.

## 4.2 Borstdichtheid

Vrouwen met zeer dicht borstweefsel (categorie D) hebben een verhoogd risico op borstkanker. Daarnaast ziet dit type borstweefsel er op het mammogram wit uit, net als eventuele afwijkingen en borstkanker.

Hierdoor kan borstkanker bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel minder goed opgespoord worden in vergelijking met vrouwen zonder zeer dicht borstweefsel. Voor deze groep valt daarom aanvullende screening te overwegen. In de DENSE-trial is onderzocht wat de meerwaarde is van aanvullende MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel bij wie op het mammogram geen afwijkingen te zien waren. Verkorte MRI was geen onderdeel van deze studie. De studie laat zien dat er met aanvullende MRI minder vaak borstkanker wordt gemist.<sup>48</sup> Tegenover dit voordeel staan ook nadelen: een aanvullende MRI leidt tot meer fout-positieve uitslagen en tot meer overdiagnose en overbehandeling, wat psychisch en fysiek zeer belastend kan zijn.<sup>49</sup> De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft in 2020 deze uitkomsten beoordeeld en concludeerde dat de nut-risicoverhouding van een aanvullende MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel positief is.<sup>49</sup> Desondanks was het advies van de commissie om het bevolkingsonderzoek borstkanker niet

aan te vullen met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel.

De commissie zag de noodzaak om iets te doen voor deze vrouwen bij wie het reguliere bevolkingsonderzoek minder goed werkt, maar beschouwde MRI niet als een toekomstbestendige oplossing, vanwege de benodigde langjarige investeringen in infrastructuur en personeel.<sup>49</sup>

De commissie adviseerde daarom een proefbevolkingsonderzoek uit te voeren naar *contrast enhanced mammography* (CEM), oftewel mammografie met een contrastmiddel.<sup>49</sup> Met CEM kan mogelijk even goed als met MRI borstkanker worden opgespoord bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel, terwijl er mogelijk minder nadelen (fout-positieve uitslagen en overdiagnose) aan verbonden zitten en minder investeringen dan aan het realiseren van voldoende MRI-capaciteit. Het onderzoek naar CEM binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker is inmiddels in voorbereiding. In dit onderzoek wordt ook verkorte MRI meegenomen.

Omdat de resultaten van de studie naar CEM en verkorte MRI nog enkele jaren op zich laten wachten is gekeken naar de mogelijkheden om tijdelijk MRI aan te bieden aan vrouwen met zeer dicht borstweefsel (categorie D). In 2022 is daar een rapport over verschenen.<sup>50</sup> Daaruit blijkt dat er alleen voldoende MRI-capaciteit beschikbaar is als er wordt gewerkt met een verkort MRI-protocol en een screeningsinterval van 4 jaar. Met het huidige screeningsinterval van 2 jaar en het normale MRI-protocol is de capaciteit die instellingen beschikbaar hebben voor aanvullende MRI echter niet toereikend. Het uitbreiden van de openingstijden zorgt voor



voldoende extra capaciteit, maar er is onvoldoende personeel beschikbaar voor de uitvoering hiervan. Extra inzet van personeel voor screening gaat ten koste van toegankelijkheid van reguliere zorg. De minister van VWS besloot hierop om niet over te gaan op een tijdelijk aanbod van MRI-screening.<sup>51</sup>

De commissie betreurt dat er, tot de uitkomsten van het proefbevolkingsonderzoek naar CEM en verkorte MRI beschikbaar zijn, geen mogelijkheid is voor aanvullende screening voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel (categorie D). Het tijdelijk aanbieden van verkorte MRI met een interval van 4 jaar (waar voldoende capaciteit voor is) biedt volgens de commissie geen oplossing. Er is namelijk geen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en nut-risicoverhouding van een verkort MRI-protocol.

De commissie wijst erop dat ook aan screening met verkorte MRI nadelen verbonden zitten (zoals fout-positieve uitslagen en overdiagnose), en het is de vraag of de voordelen daar tegenop wegen. Voorkomen moet worden dat deze groep vrouwen meer nadeel ondervindt dan voordeel heeft van deze aanvullende screening. Het proefbevolkingsonderzoek naar CEM en verkorte MRI is daarom heel belangrijk en de commissie is verheugd dat dit onderzoek in voorbereiding is, zodat duidelijk wordt op welke manier deze groep vrouwen zo goed mogelijk gescreend kunnen worden.

Omdat door de minister van VWS besloten is niet over te gaan op een tijdelijk aanbod van (verkorte) MRI-screening<sup>51</sup> en bovendien onduidelijk is of de voordelen van verkorte MRI opwegen tegen de nadelen, ziet de commissie op dit moment geen meerwaarde in het informeren van vrouwen over hun borstdichtheid. Immers, vrouwen zouden hierdoor (onnodig) ongerust gemaakt kunnen worden zonder daar iets aan te kunnen doen. Ook andere landen, zoals Duitsland, Engeland en Noorwegen, kiezen ervoor borstdichtheid niet te beoordelen of de informatie over borstdichtheid niet terug te koppelen. Alleen in de Verenigde Staten en in staatsdelen van Australië (Western Australia) en Canada (British Columbia) wordt informatie over borstdichtheid wel teruggekoppeld. Desondanks wordt in Western Australia en British Columbia geadviseerd om aan het reguliere bevolkingsonderzoek mee te doen, omdat er geen alternatieve screeningsmethodes zijn. Ook volgens Europese richtlijnen is screening met mammografie of tomosynthese voorlopig de aangewezen manier om te screenen.<sup>37</sup>

### 4.3 Risicostatificatie

Met risicostatificatie in screening wordt bedoeld dat het bevolkingsonderzoek anders wordt ingericht voor verschillende subgroepen van de doelgroep, afhankelijk van de kenmerken van de subgroep en het risico op, in dit geval, borstkanker. Het doel van risicostatificatie is de nut-risicoverhouding voor de subgroep te verbeteren, en mogelijk daarmee ook de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek als geheel. Dit kan in



het geval van borstkankerscreening bijvoorbeeld bereikt worden door subgroepen met een hoog risico op borstkanker vaker te screenen en subgroepen met een laag risico minder vaak. Het voordeel hiervan is dat vrouwen met een laag risico niet onnodig worden belast met mammografie en de nadelen zoals fout-positieve uitslagen en onnodige vervolgdagnostiek. Vrouwen met een hoog risico kunnen intensiever gescreend worden, zodat borstkanker bij hen tijdig wordt ontdekt.

Hoewel risicostratificatie een logische en veelbelovende manier lijkt om het bevolkingsonderzoek te verbeteren, zijn er wereldwijd nog geen screeningsprogramma's waarin het wordt toegepast. Ook voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek is nog niet duidelijk of en op welke manier risicostratificatie ingezet kan worden, omdat er eerst verschillende vraagstukken beantwoord moeten worden. De belangrijkste betreft het bepalen van het risico op borstkanker. Het blijkt tot nog toe lastig om modellen te ontwikkelen die de juiste risicoscores kunnen bepalen, hoewel er in de laatste decennia veel onderzoek naar is gedaan.

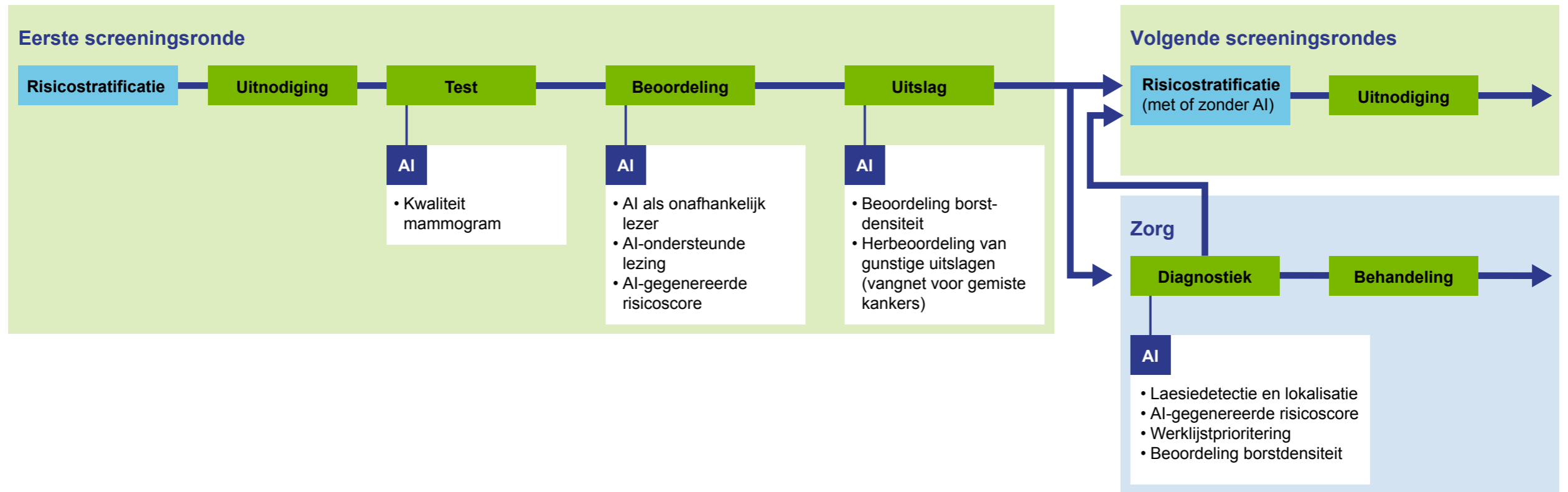
Een systematische review laat zien dat zowel de kalibratie (de mate waarin de voorspelde en geobserveerde risico's overeenkomen) als de discriminatie (het vermogen van het model om te voorspellen welke vrouwen borstkanker krijgen) van modellen nauwelijks verbeteren.<sup>52</sup>

Zonder de juiste risicoscores is het niet mogelijk om vrouwen in subgroepen in te delen en risicostratificatie toe te passen. Een belangrijke ontwikkeling die hier waarschijnlijk uitkomst bij kan bieden, is artificiële

intelligentie (AI). Eerste onderzoeksgegevens laten namelijk zien dat wanneer er met behulp van AI naar beelden van het mammogram wordt gekeken, het goed mogelijk lijkt om de juiste risicoscore voor borstkanker te bepalen. De commissie gaat hier in §4.4 verder op in.

Wanneer AI wordt ingezet, vindt risicostratificatie plaats na de eerste screeningsronde, namelijk op het moment dat er mammografiebeelden beschikbaar zijn om te laten beoordelen (figuur 3). Het is evenwel mogelijk om risicostratificatie toe te passen vóór de eerste screeningsronde, mits op voorhand kan worden bepaald wat de risicoscores zijn. Zowel het vraagstuk over het bepalen van de risicoscore als waar in het screeningsproces risicostratificatie het beste kan worden ingezet zijn nog niet beantwoord. Naast deze praktische vraagstukken, zijn er vraagstukken over de nut-risicoverhouding: zou er ingezet moeten worden op meer voordelen of minder nadelen, hoe kan de nut-risicoverhouding van verschillende subgroepen worden bepaald en vergeleken, en hoe verhouden deze zich tot de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek als geheel. Over deze vraagstukken zal de commissie zich buigen in een apart advies over risicostratificatie binnen de bevolkingsonderzoeken naar kanker.





**Figuur 3** Inzet van risicostatificatie en AI in het screeningsproces

Ondertussen lopen er verschillende studies naar de effectiviteit van risicostatificatie (tabel 5). Modelleringsonderzoek suggereert dat het toepassen van risicostatificatie kan leiden tot een verbetering van het programma door de beschikbare middelen in te zetten op plekken waar de meeste gezondheidswinst te behalen is. De nut-risicoverhouding voor subgroepen met een laag risico zou mogelijk verbeteren door elke drie jaar te screenen tot een leeftijd van 70 jaar, omdat daarmee het aantal screeningsrondes en de belasting daarvan afneemt, evenals het aantal fout-positieve uitslagen en de daaraan gekoppelde nadelen.

Hoog-risicogroepen zouden elke twee jaar gescreend kunnen worden en starten op een leeftijd van 40 jaar. Het aantal fout-positieven neemt dan weliswaar toe, maar er wordt ook meer gezondheidswinst behaald omdat er meer borstkanker wordt gedetecteerd.<sup>53</sup> Omdat het modelleringsonderzoek betreft, is er sprake van onzekerheid. Het is daarom nodig om ook binnen bestaand bevolkingsonderzoek de effecten van risicostatificatie te onderzoeken. De MyPeBS-studie is een gerandomiseerde trial waarin 85.000 vrouwen geïnccludeerd worden uit 6 landen (België, Frankrijk, Italië, Spanje, Israël en het Verenigd Koninkrijk). Voor elke





vrouw wordt een risicoscore berekend op basis van leeftijd, familie-geschiedenis, geschiedenis van goedaardige borsttumoren, gebruik van (synthetische) hormonen, reproductieve geschiedenis, borstweefsel-dichtheid en genotypering (polygenetische risicoscore). Op basis van de risicoscore worden vrouwen ingedeeld in een risicogroep: laag risico, matig risico, hoog risico en zeer hoog risico. Voor elke groep geldt een ander screeningsinterval: 4-jaar voor de laag risicogroep, 2 jaar voor de matig risicogroep, en 1 jaar voor de hoog risicogroep. Deze groepen worden gescreend met mammografie. Vrouwen in de risicogroep ‘zeer hoog’ worden elk jaar gescreend met zowel mammografie als MRI.<sup>54</sup> De onderzoekers verwachten dat de detectie van borstkanker met toepassing van risicostratificatie hetzelfde is (non-inferieur) als met uniforme screening (gelijk aantal borstkankers van stadium 2 of hoger). Dit leidt tot een verbetering van het bevolkingsonderzoek, omdat er evenveel kanker worden opgespoord, maar er minder nadelen zijn, omdat vrouwen uit laag risicogroepen niet meer dan nodig worden belast en minder nadelen ondervinden.

Een tweede grote studie naar risicostratificatie is de WISDOM-studie. Deze studie wordt uitgevoerd onder 100.000 vrouwen in de leeftijd van 40-74 jaar en vindt plaats in de Verenigde Staten. Ook in deze studie worden vrouwen ingedeeld in vier risicogroepen: laag, gemiddeld, verhoogd of hoog. Voor vrouwen in de laagste risicogroep is de aanbeveling om niet te screenen tot de leeftijd van 50 jaar, en vanaf 50

jaar elke twee jaar te screenen met mammografie. Dit geldt ook voor vrouwen met een gemiddeld risico. Vrouwen in de twee hoogste risicogroepen wordt geadviseerd jaarlijks een mammogram te maken. De hoogste risicogroep wordt daarbij ook elk jaar gescreend met MRI.<sup>55</sup> De onderzoekers verwachten dat het detectiecijfer met risicostratificatie ten minste even hoog zal zijn als bij uniforme screening. Ook in dit geval kan de inzet van risicostratificatie tot een verbetering van een bevolkingsonderzoek leiden, omdat vrouwen minder vaak worden belast met screening en de nadelen dus verminderen, terwijl er tenminste evenveel kankers worden opgespoord.<sup>55</sup>

De resultaten van beide studies worden binnen enkele jaren verwacht (zie tabel 5). De commissie ziet deze met belangstelling tegemoet, omdat zij verwacht dat de toepassing van risicostratificatie het bevolkingsonderzoek kan verbeteren. Ondertussen werkt de commissie aan een advies om de verschillende vraagstukken over (de inzet van) risicostratificatie te beantwoorden. Dit betreft vragen zoals de voor- en nadelen van risicostratificatie, toepasbaarheid, uitvoerbaarheid en uitlegbaarheid van risicostratificatie.



**Tabel 5** Lopende prospectieve studies naar nieuwe technieken voor borstkankerscreening

Studie	Studieopzet	Land(en)	Populatie	Onderzochte interventie	Primaire uitkomsten	Verwachte einddatum
<b>Aanvullende screening voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel</b>						
DENSE-2 (n.n.b.)	RCT	Nederland	Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel	Aanvullende screening met CEM en/of verkorte MRI	Intervalkankercijfer Detectiecijfer borstkankers stadium 2 of hoger Fout-positievecijfer en PVW	Q4 2030
BRAID (NCT04097366)	RCT	Engeland	Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel	Aanvullende screening met CEM, verkorte MRI of echografie	Detectiecijfer	Q4 2026
CMIST (NCT05625659)	Prospectief cohort	Verenigde Staten	Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel	Aanvullende screening met CEM en tomosynthese	Detectiecijfer Verwijscijfer ( <i>recall rate</i> )	Q1 2027
<b>Artificiële intelligentie<sup>#</sup></b>						
AIMS Norway (NCT06032390)	RCT	Noorwegen	Bevolkingsonderzoek*	AI-gegenereerde risicoscore voor triage en AI-ondersteunde lezing	Screen-gedetecteerde borstkankers	Q2 2033
MASAI (NCT04838756)	RCT	Zweden	Bevolkingsonderzoek*	AI-gegenereerde risicoscore voor triage en AI-ondersteunde lezing	Intervalkankercijfer	Q2 2025
AI-STREAM (NCT05024591)	Prospectief cohort	Zuid-Korea	Vrouwen die in aanmerking komen voor screening	AI-ondersteunde lezing	Diagnostische nauwkeurigheid (gemeten op basis van detectiecijfer, verwijscijfer, sensitiviteit, PVW)	Q4 2024
PRAIM (DRKS00027322)	Prospectief cohort met controlegroep	Duitsland	Bevolkingsonderzoek*	AI-ondersteunde lezing	Detectiecijfer Verwijscijfer	Onbekend
AITIC (NCT04949776)	Prospectief cohort	Spanje	Bevolkingsonderzoek*	AI-gegenereerde risicoscore voor triage en AI-ondersteunde lezing	Gemiddelde leestijd Detectiecijfer Verwijscijfer	Q2 2024
ScreenTrustCAD (NCT04778670)	Prospectief cohort	Zweden	Bevolkingsonderzoek*	AI als onafhankelijke lezer	Borstkankerincidentie, gemeten op drie momenten: Bij screening Tot en met 12 maanden na screening Tot en met 23 maanden na screening	Q4 2024
ScreenTrustMRI (NCT04832594)	RCT	Zweden	Bevolkingsonderzoek*	Risicostratificatie voor aanvullende screening met MRI	Vertraagde borstkankerdetectie (samengestelde uitkomstmaat: intervalekankers en gevorderde borstkanker)	Q3 2025
<b>Leeftijdsgrenzen</b>						
AgeX (NCT01081288)	RCT	Verenigd Koninkrijk	Bevolkingsonderzoek*	Extra screeningsronde voor vrouwen tussen 47 en 49 jaar, en extra screeningsronde(n) na 70 jaar	Borstkankersterfte	Q4 2026



Studie	Studieopzet	Land(en)	Populatie	Onderzochte interventie	Primaire uitkomsten	Verwachte einddatum
<b>Risicostratificatie</b>						
MyPeBS (NCT03672331)	RCT	België, Frankrijk, Israël, Italië, Spanje, Verenigd Koninkrijk	Bevolkingsonderzoek*	Risicostratificatie	Incidentiecijfer borstkankers stadium 2 of hoger (niet-inferieur incidentiecijfer)	Q4 2027
WISDOM (NCT02620852)	Prospectief cohort met controlegroep	Verenigde Staten	Vrouwen van leeftijd 40 t/m 74 jaar die geen borstkanker hebben (gehad)	Risicostratificatie	Incidentiecijfer borstkankers stadium 2B of hoger Bioptcijfer	Q1 2025
<b>Tomosynthese</b>						
STREAM (NCT06059300)	Prospectief cohort met controlegroep	Nederland	Bevolkingsonderzoek*	Tomosynthese (AI: beoordeling van beelden)	Samengestelde uitkomstmaat: intervalekankers en gevorderde borstkankers in de tweede screeningsronde	Q2 2028
PROSPECTS (NCT03733106)	RCT	Verenigd Koninkrijk	Bevolkingsonderzoek*	Tomosynthese	Intervalekancercijfer	Q3 2024

Bron: clinicaltrials.gov (oktober 2023)

# De lijst van studies naar AI is aangevuld met studies uit het artikel van Van Nijnatten et al. met een registratie in een openbare database

\* Deze studies worden uitgevoerd binnen het huidige bevolkingsonderzoek. De leeftijdsgrenzen en interval hiervan zijn anders in verschillende landen.

#### 4.4 Artificiële intelligentie (AI)

Artificiële of kunstmatige intelligentie (AI) is een verzamelnaam voor technologieën die ingezet kunnen worden om bepaalde processen of taken uit te voeren die voorheen alleen door mensen verricht konden worden. Doordat deze taken met AI beter of efficiënter uitgevoerd kunnen worden, kan het bevolkingsonderzoek door de inzet van AI verbeteren. Er zijn verschillende onderdelen in het screeningsproces waar AI van toegevoegde waarde kan zijn (figuur 3). De belangrijkste toepassingen van AI in het bevolkingsonderzoek zijn het mogelijk maken van risicostratificatie en de beoordeling van mammografiebeelden.

Zoals in §4.3 beschreven kan AI worden gebruikt voor risicostratificatie door het genereren van risicoscores. Dit kan worden bereikt door AI-algoritmes mammografiebeelden te laten beoordelen en op basis van die beoordeling een risicoscore te berekenen, zoals het vijfjaarsrisico op borstkanker. Deze risicoscores kunnen vervolgens worden gebruikt om subgroepen te classificeren. Risicoscores die door AI gegenereerd worden, blijken beter dan die van traditionele risicopredictiemodellen.<sup>56</sup> Zo liet een studie zien dat een AI-model het risico op borstkanker in de komende 5 jaar beter kon voorspellen dan een traditioneel predictiemodel, in dit geval het *Breast Cancer Surveillance Consortium clinical risk prediction model (BCSC-model)*. Ook AI-modellen die niet getraind waren om een vijfjaarsrisico te berekenen deden het beter dan het BCSC-model.



Een combinatie van het BCSC-model en een AI-model was overigens nog iets nauwkeuriger dan alleen de AI-modellen.<sup>57</sup> Een andere studie toonde eveneens dat AI-modellen beter presteerden dan een traditioneel risico-predictiemodel.<sup>58</sup> Hoewel de studies beperkingen hebben, zoals een retrospectief studie design, is de verwachting dat AI-modellen op korte termijn toepasbaar zullen zijn voor risicostratificatie, omdat de ontwikkelingen op dit gebied snel gaan.

AI kan ook worden ingezet bij het beoordelen van mammografiebeelden. In het Nederlandse bevolkingsonderzoek worden alle beelden door twee radiologen beoordeeld. Door het filteren van mammografiebeelden waarop geen afwijkingen te zien zijn, wordt de werklast van radiologen verlaagd, omdat zij niet alle beelden meer hoeven te beoordelen. Het identificeren van verdachte plekken met behulp van AI, kan ook leiden tot een efficiëntere beoordeling. AI zou ook een radioloog kunnen vervangen, zodat er minder screeningsradiologen nodig zijn of elke radioloog minder screeningsmammografieën hoeft te beoordelen.

Er zijn in Nederland enkele (retrospectieve) studies gedaan waarin het effect van AI op de werklast van radiologen is onderzocht. In één van deze studies werd de borstkankerdetectie door 101 radiologen vergeleken met die van een AI-model. Het AI-model presteerde even goed als de 101 radiologen, maar de prestaties van het AI-model waren niet zo goed als die van de beste radioloog.<sup>59</sup> Een recente studie uit de Verenigde Staten

en het Verenigde Koninkrijk liet zien dat een AI-model beter kan presteren dan radiologen.<sup>60</sup> In Zweden wordt voor het eerst een prospectief onderzoek met AI uitgevoerd binnen het bevolkingsonderzoek. In de MASAI-trial wordt AI als triagemethode ingezet, waarbij alleen nog beelden die door AI als hoog risico op borstkanker zijn geclassificeerd, worden beoordeeld door twee radiologen. De eerste resultaten tonen de klinische veiligheid van AI als triagemethode aan: het detectiecijfer met AI-ondersteunde lezing (6,1 per 1.000 gescreende vrouwen) was hoger dan het detectiecijfer dat als veilig werd beschouwd (3 per 1.000 gescreende vrouwen). Het detectiecijfer met AI was vergelijkbaar met die van met de controlegroep (5,1 per 1.000 gescreende vrouwen).<sup>61</sup> Op basis van deze resultaten en de ontwikkelingen op het gebied van AI wordt verwacht dat de detectie van borstkanker efficiënter zal zijn wanneer radiologen ondersteund worden door AI. Ondanks dat de resultaten van de MASAI-trial veelbelovend zijn, kan er nog niet worden over gegaan op implementatie van AI, onder andere omdat er nog geen resultaten beschikbaar zijn van de tweede screeningsronde.

Onderzoek laat ook zien dat met ondersteunende AI-modellen de detectie, sensitiviteit en specificiteit verbeterd kunnen worden, zonder dat de tijd voor de beoordeling van mammografiebeelden toeneemt. Een retrospectieve studie onderzocht het effect van een AI-model dat de radioloog ondersteunde door voorafgaand aan de beoordeling van de radioloog verdachte plekken aan te wijzen op het mammogram en een



waarschijnlijkheidsscore voor borstkanker te geven. De resultaten laten zien dat de diagnostische nauwkeurigheid beter was met AI dan zonder AI. De gemiddelde beoordelingstijd was ongeveer gelijk met en zonder AI. De beoordelingstijd was langer bij beelden die het model als verdacht had gemarkeerd.<sup>62</sup>

De studies naar de inzet van AI die tot nog toe zijn gedaan, hebben verschillende beperkingen, waarvan het retrospectieve studiedesign de belangrijkste is. In de studies werd radiologen namelijk gevraagd om beelden te beoordelen van vrouwen wiens diagnose al vaststond. De databases die daarbij gebruikt werden, waren meestal verrijkt met kankers waardoor de incidentie (veel) hoger was dan binnen het bevolkingsonderzoek het geval is. Het is daardoor niet bekend hoe de inzet van AI zal uitpakken binnen een bevolkingsonderzoek. Daarnaast was niet te meten wat het effect is van AI op de beoordeling van radiologen. Studies met een prospectief design, die uitgevoerd worden binnen een bevolkingsonderzoek zijn daarom noodzakelijk (zie tabel 5). Er loopt op dit moment slechts 1 gerandomiseerde, prospectieve studie naar de inzet van AI binnen een bevolkingsonderzoek, te weten de MASAI-trial in Zweden. In Noorwegen zal een RCT vergelijkbaar met de MASAI-trial binnenkort van start gaan. Prospectieve studies naar AI worden ook in Duitsland, Zuid-Korea, Spanje en Engeland uitgevoerd.<sup>63</sup> In Denemarken (regio Kopenhagen) is reeds besloten AI in te zetten in het bevolkingsonderzoek bij de beoordeling van mammografiebeelden. Er is daartoe

overgegaan nadat uit onderzoek bleek dat het gebruik van AI bij het beoordelen van mammografiebeelden een even goede sensitiviteit en een hogere specificiteit had, in vergelijking met de beoordeling door twee radiologen. Bovendien werd de werklast van radiologen met 60% verminderd en kan een deel van de fout-positieve testuitslagen worden voorkomen.<sup>63</sup> In Nederland wordt binnen de STREAM-studie de inzet van AI bij de beoordeling van tomosynthese beelden onderzocht.<sup>64</sup>

Omdat het onderzoek en de ontwikkelingen op het gebied van AI snel gaan, is het volgens de commissie van belang voorbereidingen te treffen binnen het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Hierbij kan worden gedacht aan het vaststellen van het doel van AI binnen het bevolkingsonderzoek, het bepalen van drempelwaarden voor veilig gebruik van AI, het selecteren van passende AI-modellen, en het testen en trainen van een AI-model binnen het bevolkingsonderzoek. Implementatie zal echter ook ethische, juridische en praktische uitdagingen met zich meebrengen die de nodige voorbereiding zullen vergen.

#### 4.5 Tomosynthese en andere beeldvormende technieken

Digitale mammografie is tot op heden de aangewezen test voor het bevolkingsonderzoek borstkanker. Tomosynthese is een techniek die mogelijk op termijn mammografie kan vervangen. Digitale tomosynthese is een röntgentechniek waarmee een pseudo-driedimensionaal beeld van de borst gemaakt wordt. Van een gemiddelde borst worden ongeveer 50



opnamen uit verschillende hoeken gemaakt, die gecombineerd worden tot beelden die 1 mm dikte van de borst weergeven. Het voordeel van deze techniek ten opzichte van mammografie is dat er minder overprojectie is bij de reconstructie van de beelden, waardoor er minder (virtuele) creatie is van structuren die onterecht voor borstkanker aangezien kunnen worden en er naar verwachting minder borstkankers worden gemist. De toepasbaarheid van tomosynthese wordt momenteel onderzocht binnen het bevolkingsonderzoek (zie tabel 5). De resultaten worden over enkele jaren verwacht.

Naast mammografie en tomosynthese zijn er nog andere beeldvormende technieken, zoals (verkorte) MRI, CEM, mamma-CT, echografie en *molecular breast imaging* (MBI). Deze worden gebruikt als aanvullende beeldvormende techniek voor vrouwen die doorverwezen zijn na een positieve testuitslag. Geen van deze beeldvormende technieken is geschikt als primaire screeningstest binnen het bevolkingsonderzoek. Dit komt bijvoorbeeld doordat er een hogere dosis straling nodig is om beelden te maken of doordat de eigenschappen van de test niet gelijk aan of minder goed zijn dan die van digitale mammografie. Er is ook een gebrek aan gegevens over het gebruik van deze beeldvormende technieken als primaire screeningstest in het Nederlandse bevolkingsonderzoek, waardoor de nut-risicoverhouding niet goed geëvalueerd kan worden. Daarnaast zouden veel van deze alternatieve beeldvormende technieken hogere kosten hebben dan digitale mammografie, waardoor

de kosteneffectiviteit waarschijnlijk ongunstiger zou zijn. De Europese richtlijn beveelt dan ook aan om met mammografie of met digitale tomosynthese te screenen.<sup>37</sup>

#### 4.6 Deelname

Een hoge deelnamegraad aan het bevolkingsonderzoek is belangrijk, omdat er dan zoveel mogelijk borstkankers kunnen worden opgespoord en het bevolkingsonderzoek dan effectiever is. Deelname is echter ook altijd een vrijwillige keuze, en er zullen dus vrouwen op basis van een geïnformeerde keuze af zien van deelname. Desondanks is in vergelijking met andere Europese landen<sup>30,83</sup> de deelname aan het Nederlandse bevolkingsonderzoek hoog (70,7% in 2022). Vrouwen die aan het bevolkingsonderzoek meedoen, doen vaak ook mee aan de andere twee bevolkingsonderzoeken (baarmoederhalskanker en darmkanker): van alle uitgenodigde vrouwen doet ongeveer de helft mee aan alle drie de bevolkingsonderzoeken.<sup>32</sup> De afgelopen jaren was er echter een lichte daling in de deelnamegraad te zien. De redenen hiervoor zijn niet duidelijk. Daarnaast is de deelnamegraad niet in alle groepen even hoog. Sociaaleconomische status (SES, een variabele die opleidingsniveau, financiële welvaart en arbeidsverleden combineert) lijkt een rol te spelen in deelname aan het bevolkingsonderzoek. Uit een Nederlandse studie (regio Eindhoven) bleek dat vrouwen met een gemiddelde of hoge SES vaker meededen dan vrouwen met een lage SES.<sup>65</sup> Vrouwen met een lage SES hadden in het algemeen ongunstiger uitkomsten voor



borstkanker vergeleken met vrouwen met een hoge SES, zoals hogere stadia van borstkanker en lagere overlevingskansen. Een recent rapport van IKNL laat ook zien dat de deelname lager is in groepen met een lage SES.<sup>84</sup>

Bepaalde factoren kunnen de deelname stimuleren, zoals het ontbreken van financiële barrières, het sturen van uitnodigingsbrieven en reminders, vaste screeningsafspraken en organisatorische factoren van het zorgsysteem.<sup>66</sup> Veel van deze factoren worden in Nederland al toegepast. Onderzoek binnen het Nederlandse bevolkingsonderzoek laat zien dat vrouwen die voldoende kennis over het bevolkingsonderzoek hadden, vaker een positieve houding hadden ten aanzien van deelname. Deze vrouwen maakten ook vaker een geïnformeerde keuze over deelname aan het programma.<sup>67</sup> Dit toont het belang aan van informatieverstrekking over het programma.

De commissie vindt het van belang dat er blijvend geïnvesteerd wordt in het bereiken van groepen met een lagere deelname, in het bijzonder de groepen met een lage SES, omdat hierdoor gezondheidswinst blijft liggen. Dit zou bijvoorbeeld kunnen gebeuren door initiatieven in buurten of wijken waarbij de doelgroep geïnformeerd wordt over het bevolkingsonderzoek, en door wetenschappelijk onderzoek te doen naar factoren die van invloed zijn op deelname. Het RIVM en Bevolkingsonderzoek

Nederland werken samen aan initiatieven om de toegankelijkheid van alle drie de bevolkingsonderzoeken naar kanker te verbeteren.<sup>68</sup>

Vrouwen kunnen om verschillende (medische) redenen niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. De gegevens over borstkanker van deze vrouwen worden dan niet opgenomen in de huidige monitoringsdata van het bevolkingsonderzoek. Als een steeds groter deel van de vrouwen buiten het bevolkingsonderzoek blijft vanwege controles of (opportunistische) screening in de zorg, zou dat gevolgen kunnen hebben voor de (kosten)effectiviteit van het programma. Momenteel worden er belemmeringen ervaren met de opslag en uitwisseling van gegevens uit het bevolkingsonderzoek. De commissie vindt het van belang zicht te kunnen houden op de deelname en de groepen die buiten het bevolkingsonderzoek om gescreend worden en wijst erop dat gegevensuitwisseling daarbij essentieel is.

#### 4.7 Pijn bij mammografie

Mammografie wordt door een deel van de vrouwen ervaren als pijnlijk of oncomfortabel. Dat is een nadeel van het bevolkingsonderzoek.

De commissie heeft daarom gekeken of er mogelijkheden zijn voor een minder pijnlijk of minder onaangenaam mammogram. De commissie heeft ook gekeken of er een andere screeningstest ingezet zou kunnen worden. In §4.2 en §4.5 zet de commissie uiteen waarom MRI, tomosynthese en



andere beeldvormende technieken (nog) niet ingezet kunnen worden en mammografie voorlopig de aanwezen screeningstest is.

Een van de mogelijke oorzaken van de pijn tijdens mammografie is de compressie van de borst. Deze compressie (met de juiste drukkracht) is noodzakelijk voor de kwaliteit van de beelden, waarmee de sensitiviteit en specificiteit van screening hoog blijft.<sup>69,70</sup> Daarnaast is het nodig om de röntgenstraling die gebruikt wordt om de beelden te maken tot een minimum te beperken. Om de pijn die ontstaat door compressie te verlichten, is onderzocht of er andere compressieplaten gebruikt zouden kunnen worden. Het Landelijk Expertisecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) heeft een studie uitgevoerd naar een gebogen compressieplaat om het effect op zowel pijn als de kwaliteit van de beeldvorming te onderzoeken.<sup>71</sup> Elke deelnemer (2.500 deelnemers) kreeg een extra opname, bovenop de reguliere mammografie. Deze extra opname werd gemaakt met een gebogen compressieplaat die de anatomische vorm van de borst beter volgt, of een placebo compressieplaat. De placebo was de reguliere compressieplaat, maar dan door middel van een label gepresenteerd als compressieplaat van het onderzoek. De gemiddelde pijnscore met reguliere mammografie was in beide groepen 4,1 op een schaal van 0 tot 10, waarbij 0 overeen komt met geen pijn en 10 maximale pijn. In beide groepen was met zowel de gebogen plaat als de placebo een gunstig effect te zien op pijn, maar het effect was klein. In de groep met de gebogen compressieplaat was de pijnscore 0,2

lager dan in de placebogroep op een schaal van 0 tot 10. Hoewel het effect statisch significant was, lijkt de klinische relevantie minimaal.<sup>71</sup> De kwaliteit van de beelden was over het algemeen vergelijkbaar tussen de twee platen. Radiologen gaven echter vaker de voorkeur aan de reguliere compressieplaat als er wel verschillen gezien werden tussen de beelden van beide platen. Er waren daarnaast zorgen over structuren in de borst die niet zichtbaar waren met de gebogen platen, maar wel met de reguliere compressieplaat. Dit zou namelijk vroege opsporing van borstkanker kunnen belemmeren. Het LRCB adviseerde dan ook de gebogen platen niet te gebruiken binnen het bevolkingsonderzoek.

Er is ook onderzoek gedaan naar andere soorten compressieplaten, zoals flexibele compressieplaten en drukgestuurde compressieplaten.

De resultaten geven een wisselend beeld. Twee studies, een uit Nederland<sup>72</sup> en een uit Frankrijk<sup>73</sup>, tonen dat drukgestuurde compressieplaten de pijn kunnen verlichten, zonder dat de kwaliteit van de beelden afnam. Twee andere Nederlandse studies laten echter zien dat flexibele compressieplaten en compressieplaten met variabele druk geen effect hadden op pijn, maar dat de beeldkwaliteit van flexibele compressieplaten wel minder goed was dan met reguliere compressieplaten.<sup>74,75</sup>

In Noorwegen is binnen het bevolkingsonderzoek gekeken naar pijn en reguliere compressieplaten, flexibele compressieplaten en compressieplaten met variabele druk. Ook daar bleek dat de pijnscores laag waren met alle drie de platen. Er werd geen verschil gevonden tussen de





reguliere en de flexibele compressieplaat, maar er werden wel lagere pijnscores gerapporteerd in de groep vrouwen die met de compressieplaten met variabele druk gescreend werden vergeleken met de reguliere plaat.<sup>76</sup> Een belangrijk nadeel van het gebruik van de compressieplaten met variabele druk is de blootstelling aan een hogere stralingsdosis.

Deze resultaten leiden, samen met onzekerheden over de kwaliteit van de beelden die met alternatieve compressieplaten worden gemaakt, tot de conclusie dat de compressieplaten in het bevolkingsonderzoek vooralsnog niet vervangen kunnen worden.

De commissie is vervolgens nagegaan of er andere mogelijkheden zijn om de pijn of het ongemak van mammografie te verminderen. Er zijn verschillende studies gedaan naar onder andere het verstrekken van informatie aan deelnemers, het gebruik van pijnstillers voorafgaand aan mammografie en interventies die de compressie aangenamer zouden kunnen maken, zoals het gebruik van kussens tijdens mammografie. In een systematische review zijn zeven gerandomiseerde studies naar deze interventies bestudeerd.<sup>77</sup> De conclusie was dat er zeer weinig mogelijkheden zijn om de pijn bij mammografie te verminderen, zeker als de kwaliteit van de beelden niet mag afnemen. Het gebruik van kussens leidt mogelijk wel tot minder pijn, maar de beeldkwaliteit vermindert waardoor borstkanker minder goed kan worden opgespoord. Het gebruik van pijnstillers had geen effect op de pijn. Een later gepubliceerde RCT suggereert dat het gebruik van paracetamol milde pijn wel zou kunnen

verlichten.<sup>78</sup> De interventie die het meeste effect heeft op pijn en ongemak is het informeren van vrouwen over mammografie. Uit de studies hiernaar blijkt dat zowel schriftelijke als mondelinge informatie pijn en ongemak kan verminderen.<sup>77</sup>

Gezien deze resultaten, wijst de commissie op het belang van informatieverstrekking, zodat mammografie zo aangenaam mogelijk kan worden gemaakt, zonder verlies van kwaliteit. Zoals de commissie ook in §4.6 beschreef, is informatieverstrekking ook voor de deelname van belang.



# 05 preventie van borstkanker



De commissie is niet gevraagd te adviseren over primaire preventie, maar wil het belang hiervan toch onderstrepen. Onderzoek wijst namelijk uit dat een significant deel van de gevallen van borstkanker voorkomen kan worden door aanpassing van de leefstijl.

### 5.1 Risicofactoren voor borstkanker

Er zijn vijf categorieën risicofactoren voor borstkanker: persoonlijke factoren (inclusief leefstijlfactoren), hormonale/reproductieve factoren, borstafwijkingen, familiegeschiedenis en genetische factoren. In grote lijnen kunnen deze verdeeld worden in twee groepen: risicofactoren die te veranderen zijn, en risicofactoren waarbij dat niet kan.

Risicofactoren die niet te veranderen zijn, zijn geslacht (biologisch/genetisch), leeftijd, familiegeschiedenis van borstkanker en erfelijk risico. Borstdichtheid is ook deels erfelijk, maar kan door het gebruik van hormonen veranderen. Een deel van de vrouwen met deze risicofactoren krijgt zorg in de tweede lijn: ze zijn onder controle van een medisch specialist in het ziekenhuis, omdat hun risico op borstkanker verhoogd is.

Er zijn ook verschillende risicofactoren die, in zeker mate, wel te veranderen zijn, met name door aanpassing van de leefstijl. Overgewicht, bovenmatig alcoholgebruik, roken, weinig lichaamsbeweging en een onvoldoende gevarieerd dieet verhogen het risico op borstkanker. Sommige borstkankers zijn hormoongevoelig, wat betekent dat de

borstkanker groeit door vrouwelijke hormonen zoals oestrogeen. Verschillende factoren hebben invloed op de hormoonhuishouding en kunnen daarmee van invloed zijn op borstkanker. Het betreft het gebruik van hormoonsuppletie therapie, het aantal kinderen waarvan een vrouw bevallen is, de leeftijd bij eerste bevalling en of een vrouw borstvoeding heeft gegeven. Omgevingsfactoren (zoals luchtvervuiling of blootstelling aan bepaalde stoffen) zouden mogelijk ook een rol kunnen spelen bij het ontstaan van borstkanker.<sup>79</sup>

Verschillende studies maken schattingen van het percentage borstkankers dat door aanpasbare risicofactoren veroorzaakt is. Dit wordt weergegeven door het populatie attributief risico. Een studie uit Nederland laat zien dat ongeveer 25% van borstkankers in postmenopauzale vrouwen toe te schrijven is aan overgewicht, alcoholgebruik, roken, onvoldoende lichaamsbeweging en lage vezelinname.<sup>80</sup> Het percentage borstkankers dat aan dit soort risicofactoren toe te schrijven is, lijkt nog hoger voor hormoongevoelige borstkankers dan voor niet-hormoongevoelige borstkankers.<sup>81</sup> Andere studies laten zien dat 2 tot 4 van de 10 borstkankers in postmenopauzale vrouwen toe te schrijven zijn aan risicofactoren die te veranderen zijn.<sup>82</sup> Uit deze studies wordt geconcludeerd dat een significant deel van borstkankers voorkomen kan worden door (tijdige) aanpassing van de leefstijl.



## 5.2 Rol van de overheid

Het bevorderen van een gezonde leefstijl is niet alleen belangrijk om de incidentie van borstkanker te verlagen, maar speelt een rol bij preventie van veel ziektes. Volgens artikel 22, lid 1 van de Grondwet heeft de overheid een verantwoordelijkheid om maatregelen te treffen ter bevordering van de volksgezondheid. In het Nationaal Preventieakkoord worden maatregelen uiteengezet om risicofactoren voor borstkanker en andere ernstige ziektes op populatieniveau aan te pakken.

De maatregelen zijn gericht op roken, problematisch alcoholgebruik en overgewicht. De commissie juicht initiatieven zoals het Nationaal Preventieakkoord toe. Zij zou echter graag zien dat er nog meer ingezet wordt op het voorkomen van borstkanker.



# 06 advies



Het bevolkingsonderzoek borstkanker heeft als doel het verminderen van sterfte aan deze ziekte. De commissie concludeert dat dit doel wordt bereikt. Zij is ook van mening dat de voordelen van het bevolkingsonderzoek, het vroegtijdig opsporen van borstkanker en het verminderen van sterfte, opwegen tegen de nadelen, waaronder foutieve uitslagen, overdiagnose en overbehandeling. De commissie beoordeelt de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek in de huidige opzet dan ook als gunstig. De commissie verwacht dat het bevolkingsonderzoek verder verbeterd kan worden door risicostratificatie, AI en nieuwe beeldvormende technieken. In Nederland zijn wetenschappelijke studies naar de nieuwe beeldvormende technieken CEM, verkorte MRI en tomosynthese inmiddels van start gegaan of in voorbereiding. Ook wordt (internationaal) onderzoek gedaan naar risicostratificatie en AI. De commissie adviseert om voorbereidingen te treffen om de inzet van deze nieuwe methoden en technieken binnen afzienbare tijd mogelijk te maken.

## 6.1 Effectiviteit en nut-risicoverhouding

Op basis van gegevens van het bevolkingsonderzoek in Nederland, nationale en internationale studies en modelleringsonderzoek concludeert de commissie dat het bevolkingsonderzoek sterfte aan borstkanker vermindert. Sinds de invoering van het programma is de sterfte aan borstkanker gedaald, en op basis van modelberekening is geschat dat het naar schatting jaarlijks 1.300 sterfgevallen voorkomt. Ook zorgt het bevolkingsonderzoek voor een *stage-shift*: gescreeende vrouwen worden

minder vaak gediagnosticeerd met hoog stadium tumoren en vaker met laag stadium tumoren vergeleken met vrouwen met borstkanker die niet gescreeend zijn. De commissie heeft daarnaast de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek beoordeeld. Ze concludeert dat deze met de huidige opzet van het bevolkingsonderzoek gunstig is. De voordelen van screening, het vroegtijdig opsporen van borstkanker en het verminderen van borstkankersterfte, wegen volgens de commissie op tegen nadelen, zoals foutieve uitslagen, overdiagnose en overbehandeling, gemiste borstkankers en pijn bij mammografie.

## 6.2 Verbetermogelijkheden

### 6.2.1 Leeftijdsgrenzen en interval

De commissie heeft beoordeeld of het bevolkingsonderzoek verder verbeterd kan worden door aanpassing van de leeftijdsgrenzen of het screeningsinterval. Deze aanpassingen zijn steeds beoordeeld binnen het uitgangspunt van de adviesvraag om de beschikbare capaciteit van het bevolkingsonderzoek niet te overschrijden. Door een tekort aan screeningslaboranten en krapte op de arbeidsmarkt voor zorgpersoneel is de capaciteit beperkt. Ondanks grote inspanningen van de uitvoeringsorganisaties is het niet mogelijk gebleken deze uit te breiden. Dit leidt ertoe dat aanpassingen van het bevolkingsonderzoek die zouden resulteren in een toename van het aantal mammografieën niet mogelijk zijn. De commissie heeft daarom, conform het verzoek van de staatssecretaris, beoordeeld of gecombineerde aanpassingen van leeftijds-



grenzen en interval waarbij het aantal mammografieën gelijk blijft, kunnen leiden tot een verbetering van het bevolkingsonderzoek.

Op basis van modelleringsonderzoek is te verwachten dat een gecombineerde aanpassing van een lagere startleeftijd en een langer interval, ongeveer dezelfde resultaten geeft als het huidige bevolkingsonderzoek. De voorkomen sterfte, gewonnen levensjaren, overdiagnose en QALY's zullen vergelijkbaar zijn. Vanwege de lagere startleeftijd neemt het aantal fout-positieve uitslagen toe. Dit is ongunstig omdat er dan meer vrouwen worden verwezen naar het ziekenhuis voor vervolgdagnostiek, die belastend is en in alle gevallen (achteraf) onnodig. De commissie concludeert dan ook dat een verlaging van de startleeftijd in combinatie met een langer interval niet tot een duidelijke verbetering van het bevolkingsonderzoek zal leiden. Een combinatie van een lagere startleeftijd, een lagere eindleeftijd en een langer interval leidt om dezelfde redenen niet tot een verbetering van het bevolkingsonderzoek. Volgens de commissie is een gecombineerde aanpassing daarom momenteel niet aangewezen. Daarbij speelt mee dat een gecombineerde aanpassing leidt tot ingrijpende wijzigingen van het bevolkingsonderzoek die veel tijd en middelen kosten. Het is volgens de commissie niet efficiënt om nu ingrijpende wijzigingen door te voeren terwijl er tegelijkertijd ontwikkelingen worden verwacht op het gebied van AI, risicostratificatie en beeldvormende technieken, die kunnen leiden tot een aanzienlijke verbetering van het bevolkingsonderzoek.

### 6.2.2 Risicostratificatie, AI en nieuwe beeldvormende technieken

Volgens de commissie kan de inzet van risicostratificatie, AI en nieuwe beeldvormende technieken leiden tot een aanzienlijke verbetering van het bevolkingsonderzoek. Met risicostratificatie kunnen subgroepen met een hoog risico op borstkanker vaker gescreend worden en subgroepen met een laag risico minder vaak. Het voordeel hiervan is dat vrouwen met een laag risico niet onnodig worden belast met mammografie en de nadelen van screening. Vrouwen met een hoog risico kunnen intensiever gescreend worden, zodat borstkanker bij hen tijdig wordt ontdekt. Hierdoor verbetert de nut-risicoverhouding. Met AI kunnen risicoscores voor borstkanker worden bepaald die risicostratificatie mogelijk maken. Daarnaast kan AI ingezet worden voor de beoordeling van mammografiebeelden, waardoor de beoordeling mogelijk verbetert en de werklust voor radiologen vermindert.

Voordat risicostratificatie en AI ingezet kunnen worden, is het van belang de resultaten van enkele grote studies af te wachten. Deze resultaten worden binnen ongeveer 5 jaar verwacht. De studies geven inzicht in hoeverre de voor- en nadelen veranderen door risicostratificatie en in hoeverre met (ondersteuning van) AI borstkanker opgespoord kan worden en risicoscores kunnen worden bepaald. Daarnaast zullen vraagstukken over de inzet van risicostratificatie beantwoord moeten worden, zoals hoe de nut-risicoverhouding voor verschillende subgroepen kan worden bepaald en vergeleken, en hoe die zich verhouden tot het bevolkings-



onderzoek als geheel. De commissie zal zich later in een apart algemeen advies buigen over risicostratificatie binnen de bevolkingsonderzoeken naar kanker.

Tomosynthese, CEM en verkorte MRI zijn nieuwe beeldvormende technieken die het bevolkingsonderzoek kunnen verbeteren. Met tomosynthese is mogelijk beter borstkanker op te sporen dan met mammografie, omdat er met deze techniek mogelijk minder borstkankers worden gemist en er minder (virtuele) creatie is van structuren die onterecht voor borstkanker aangezien kunnen worden. Deze techniek zou mammografie kunnen vervangen. CEM en verkorte MRI zouden uitkomst kunnen bieden als aanvullende test voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel (categorie D). Voor deze vrouwen werkt het bestaande bevolkingsonderzoek minder goed, omdat bij dit type borstweefsel borstkanker minder goed te zien is, terwijl zeer dicht borstweefsel een verhoogd risico geeft op borstkanker. De commissie adviseerde eerder om onderzoek te doen naar CEM en verkorte MRI. De studies hiernaar en naar tomosynthese zijn inmiddels van start gegaan of in voorbereiding.

### 6.2.3 Pijn bij mammografie

Een deel van de vrouwen ervaart mammografie als pijnlijk of oncomfortabel. De commissie heeft daarom gekeken of er manieren zijn om dit te voorkomen of verbeteren. De inzet van andere compressieplaten raadt de commissie af, omdat er onzekerheden bestaan over de kwaliteit

van de beelden die met alternatieve compressieplaten, zoals gebogen, flexibele of drukgestuurde compressieplaten, worden gemaakt. Met zulke compressieplaten kunnen borstkankers worden gemist, terwijl het mammogram nauwelijks als minder pijnlijk wordt ervaren. De commissie heeft ook gekeken of er andere beeldvormende technieken zijn die het mammogram zouden kunnen vervangen. Echografie, MRI of CT blijken om verschillende redenen niet geschikt als screeningstest, bijvoorbeeld vanwege de hogere stralingsdosis, of omdat deze technieken minder goed borstkanker kunnen detecteren. Mammografie blijft daarom vooralsnog de aangewezen screeningstest voor het bevolkingsonderzoek.

De commissie heeft ook gezocht naar andere mogelijkheden om mammografie minder pijnlijk of onaangenaam te maken.

Wetenschappelijke gegevens laten zien dat zowel schriftelijke als mondelinge informatie over mammografie kan leiden tot een vermindering van pijn en ongemak. De commissie wijst dan ook op het belang van informatieverstrekking, die ook voor de deelname aan het bevolkingsonderzoek relevant is.

### 6.3 Aanbevelingen

De commissie adviseert voorbereidingen te treffen zodat de inzet van AI en risicostratificatie snel geïmplementeerd kan worden zodra onderzoek uitwijst dat dit tot een verbetering van het bevolkingsonderzoek leidt. Hierbij kan worden gedacht aan de keuze voor het type AI binnen het





bevolkingsonderzoek (ten behoeve van risicostratificatie en/of beoordeling mammogram), het bepalen van drempelwaarden voor veilig gebruik van AI, het selecteren van passende AI-modellen, en het testen en trainen van een AI-model binnen het bevolkingsonderzoek. Implementatie zal echter ook ethische, juridische en praktische uitdagingen met zich meebrengen die de nodige voorbereiding zullen vergen.

De commissie wijst op het grote belang van de opslag en uitwisseling van gegevens uit het bevolkingsonderzoek tussen verschillende uitvoerende organisaties. Momenteel worden er belemmeringen ervaren die ertoe leiden dat er onvoldoende goed zicht is op de resultaten van het bevolkingsonderzoek, maar ook wetenschappelijk onderzoek hinderen. Volgens de commissie is het evident dat er voor de kwaliteit en de ontwikkeling van het bevolkingsonderzoek zicht moet blijven op (onder andere) de deelname, detectie van borstkanker en intervalkankers, en benadrukt dat gegevensuitwisseling daarbij essentieel is. De commissie raadt dan ook aan in beeld te brengen welke belemmeringen worden ervaren en deze zoveel mogelijk weg te nemen.



# literatuur



- <sup>1</sup> Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). *StatLine -Overledenen, belangrijke doodsoorzaken (korte lijst), leeftijd, geslacht*. Geraadpleegd: 12 oktober 2023.
- <sup>2</sup> Integraal kankercentrum Nederland (IKNL). *NKR Cijfers*. <https://iknl.nl/nkr-cijfers>. Geraadpleegd: 1 november 2023.
- <sup>3</sup> Eijkelboom AH, Luyendijk M, van Maaren MC, de Munck L, Schreuder K, Siesling S, et al. *Borstkanker in Nederland: trends 1989-2019, gebaseerd op cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie*. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), 2020.
- <sup>4</sup> Stichting kanker.nl *Soorten borstkanker*. <https://www.kanker.nl/kankersoorten/borstkanker/soorten-borstkanker/soorten-borstkanker>. Geraadpleegd: 2 november 2023.
- <sup>5</sup> *Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland - het vijftiende evaluatierapport*. Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB), 2023.
- <sup>6</sup> van Ravesteyn NT, van den Broek JJ, Li X, Weedon-Fekjær H, Schechter CB, Alagoz O, et al. *Modeling Ductal Carcinoma In Situ (DCIS): An Overview of CISNET Model Approaches*. *Med Decis Making* 2018; 38(1\_suppl): 126s-139s.
- <sup>7</sup> Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, Rutgers EJT, Winter-Warnars HAO, Lips EH, et al. *Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS)*. *The Breast* 2017; 31: 274-283.
- <sup>8</sup> Stichting kanker.nl. *Het stadium bij borstkanker*. <https://www.kanker.nl/kankersoorten/borstkanker/diagnose/het-stadium-bij-borstkanker>. Geraadpleegd: 22 augustus 2022.
- <sup>9</sup> de Ligt K, Luyendijk M, van Maaren MC, de Munck L, Schreuder K, Siesling S, et al. *Borstkanker in Nederland: trends 1989-2017, gebaseerd op cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie*. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), 2018.
- <sup>10</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *Monitor bevolkingsonderzoek borstkanker 2019*.
- <sup>11</sup> Federatie Medisch Specialisten: Richtlijndatabase. *Borstkanker - BI-RADS*. [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/primaire\\_diagnostiek/bi\\_rads.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/primaire_diagnostiek/bi_rads.html). Geraadpleegd: 1 februari 2023.
- <sup>12</sup> *Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport*. Den Haag; Tweede Kamer, vergaderjaar 2020–2021, 32 793, nr. 508.
- <sup>13</sup> *Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport*. Den Haag; Tweede Kamer, vergaderjaar 2022–2023, 32 793, nr. 696.
- <sup>14</sup> *Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport*. Den Haag; Tweede Kamer, vergaderjaar 2023–2024, 32 793, nr. 707.
- <sup>15</sup> Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. *The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review*. *The Lancet* 2012; 380(9855): 1778-1786.
- <sup>16</sup> Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. *Screening for breast cancer with mammography*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(6): Cd001877.



- <sup>17</sup> Duffy SW, Tabar L, Chen THH, Yen AMF, Dean PB, Smith RA. *A plea for more careful scholarship in reviewing evidence: the case of mammographic screening*. BJR Open 2023; 5(1): 20230041.
- <sup>18</sup> Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, Anttila A, Segnan N, Ponti A, et al. *Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review*. Eur J Cancer 2020; 127: 191-206.
- <sup>19</sup> Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. *The impact of mammography screening on breast cancer mortality in Europe: A review of observational studies*. Journal of Medical Screening 2012; 19: 14-25.
- <sup>20</sup> Paap E, Verbeek AL, Botterweck AA, van Doorne-Nagtegaal HJ, Imhof-Tas M, de Koning HJ, et al. *Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: a case-referent study*. Breast 2014; 23(4): 439-444.
- <sup>21</sup> Mook S, Van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Ravdin PM, van de Velde AO, van Leeuwen FE, et al. *Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer*. J Natl Cancer Inst 2011; 103(7): 585-597.
- <sup>22</sup> Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. *Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients*. BMJ 2015; 351: h4901.
- <sup>23</sup> de Munck L, Fracheboud J, de Bock GH, den Heeten GJ, Siesling S, Broeders MJM. *Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program?* Int J Cancer 2018; 143(4): 842-850.
- <sup>24</sup> Kregting LM, Sankatsing VDV, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. *Finding the optimal mammography screening strategy: A cost-effectiveness analysis of 920 modelled strategies*. Int J Cancer 2022; 151(2): 287-296.
- <sup>25</sup> *Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 2004 – 2014*. Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB), 2019.
- <sup>26</sup> Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Looman CWN, van Luijt PA, Fracheboud J, et al. *The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up*. Int J Cancer 2017; 141(4): 671-677.
- <sup>27</sup> de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. *The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy*. Int J Cancer 2015; 137(1): 165-172.
- <sup>28</sup> Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. *Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study*. BMJ 2017; 359: j5224.
- <sup>29</sup> Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. *Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database*. BMJ 2011; 343: d4411.



- <sup>30</sup> Eurostat. *Preventive cancer screenings - programme data*. Geraadpleegd: 16 februari 2024.
- <sup>31</sup> *Monitor bevolkingsonderzoek borstkanker 2022*. Erasmus MC, 2023.
- <sup>32</sup> Kregting LM, Olthof EMG, Breekveldt ECH, Aitken CA, Heijnsdijk EAM, Toes-Zoutendijk E, et al. *Concurrent participation in breast, cervical, and colorectal cancer screening in the Netherlands*. *Eur J Cancer* 2022; 175: 180-186.
- <sup>33</sup> *Wensen van de toekomstige client wat betreft het bevolkingsonderzoek naar borstkanker*. MarketResponse in opdracht van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2021.
- <sup>34</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Straling en borstkanker*. <https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-borstkanker/mammografie/straling-en-borstonderzoek>. Geraadpleegd: 20 oktober 2023.
- <sup>35</sup> Kregting LM, van Ravesteyn NT, Chootipongchaivat S, Heijnsdijk EAM, Otten JDM, Broeders MJM, et al. *Cumulative risks of false positive recall and screen-detected breast cancer after multiple screening examinations*. *Int J Cancer* 2023; 153:312-319.
- <sup>36</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Samenvatting rapport Uitkomsten van screening BK: Kwaliteit van Leven*. Bilthoven, 2022.
- <sup>37</sup> European Commission. *European guidelines on breast cancer screening and diagnosis*. <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>. Geraadpleegd: Oktober 2022.
- <sup>38</sup> Group of Chief Scientific Advisors. *Cancer Screening in the European Union*. 2022.
- <sup>39</sup> World Health Organisation (WHO)/International Agency for Research on Cancer (IARC). *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. <http://publications.iarc.fr/586>.
- <sup>40</sup> IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Breast cancer screening: Lyon (FR): 2016.
- <sup>41</sup> *NKR Cijfers (op maat gevraagd): invasieve borstkankers en DCIS bij stadium en tumor subtype* Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), 2023.
- <sup>42</sup> Gezondheidsraad. *Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatie nr. 2014/01.
- <sup>43</sup> Duffy S, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith R, et al. *Annual mammographic screening to reduce breast cancer mortality in women from age 40 years: long-term follow-up of the UK Age RCT*. *Health Technol Assess* 2020; 24(55): 1-24.
- <sup>44</sup> Zielonke N, Geuzinge A, Heijnsdijk EAM, Heinävaara S, Senore C, Jarm K, et al. *Extending Age Ranges in Breast Cancer Screening in*



- Four European Countries: Model Estimations of Harm-to-Benefit Ratios.* *Cancers* (Basel) 2021; 13(13): 3360.
- <sup>45</sup> *ECIBC recommendation on breast cancer screening intervals women aged 45-49 years.* European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC), 2019.
- <sup>46</sup> Bennett RL, Sellars SJ, Moss SM. *Interval cancers in the NHS breast cancer screening programme in England, Wales and Northern Ireland.* *Br J Cancer* 2011; 104(4): 571-577.
- <sup>47</sup> Eijkelboom AH, de Munck L, Lobbes MBI, van Gils CH, Wesseling J, Westenend PJ, et al. *Impact of the suspension and restart of the Dutch breast cancer screening program on breast cancer incidence and stage during the COVID-19 pandemic.* *Prev Med* 2021; 151: 106602.
- <sup>48</sup> Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, et al. *Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue.* *New England Journal of Medicine* 2019; 381(22): 2091-2102.
- <sup>49</sup> Gezondheidsraad. *MRI in bevolkingsonderzoek borstkanker.* Den Haag: Gezondheidsraad 2020; publicatie nr. 2020/21.
- <sup>50</sup> KPMG. *Capaciteitsonderzoek MRI voor borstkankerscreening.* Amstelveen: KPMG, 2022.
- <sup>51</sup> *Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.* Den Haag; Tweede Kamer, vergaderjaar 2021–2022, 32 793, nr. 610.
- <sup>52</sup> Louro J, Posso M, Hilton Boon M, Román M, Domingo L, Castells X, et al. *A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models.* *Br J Cancer* 2019; 121(1): 76-85.
- <sup>53</sup> Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Broeders MJM, de Koning HJ. *Risk stratification in breast cancer screening: Cost-effectiveness and harm-benefit ratios for low-risk and high-risk women.* *Int J Cancer* 2020; 147(11): 3059-3067.
- <sup>54</sup> Roux A, Cholerton R, Sicsic J, Moumjid N, French DP, Giorgi Rossi P, et al. *Study protocol comparing the ethical, psychological and socio-economic impact of personalised breast cancer screening to that of standard screening in the “My Personal Breast Screening” (MyPeBS) randomised clinical trial.* *BMC Cancer* 2022; 22(1): 507.
- <sup>55</sup> Esserman LJ. *The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate.* *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 34.
- <sup>56</sup> Siddique M, Liu M, Duong P, Jambawalikar S, Ha R. *Deep Learning Approaches with Digital Mammography for Evaluating Breast Cancer Risk, a Narrative Review.* *Tomography* 2023; 9(3): 1110-1119.
- <sup>57</sup> Arasu VA, Habel LA, Achacoso NS, Buist DSM, Cord JB, Esserman LJ, et al. *Comparison of Mammography AI Algorithms with a Clinical Risk Model for 5-year Breast Cancer Risk Prediction: An Observational Study.* *Radiology* 2023; 307(5): e222733.
- <sup>58</sup> Yala A, Mikhael PG, Strand F, Lin G, Satuluru S, Kim T, et al. *Multi-Institutional Validation of a Mammography-Based Breast Cancer Risk Model.* *J Clin Oncol* 2022; 40(16): 1732-1740.



- <sup>59</sup> Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, Broeders M, Gennaro G, Clauser P, et al. *Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison With 101 Radiologists*. J Natl Cancer Inst 2019; 111(9): 916-922.
- <sup>60</sup> McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. *International evaluation of an AI system for breast cancer screening*. Nature 2020; 577(7788): 89-94.
- <sup>61</sup> Lång K, Josefsson V, Larsson A-M, Larsson S, Högberg C, Sartor H, et al. *Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study*. The Lancet Oncology 2023; 24(8): 936-944.
- <sup>62</sup> Rodríguez-Ruiz A, Krupinski E, Mordang JJ, Schilling K, Heywang-Köbrunner SH, Sechopoulos I, et al. *Detection of Breast Cancer with Mammography: Effect of an Artificial Intelligence Support System*. Radiology 2019; 290(2): 305-314.
- <sup>63</sup> van Nijnatten TJA, Payne NR, Hickman SE, Ashrafian H, Gilbert FJ. *Overview of trials on artificial intelligence algorithms in breast cancer screening – A roadmap for international evaluation and implementation*. European Journal of Radiology 2023; 167: 111087.
- <sup>64</sup> Gezondheidsraad. *WBO: Tomosynthese in het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2023; publicatie nr. 2023/07.
- <sup>65</sup> Aarts MJ, Voogd AC, Duijm LE, Coebergh JW, Louwman WJ. *Socioeconomic inequalities in attending the mass screening for breast cancer in the south of the Netherlands--associations with stage at diagnosis and survival*. Breast Cancer Res Treat 2011; 128(2): 517-525.
- <sup>66</sup> Mandrik O, Tolma E, Zielonke N, Meheus F, Ordóñez-Reyes C, Severens JL, et al. *Systematic reviews as a “lens of evidence”: Determinants of participation in breast cancer screening*. J Med Screen 2021; 28(2): 70-79.
- <sup>67</sup> Kregting LM, van Ravesteyn NT, Spijker W, Dierks T, Aitken CA, Geuzinge HA, et al. *Effects of a leaflet on breast cancer screening knowledge, explicit attitudes, and implicit associations*. Patient Educ Couns 2020; 2020; 103(12): 2499-2507.
- <sup>68</sup> *Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport*. Den Haag; Tweede Kamer, vergaderjaar 2022–2023, 32 793, nr. 649.
- <sup>69</sup> Holland K, Sechopoulos I, Mann RM, den Heeten GJ, van Gils CH, Karssemeijer N. *Influence of breast compression pressure on the performance of population-based mammography screening*. Breast Cancer Res 2017; 19(1): 126.
- <sup>70</sup> Moshina N, Sebuødegård S, Hofvind S. *Is breast compression associated with breast cancer detection and other early performance measures in a population-based breast cancer screening program?* Breast Cancer Res Treat 2017; 163(3): 605-613.



- <sup>71</sup> Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB). *Samenvatting Onderzoek SmartCurve*. 2021. <https://lrcb.nl/wp-content/uploads/2021/01/Samenvatting-Onderzoek-SmartCurve-website-LRCB.pdf>.
- <sup>72</sup> de Groot JE, Branderhorst W, Grimbergen CA, den Heeten GJ, Broeders MJM. *Towards personalized compression in mammography: a comparison study between pressure- and force-standardization*. Eur J Radiol 2015; 84(3): 384-391.
- <sup>73</sup> Henrot P, Boisserie-Lacroix M, Boute V, Troufléau P, Boyer B, Lesanne G, et al. *Self-compression Technique vs Standard Compression in Mammography: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med 2019; 179(3): 407-414.
- <sup>74</sup> Broeders MJ, Ten Voorde M, Veldkamp WJ, van Engen RE, van Landsveld-Verhoeven C, t Jong-Gunneman MN, et al. *Comparison of a flexible versus a rigid breast compression paddle: pain experience, projected breast area, radiation dose and technical image quality*. Eur Radiol 2015; 25(3): 821-829.
- <sup>75</sup> Jeukens CRLPN, van Dijk T, Berben C, Wildberger JE, Lobbes MBI. *Evaluation of pressure-controlled mammography compression paddles with respect to force-controlled compression paddles in clinical practice*. European Radiology 2019; 29(5): 2545-2552.
- <sup>76</sup> Moshina N, Sebuødegård S, Evensen KT, Hantho C, Iden KA, Hofvind S. *Breast compression and experienced pain during mammography by use of three different compression paddles*. Eur J Radiol 2019; 115: 59-65.
- <sup>77</sup> Miller D, Livingstone V, Herbison P. *Interventions for relieving the pain and discomfort of screening mammography*. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2008(1): Cd002942.
- <sup>78</sup> Freitas-Junior R, Martins E, Metran-Nascente C, Carvalho AA, Silva MFD, Soares LR, et al. *Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial on the use of paracetamol for performing mammography*. Medicine (Baltimore) 2018; 97(13): e0261.
- <sup>79</sup> Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. *Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms*. Environ Res 2018; 160: 152-182.
- <sup>80</sup> Van Gemert WA, Lanting CI, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Grooters HG, Kampman E, et al. *The proportion of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands attributable to lifestyle-related risk factors*. Breast Cancer Res Treat 2015; 152(1): 155-162.
- <sup>81</sup> Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. *Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer*. Am J Epidemiol 2016; 184(12): 884-893.
- <sup>82</sup> Engmann NJ, Golmakani MK, Miglioretti DL, Sprague BL, Kerlikowske K. *Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer*. JAMA Oncol 2017; 3(9): 1228-1236.





- <sup>83</sup> OECD (2024). *Beating Cancer Inequalities in the EU: Spotlight on Cancer Prevention and Early Detection*. OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/14fdc89a-en>
- <sup>84</sup> Integraal kankercentrum Nederland (IKNL). *Kanker in Nederland: sociaaleconomische verschillen*. <https://iknl.nl/kanker-in-nederland-ses-rapport-1#bvo>
- <sup>85</sup> Kregting LM, Sankatsing VDV, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. *Supplementary analysis from “Finding the optimal mammography screening strategy: A cost-effectiveness analysis of 920 modelled strategies”*. Rotterdam: Erasmus MC, 2023.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

### Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor het advies *Verbetermogelijkheden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker*

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, Amsterdam UMC, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. R.M.M. Crutzen, hoogleraar gedragsverandering en technologie, Universiteit Maastricht
- dr. mr. Y. Drewes, arts maatschappij en gezondheid, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- prof. dr. P.J.M. Elders, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC
- dr. A. Krom, senior docent/onderzoeker, sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, LUMC, Leiden
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. S.C. Linn, hoogleraar translationele oncologie, Universiteit Utrecht, internist-oncoloog Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- prof. mr. dr. M.C. Ploem, universitair hoofddocent gezondheidsrecht, Amsterdam UMC, en bijzonder hoogleraar recht, zorgtechnologie en geneeskunde, Universiteit van Amsterdam
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.W.R. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC

<sup>a</sup> Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.

### Geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

#### Structureel

- prof. dr. M.J.M. Broeders, hoogleraar personalized cancer screening, Radboudumc, Nijmegen
- dr. M.D. Dorrius, mamma- en thoraxradioloog, UMC Groningen

#### Incidenteel

- prof. dr. C.H. van Gils, hoogleraar epidemiologie van kanker UMC Utrecht, directeur KWF Kankerbestrijding
- dr. M. Lobbes, radioloog Maastricht UMC
- dr. R. Mann, radioloog, Radboudumc Nijmegen
- prof. dr. R. Pijnappel, hoogleraar mammaradiologie UMC Utrecht, CEO landelijk expertisecentrum voor bevolkingsonderzoek
- dr. N. van Ravesteijn, onderzoeker borstkankerscreening, Erasmus MC, Rotterdam

#### Waarnemers<sup>a</sup>

- J. van Geffen, VWS, Den Haag
- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- dr. P. Hugén, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven
- drs. R.H. Thöene, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven

#### Secretarissen

- dr. C.A. Aitken, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. J. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Verbetermogelijkheden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker.  
Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/04.

Auteursrecht voorbehouden

